

JULIE TURMEL

**LA SANTÉ CARDIORESPIRATOIRES DE L'ATHLÈTE D'ÉLITE:
PRINCIPALES PATHOLOGIES ET MÉCANISMES DE DÉVELOPPEMENT**

Thèse présentée
à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval
dans le cadre du programme de doctorat en médecine expérimentale
pour l'obtention du grade de philosophiæ doctor (Ph.D.)

Médecine expérimentale
FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ LAVAL

2011

Résumé

La prévalence élevée de problèmes respiratoires chez les athlètes rapportée dans la littérature et observée dans la pratique clinique, ainsi que l'importance du dépistage des problèmes cardiovasculaires chez les athlètes nous a amenés à évaluer la prévalence de ces différents problèmes cardiorespiratoires chez les athlètes d'endurance de différents sports de la région de Québec et de Chaudière-Appalaches. Nos études ont permis d'évaluer les effets de l'entraînement intensif et de facteurs environnementaux sur la fonction respiratoire et cardiovasculaire des athlètes de haut niveau et d'analyser certains mécanismes pouvant expliquer les anomalies observées. Nos résultats ont principalement démontré une forte prévalence d'asthme induit par l'exercice, de toux à l'effort chez les athlètes d'hiver, ainsi que quelques conditions cardiaques particulières, dont l'hypertension artérielle systémique de repos et d'effort chez les athlètes masculins.

À la suite d'une revue de littérature portant sur les effets de l'air froid sur la fonction respiratoire des athlètes qui pratiquent des sports d'hiver, nous avons voulu évaluer si l'on peut observer une variation saisonnière de la réactivité et de l'inflammation bronchique qui aurait pu expliquer les symptômes respiratoires fréquemment rapportés par ces athlètes. Nos résultats suggèrent qu'il n'y a pas de variation saisonnière de la réactivité ou de l'inflammation bronchique chez ces athlètes. Par contre, une légère diminution significative de la fonction pulmonaire est observée en période hivernale, comparativement à l'été et à l'automne, et celle-ci est associée à une atteinte de l'épithélium bronchique. La toux post-exercice étant le symptôme le plus fréquemment rapporté par les athlètes d'endurance pratiquant des sports d'hiver, nous avons évalué si le réflexe tussigène de ces athlètes pouvait être augmenté par l'inhalation de grands volumes d'air froid lors de l'entraînement hivernal. Nos résultats ont démontré que les athlètes avaient plus de toux post-exercice que les sujets témoins. Par contre, nous n'avons pas observé une augmentation du réflexe tussigène pendant la saison hivernale.

Nous avons par ailleurs évalué s'il y avait des différences de tension artérielle au repos et à l'effort, de variabilité cardiaque et de profil lipidique entre une période de repos et une période d'entraînement intense chez un groupe d'athlètes. Nos résultats suggèrent que la variabilité

cardiaque et la tension artérielle à l'effort sont augmentées en période d'entraînement. Une variabilité cardiaque basse est associée à un risque accru de problèmes cardiaques, tandis qu'une variabilité cardiaque augmentée est plutôt un facteur cardioprotecteur. La mesure de la variabilité cardiaque peut servir d'indice sur l'état d'entraînement. De plus, les athlètes avec une réponse hypertensive à l'effort ont des tensions artérielles de repos plus élevées, quoiqu'encore normales, en plus d'une réduction des facteurs protecteurs du profil lipidique (HDL), en comparaison avec les athlètes qui ont une réponse normotensive à l'effort.

Abstract

The high prevalence of cardiorespiratory problems in athletes reported in the literature and observed in our clinical practice, as well as the importance of cardiovascular screening in athletes lead us to evaluate the prevalence of different cardiorespiratory condition in endurance athletes of Quebec and Chaudiere-Appalaches area. Our studies allowed to assess the effect of intense training and environmental factors on respiratory and cardiovascular function in high level athletes as well as analyzed some mechanisms that could explain these particular cardiorespiratory conditions. Our results mainly showed a high prevalence of exercise-induced asthma, post-exercise cough in winter endurance athletes, and few cardiac abnormalities, such as arterial hypertension at rest and during exercise.

Following a literature review on the effects of cold air on lung function of athletes practicing winter sports, we have evaluated whether there was a seasonal variation in the airway responsiveness and airway inflammation which could explain the frequent respiratory symptoms that are reported by these athletes. Our results suggest that there is no seasonal variation in airway responsiveness or airway inflammation in these athletes. However, a significant decrease in lung function was observed during the winter compared to summer and fall time. It seems to be associated with epithelial damage which was significantly higher in the winter time. Post-exercise cough being the symptom most frequently reported by endurance athletes practicing winter sports, we assessed whether the cough reflex could be increased by the inhalation of large volumes of cold air during winter time in these athletes. Our results showed that athletes had more post-exercise cough (1 hour after and up to 8 hours after exercise) than control subjects. However, we have not observed an increase in the cough reflex during the winter season.

This has therefore led us to assess whether there were differences in resting and exercise blood pressure, heart rate variability and lipid profile between a resting period and a training period in a group of athletes. Our results suggest that heart rate variability and exercise blood pressure are increased during training period. In addition, athletes with an hypertensive response to exercise have higher resting blood pressure but within normal limits, as well as lowered values of protective factors of lipid profile (decrease in HDL) than those with a exercise normotensive response.

Avant-propos

L'introduction de cette thèse permet une révision des principaux sujets qui ont été abordés au cours de mon doctorat. Cette introduction se veut un résumé des réponses cardiorespiratoires à l'exercice, des différentes pathologies respiratoires et cardiovasculaires fréquentes chez l'athlète de haut niveau, ainsi que des mécanismes de développement de ces pathologies.

Chapitre II

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Influence of cold air on airways. Soumis à *l'American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*.

Ce chapitre se veut une revue de littérature sur les effets de l'air froid sur le système respiratoire, particulièrement chez les athlètes qui pratiquent des sports d'hiver. Valérie Bougault a participé à la rédaction de ce manuscrit, le Dr Paul Poirier a participé à la correction de cette revue et le Dr Louis-Philippe Boulet a participé à la rédaction et à la correction. Pour ma part, j'ai procédé à la revue de littérature et à la rédaction principale de cet article.

Chapitre III

Turmel J, Bougault V, Boulet LP. Seasonal Variations in Respiratory Health of Winter Athletes. Soumis à *Medicine and Sciences in Sports and Exercise*.

Cet article a évalué les effets de l'inhalation d'air froid chez des athlètes d'endurance, en analysant les variations saisonnières de la réactivité et de l'inflammation bronchique. Le Dr Louis-Philippe Boulet a participé à la rédaction du protocole, à la supervision des sujets et a collaboré à la rédaction du manuscrit. Valérie Bougault a effectué plusieurs tests avec les sujets de l'étude et a participé à la rédaction de l'article. Pour ma part, j'ai procédé à l'élaboration du protocole, au recrutement et à la majorité des visites avec les sujets, à l'analyse de données et à la rédaction du manuscrit.

Chapitre IV

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Seasonal variations of cough reflex in athletes training in a cold air environment. Soumis à *CHEST*.

Ce projet a été fait en parallèle avec le projet précédent. La toux étant le symptôme le plus fréquemment rapporté par les athlètes d'endurance qui pratiquent des sports d'hiver, nous avons évalué si l'inhalation d'air froid augmentait le réflexe tussigène. Le Dr Louis-Philippe Boulet a participé à la rédaction du protocole, à la supervision des sujets, ainsi qu'à la rédaction de cet article. Valérie Bougault a effectué plusieurs tests avec les sujets de ce projet et a participé à la correction de ce manuscrit. Le Dr Paul Poirier a participé à la supervision des sujets, ainsi qu'à la correction de ce manuscrit. Pour ma part, j'ai procédé à l'élaboration du protocole, au recrutement et à la majorité des visites avec les sujets, à l'analyse des données et à la rédaction du manuscrit.

Chapitre V

Turmel J, Bougault V, Blouin E, Poirier P, Boulet LP. A Canadian experience in cardiorespiratory screening in athletes: What we learned? Soumis à *Canadian Journal of Cardiology*.

Ce projet a permis d'évaluer la prévalence des maladies cardiorespiratoires chez les athlètes d'endurance de la région de Québec et de Chaudière-Appalaches. J'ai participé à l'élaboration du protocole, au recrutement et aux tests avec les sujets, à l'analyse des données, ainsi qu'à la rédaction du manuscrit. Le Dr Louis-Philippe Boulet et le Dr Paul Poirier ont participé à l'élaboration du protocole, ont assuré la supervision des sujets et ont participé à la rédaction du manuscrit. Evelyne Blouin et Valérie Bougault ont effectué plusieurs tests avec les sujets de l'étude. Valérie Bougault a aussi participé à la rédaction du manuscrit.

Chapitre VI

Turmel J, Bougault V, Boulet LP, Poirier P. Exaggerated blood pressure response to exercise: a predictor of future hypertension in endurance athletes? Soumis à *Blood Pressure Monitoring*.

Cet article compare la tension artérielle, la variabilité cardiaque et le profil lipidique chez des athlètes de haut niveau entre une période de repos et une période d'entraînement. Le Dr Paul Poirier a participé à la rédaction du protocole, a assuré la supervision des sujets et a participé à la rédaction de cet article. Dr Louis-Philippe Boulet et Valérie Bougault ont participé à la rédaction et la correction de ce manuscrit. Valérie Bougault a également fait les tests avec les sujets de l'étude. Pour ma part, j'ai rédigé le protocole, recruté les sujets, fait les visites aux sujets de l'étude, analysé les données et rédigé cet article.

Remerciements

Voilà une décennie d'études qui se termine et une nouvelle qui s'amorce. La réalisation de ce doctorat a représenté, pour moi, un défi de taille.

Évidemment, il n'y a pas de recherche sans sujets. J'aimerais vous remercier, chers athlètes et entraîneurs, pour votre précieuse collaboration. Votre temps et votre ouverture sont certainement les facteurs clés qui ont permis la réussite de nos projets. C'est grâce à votre participation et à votre dévouement que nous avons pu compléter nos travaux de recherche. J'espère avoir l'occasion de vous côtoyer à nouveau, vous êtes des jeunes inspirants!

Mes remerciements vont d'abord à mon directeur le Dr Louis-Philippe Boulet. Merci de m'avoir donné l'occasion de poursuivre des études doctorales. Votre expertise, vos connaissances, votre rigueur scientifique et votre passion de chercheur et de clinicien ont été des atouts importants au développement et à l'accomplissement de mes projets, ainsi qu'à mon apprentissage. Un grand merci à mon co-directeur le Dr Paul Poirier. Votre expertise unique m'a permis d'élargir mes connaissances et de m'ouvrir sur de nouvelles possibilités. Votre enthousiasme a été contagieux. Merci à tous les deux de m'avoir laissé une grande autonomie qui m'a permis de découvrir mes forces et mes faiblesses. Merci de m'avoir appuyée, guidée et de m'avoir offert toutes ces opportunités.

Au cours de ces années d'études, j'ai eu la chance et le plaisir d'être entourée de gens merveilleux. Un immense merci aux infirmières de recherche pour leur dévouement et leur précieuse collaboration. Merci à tous les gens des équipes de recherche du Dr Boulet et du Dr Poirier pour votre aide et votre appui, sachez qu'il aurait été impossible d'aller au bout de ma démarche sans votre précieuse contribution. Vous avez été très généreux. Ce fut un plaisir de travailler avec chacun d'entre vous.

Un merci spécial à Valérie Bougault, avec qui j'ai eu la chance de travailler pendant près de trois ans. Un peu intriguée par cette française qui débarquait pour des études post-doctorales, cette dernière est finalement devenue une grande amie avec qui j'ai eu beaucoup plaisir. Merci pour

l'aide précieuse que tu m'as apportée. Ton énergie et ton enthousiasme ont rendu bien des situations plus faciles. Malgré le fait que tu sois maintenant de l'autre côté de l'Atlantique, tu es toujours bien présente pour moi. Tu me manques beaucoup. À notre amitié!

Pour l'inspiration, votre écoute, vos judicieux conseils, merci chers parents. Malgré vos propres épreuves, vous avez toujours été là pour moi. Il est beaucoup plus facile de faire face aux défis qui surviennent lorsque nous sommes appuyés par des gens qui croient en nous et qui nous aiment.

Merci à ma grande amie de toujours, Joly-Anne, pour les nombreuses heures que tu as consacrées à l'amélioration de la qualité linguistique de cette thèse et à Isabelle qui a pris le relais lors de la naissance de ta petite fille. Merci également pour ton oreille attentive et ton amitié sincère.

Thanks Jeff Martin for your music and your inspiration. Let's rock and roll!

Finalement, merci à l'homme de ma vie, Didier. La palme d'or de l'endurance te revient. Tu as su accepter mes états d'âme tout en m'encourageant à persévérer. Tu as toujours su m'écouter et me comprendre, comme toi seul sais le faire. Dans les nombreuses impasses qui ont surgi au cours des quatre dernières années, ton positivisme m'a toujours interdit d'envisager de baisser les bras. Dans les moments de succès, tu as su partager mes joies. À toi, mon âme sœur, je t'aime.

Ces années d'études m'ont permis d'acquérir beaucoup de connaissances. Toutefois, elles m'ont aussi permis d'évoluer au plan personnel. Vous tous m'avez aidé à devenir ce que je suis aujourd'hui.

Sincèrement merci.

Table des matières

Résumé	ii
Abstract	iv
Avant-propos	v
Remerciements	viii
Tables des matières	x
Liste des tableaux	xv
Liste des figures	xvii
Liste des abréviations	xviii
Chapitre I INTRODUCTION	2
1. PHYSIOLOGIE DE L'EXERCICE	3
1.1 Le système cardiovasculaire à l'effort	3
1.2 Le système respiratoire à l'effort	6
1.2.1 La réponse des bronches à l'exercice	7
1.3 Les effets chroniques de l'entraînement en endurance sur le système cardiorespiratoire	7
2. LE SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	9
2.1 Exercice et système nerveux autonome	9
2.2 Adaptations neurophysiologiques du cœur à l'exercice	11
2.3 Comparaison de la variabilité cardiaque entre les athlètes et les sujets non-athlètes	14
2.4 Les effets de l'entraînement chez les non-athlètes	19
2.5 Influence de l'âge et du sexe sur la variabilité cardiaque	19
2.6 Surentraînement et système nerveux autonome	23
3. LE CŒUR D'ATHLÈTE	26
3.1 Modifications électriques	27
3.2 Modifications morphologiques et fonctionnelles	31
3.3 Comparaison de l'hypertrophie cardiaque entre les athlètes pratiquant des sports d'endurance et les athlètes pratiquant des sports de force	38
3.4 Facteurs déterminants l'hypertrophie cardiaque de l'athlète	39
3.5 Les effets du désentraînement sur l'hypertrophie cardiaque	43
3.6 Évaluation de l'hypertrophie cardiaque de l'athlète	43

4. PRINCIPALES CAUSES DE MORT SUBITE D'ORIGINE CARDIOVASCULAIRE CHEZ L'ATHLÈTE	46
4.1 La cardiomyopathie hypertrophique	46
4.2 La cardiomyopathie dilatée	51
4.3 La dysplasie arythmogène du ventricule droit	52
4.4 La myocardite	52
4.5 Les anomalies congénitales des artères coronaires	52
4.6 Le pont myocardique	53
4.7 La maladie coronarienne	53
4.8 La rupture ou dissection de l'aorte: le Syndrome de Marfan	54
4.9 Les maladies valvulaires	56
4.10 Les arythmies et les troubles de conduction	57
4.11 L'utilisation de substances illicites	58
5. TENSION ARTÉRIELLE	61
5.1 Les effets de l'exercice sur la tension artérielle	61
5.2 La réponse de la tension artérielle à l'effort	61
5.3 Les mécanismes de régulation de la tension artérielle à l'effort	63
5.4 La réponse exagérée de la tension artérielle à l'effort	64
5.5 Les mécanismes de la réponse exagérée de la tension artérielle à l'effort	65
6. HYPERTENSION ARTÉRIELLE	65
6.1 Prévalence	66
6.2 Principaux facteurs étiologiques	67
6.3 Les conséquences de l'hypertension artérielle	68
6.4 Histoire familiale	69
6.5 L'influence du sexe et rythme circadien	70
6.6 Évaluation de la tension artérielle et critères diagnostiques	72
6.6.1 L'automesure de la tension artérielle	73
6.6.2 Mesure ambulatoire de la tension artérielle	73
6.6.3 L'épreuve d'effort	76
6.7 Prédiction d'une hypertension artérielle future	81
6.8 Valeur prédictive de la tension artérielle d'effort	82
6.9 Traitement de l'hypertension artérielle	84
6.9.1 Traitement pharmacologique	84
6.10 Participation aux sports chez les athlètes hypertendus	88
7. LE SYSTÈME RESPIRATOIRE	92
7.1 L'asthme	92
7.1.1 Prévalence	95
7.1.2 Caractéristiques selon le sexe	96
7.2 L'hyperréactivité bronchique	97
7.2.1 Rythme circadien de l'hyperréactivité bronchique	98

7.3 Mécanismes de développement de l'hyperréactivité bronchique et de l'asthme	99
7.3.1 Inflammation bronchique	99
7.3.2 Remodelage bronchique	100
7.3.3 Rôle de l'atopie	105
7.4 Bronchoconstriction induite par l'exercice	108
7.4.1 Les effets bénéfiques de l'entraînement en endurance chez l'asthmatique	109
7.4.2 Mécanismes de la bronchoconstriction induite par l'exercice	109
7.4.2.1 Stress osmotique	109
7.4.2.2 Stress thermique	110
7.5 Diagnostic de l'asthme	112
7.5.1 Exploration fonctionnelle	114
7.5.1.1 Spirométrie	114
7.5.1.2 Débit-mètre de pointe	115
7.5.1.3 Réversibilité aux bronchodilatateurs	116
7.5.2 Évaluation de l'hyperréactivité bronchique	116
7.5.2.1 Méta-choline et histamine	117
7.5.3 Évaluation de l'inflammation bronchique	117
7.5.3.1 Expectoration induite	117
7.5.4 Évaluation de l'atopie	118
7.5.4.1 Tests cutanés d'allergie	118
7.6 Traitement de l'asthme	118
7.6.1 Les bronchodilatateurs	118
7.6.2 Les anti-inflammatoires	119
7.6.3 Les antileucotriènes	120
8. PROBLÈMES RESPIRATOIRES CHEZ L'ATHLÈTE D'ÉLITE	121
8.1 Bronchoconstriction induite par l'exercice	121
8.1.1 Prévalence	121
8.1.2 Mécanismes de la bronchoconstriction induite par l'exercice	121
8.2 Hyperréactivité bronchique	125
8.2.1 Prévalence	125
8.2.2 Mécanismes de développement de l'hyperréactivité bronchique	126
8.2.2.1 Inflammation et remodelage bronchique chez l'athlète	126
8.3 Facteurs favorisant de développement de l'hyperréactivité bronchique et de la bronchoconstriction induite par l'exercice	130
8.3.1 Entraînement	130
8.3.2 Atteinte des fonctions immunes	130
8.3.3 L'air froid	132
8.3.4 Les allergènes	134
8.3.5 L'exposition aux dérivés du chlore en piscine	134
8.3.6 Le tabagisme	135
8.3.7 La pollution atmosphérique	136
8.3.7.1 Ozone	137
8.3.7.2 Dioxyde de soufre	138
8.3.7.3 Dioxyde d'azote	138

9. DIAGNOSTIC DE LA BRONCHOCONSTRICTION INDUITE PAR L'EXERCICE ET ÉVALUATION DE LA RÉACTIVITÉ BRONCHIQUE CHEZ L'ATHLÈTE	139
9.1 Tests diagnostics	143
9.1.1 Siprométrie	144
9.1.2 Réversibilité aux bronchodilatateurs	144
9.1.3 Tests de provocation bronchique directs	144
9.1.3.1 Agents pharmacologiques	144
9.1.3.1.1 Métacholine	144
9.1.4 Tests de provocation bronchique indirects	146
9.1.4.1 Épreuve d'effort	146
9.1.4.2 Hyperventilation isocapnique	147
9.1.4.3 Aérosols hyperosmolaires	148
9.1.4.3.1 Salin 4,5%	149
9.1.4.3.2 Mannitol	149
9.2 Diagnostics différentiels de la bronchoconstriction induite par l'exercice	150
9.2.1 Dysfonctions du larynx induites par l'exercice	151
9.2.1.1 Dysfonction des cordes vocales	151
9.2.1.2 Laryngomalacie	153
9.2.2 Reflux gastro-eosophagien	153
9.2.3 Syndrome d'hyperventilation	154
9.2.4 Œdème pulmonaire	155
9.2.5 Hypoxémie artérielle	155
10. TRAITEMENT DE LA BRONCHOCONSTRICTION INDUITE PAR L'EXERCICE ET DE L'ASTHME CHEZ L'ATHLÈTE	155
10.1 Agonistes β_2	156
10.2 Glucocorticostéroïdes inhalés	157
10.3 Antileucotriènes	157
10.4 Autres médicaments	157
10.5 Effets des médicaments pour traiter l'asthme sur la performance physique	158
11. AUTRES PROBLÈMES RESPIRATOIRES CHEZ L'ATHLÈTE D'ÉLITE	160
11.1 La rhinite	160
11.2 La toux post-exercice	162
12. PRÉVENTION DES PROBLÈMES RESPIRATOIRES	165
12.1 Reconnaissance précoce	165
12.2 Prévention et suivi	167
12.2.1 Prévention primaire	168
12.2.2 Prévention secondaire	169
12.2.2.1 Assainissement de l'environnement	170

12.2.2.2	Traitements pharmacologiques	172
12.2.2.3	L'immunothérapie	177
13.	DÉPISTAGE MÉDICAL PRÉ-PARTICIPATION AUX SPORTS	177
13.1	Dépistage des conditions cardiaques	180
13.1.1	Limitations du dépistage en cardiologie	184
13.1.2	Sensibilité du dépistage en cardiologie	186
13.1.3	Spécificité du dépistage en cardiologie	187
13.1.4	Réduction de la mortalité cardiovasculaire	188
13.2	Dépistage des conditions médicales non cardiaques	192
13.2.1	Système respiratoire	194
13.2.1.1	Dépistage	198
13.2.1.2	Éducation	200
13.2.2.	Hématologie et fer	201
14.	HYPOTHÈSES ET BUTS	205
Chapitre II		207
	Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Influence of cold air on airways <i>Soumis à l'American Journal of Respiratory Critical Care Medicine</i>	
Chapitre III		243
	Turmel J, Bougault V, Boulet LP. Seasonal Variations in Respiratory Health of Winter Athletes <i>Soumis à Medicine and Sciences in Sports and Exercise</i>	
Chapitre IV		271
	Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Seasonal variations of cough reflex in athletes training in a cold air environment <i>Soumis à CHEST</i>	
Chapitre V		300
	Turmel J, Bougault V, Blouin E, Poirier P, Boulet LP. A Canadian experience in cardiorespiratory screening in athletes: What we learned? <i>Soumis à Canadian Journal of Cardiology</i>	
Chapitre VI		329
	Turmel J, Bougault V, Boulet LP, Poirier P Exaggerated blood pressure response to exercise: a predictor of future hypertension in endurance athletes? <i>Soumis à Blood Pressure Monitoring</i>	
Chapitre VII	Discussion et conclusion	354
BIBLIOGRAPHIE		361
ANNEXE	Curriculum Vitea	445

Liste de tableaux

Chapitre I

Tableau 1.	Mesures du domaine temporel et spectral de la variabilité RR	13
Tableau 2.	Études comparatives entre athlètes et sujets sédentaires	18
Tableau 3.	Paramètres de la variabilité cardiaque chez des athlètes séniors et des sujets non-athlètes séniors	22
Tableau 4.	Les effets du surentraînement sur les paramètres de la variabilité cardiaque	26
Tableau 5.	Comparaison de la prévalence des particularités observées à l'ECG de repos chez des sportifs d'endurance vs. des sportifs de disciplines de force-vitesse	27
Tableau 6.	Diagnostic d'une HVG chez l'athlète	28
Tableau 7.	Caractéristiques de la fonction cardiaque d'athlètes de sexe masculin britanniques pratiquant différents sports	35
Tableau 8.	Caractéristiques de la fonction cardiaques d'athlètes de sexe féminine britanniques pratiquant différents sports	36
Tableau 9.	Limites supérieures des critères échographiques caractérisant le cœur d'athlète	37
Tableau 10.	Diagnostic d'une hypertrophie cardiaque chez l'athlète	50
Tableau 11.	Les effets néfastes des substances illicites sur le système cardiovasculaire	60
Tableau 12.	Classification de la tension artérielle selon l'Organisation mondiale de la santé	66
Tableau 13.	Les valeurs de tension artérielle au MAPA	75
Tableau 14.	Protocoles et définitions utilisés dans les études sur la réponse de la TA à l'effort	80
Tableau 15.	Sensibilité, spécificité et valeur prédictive de la réponse hypertensive à l'effort	83
Tableau 16.	Effets physiologiques des traitements pharmacologiques de l'HTA	87
Tableau 17.	Lignes directives pour la participation aux sports chez les athlètes hypertendus	90
Tableau 18.	Participation aux sports chez les athlètes hypertendus	91
Tableau 19.	Facteurs d'augmentation de la morbidité et de la mortalité associés à l'asthme	96
Tableau 20.	Critères de maîtrise de l'asthme selon le consensus canadien 2010	114
Tableau 21.	Médications pour le traitement de l'asthme selon les règles de l'AMA	176
Tableau 22.	Histoire médicale personnelle et familiale pour le dépistage des maladies cardiaques	182
Tableau 23.	Examen physique pour le dépistage des maladies cardiaques	182
Tableau 24.	Prédicteurs de disqualifications parmi les athlètes avec ECG de repos normal	190
Tableau 25.	Causes de disqualification du sport de compétition suite au dépistage	190
Tableau 26.	Dépistage pré-participation aux sports dans différents pays européens	191
Tableau 27.	Problèmes médicaux chez les athlètes aux Jeux olympiques de 2002	193

Tableau 28.	Probabilité d'une BIE selon les caractéristiques de l'allergie et de l'asthme	197
Tableau 29.	Prévalence de la BIE en fonction des caractéristiques de l'asthme et de l'allergie	197

Liste des figures

Chapitre I

Figure 1.	Facteurs augmentant le débit cardiaque à l'effort	5
Figure 2.	Anatomie interne du cœur (vue frontale)	32
Figure 3.	Causes de morts subites cardiovasculaires chez 1435 athlètes américains entre 1980 et 2005	46
Figure 4.	Facteurs déclencheurs de l'asthme	92
Figure 5.	Principaux éléments du développement de l'asthme allergique	94
Figure 6.	Prévalence de l'asthme dans le monde	95
Figure 7.	Caractéristiques histopathologiques du remodelage bronchique dans l'asthme	101
Figure 8.	Déséquilibre dans la survie, la prolifération et l'apoptose	102
Figure 9.	Principaux mécanismes et rôle des cellules structurales et inflammatoires impliquées dans le remodelage bronchique chez l'asthmatique	105
Figure 10.	Mécanismes de la réaction allergique	107
Figure 11.	Bronchoconstriction induite par l'exercice	112
Figure 12.	Exemple de courbes d'expiration forcée	115
Figure 13.	Diagnostic d'asthme: mesure de la fonction pulmonaire démontrant une réversibilité significative post-bronchodilatateur	116
Figure 14.	Évènements aigus qui conduisent à la BIE chez le sujet asthmatique (à gauche) et évènements qui entraînent le développement de la BIE chez l'athlète (à droite)	125
Figure 15.	Athlètes d'endurance vs. athlètes de force-vitesse aux Jeux olympiques entre 1996 et 2004, pourcentage moyens des athlètes qui ont fait une demande d'AUT pour des agonistes β_2	142
Figure 16.	Pourcentage d'athlètes qui ont soumis une AUT (Sydney) ou qui ont une AUT approuvée (Salt Lake City, Athènes, Turin) pour l'utilisation d'agonistes β_2 et pourcentage d'athlètes qui ont gagné une médaille aux Jeux olympiques entre 2000 et 2006	143
Figure 17.	Dysfonction des cordes vocales induite par l'exercice (A), laryngomalacie induite par l'exercice (B), larynx normal à l'effort (C)	152
Figure 18.	Diagnostic, traitement et suivi de l'asthme chez l'athlète	158
Figure 19.	Continuum de la prise en charge de l'asthme	175
Figure 20.	Altérations physiologiques survenant à l'exercice intense pendant la récupération	181
Figure 21.	Protocole du dépistage cardiovasculaire de l'étude italienne	183
Figure 22.	Efficacité du dépistage de la BIE	198

Liste des abréviations

ABPM	<i>Ambulatory blood pressure monitoring</i>
ACSM	<i>American College of Sports Medicine</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AHR	<i>Airway hyperresponsiveness</i>
AIE	Asthme induit par l'exercice
AMA	Agence mondiale antidopage
AMP	Adénosine monophosphate
Apo-B	<i>Apolipoprotein B</i>
AR	Modèle autorégressif
ARA	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AUT	Autorisation d'usage thérapeutique
BF	Basse fréquence
BF/HF	Ratio basses/hautes fréquences
BID	Deux fois par jour (prise de la médication)
BIE	Bronchoconstriction induite par l'exercice
BP	<i>Blood pressure</i>
bpm	Battement par minute
Ca ²⁺	Ion calcium
C ₅	<i>Concentration of inhaled capsaicin causing 5 cough</i>
CC16	Protéine des cellules de Clara
C ₆ H ₆	Benzène
CIO	Comité international olympique
CO ₂	Dioxyde de carbone
CM-CIO	Commission médicale du Comité international olympique
CMD	Cardiomyopathie dilatée
CMH	Cardiomyopathie hypertrophique
CO	Monoxyde de carbone
CO ₂	Carbon dioxide
COHb	Carboxyhémoglobine
CP20	Concentration nécessaire pour induire une chute de 20% du VEMS
CVF	Capacité vitale forcée
2-D	Deux dimensions
3-D	Trois dimensions
DBP	<i>Diastolic blood pressure</i>
DCV	Dysfonction des cordes vocales
DEM ₅₀	Débit expiratoire médian
DEMM ₂₅₋₇₅	Débit moyen entre 25 et 75% de la capacité vitale forcée
DEP	Débit expiratoire de pointe
DIM	Débit inspiratoire maximal
DIVGd	Diamètre interne du VG lors de la diastole
DLIE	Dysfonctions du larynx induites par l'exercice DTT Dithiothreitol

DVDA	Dysplasie ventriculaire droite arythmogène
ECG	Électrocardiogramme
ECG	<i>Electrocardiogram</i>
EDRF	Facteur de relaxation endothéliale
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>
EIA	<i>Exercise-induced asthma</i>
EIB	<i>Exercise-induced bronchoconstriction</i>
eNOS	NO synthase
EPO	Éosinophile peroxydase
EPPS	Évaluation préparticipation aux sports
ET-1	Endothéline -1
EVH	<i>Eucapnic voluntary hyperpnea</i>
FC	Fréquence cardiaque
FEV ₁	<i>Forced expiratory volume in one second</i>
FFT	Méthode de transformation rapide de Fourier
FVC	<i>Forced vital capacity</i>
H ⁺	Ion hydrogène
Hb	Hémoglobine
HC	Hypertrophie cardiaque
HCM	<i>Hypertrophic cardiomyopathy</i>
HCO ³⁻	Ion bicarbonate
HF	Haute fréquence
HR	<i>Heart rate</i>
HRB	Hyperréactivité bronchique
HTA	Hypertension artérielle
HVE	Hyperventilation eucapnique
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IECA	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
Ig-A	Immunoglobuline-A
IgE	Immunoglobuline-E
IL-5	Interleukine-5
IL-8	Interleukine-8
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
K ⁺	Ion potassium
LBA	Lavage bronchoalvéolaire
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LIE	Laryngomalacie induite par l'exercice
LNH	Lipocaline neutrophile humaine
LTB ₄	Leukotriène-B ₄
LTC ₄	Leukotriène-C ₄
LTE ₄	Leukotriène-E ₄
MAPA	Monitoring ambulatoire de pression artérielle
MIT	<i>Methacholine inhalation test</i>
MMPs	Métalloprotéinases
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
MVG	Masse du VG
NCAA	<i>National Collegiate Athletic Association</i>

NCCSIR	<i>National Center for Catastrophic Sport Injury Research</i>
NK	<i>Natural killers cells</i>
NNmoyen	Moyenne de tous les intervalles RR
NO	Oxyde nitrique
NO ₂	Dioxyde d'azote
O ₂	Oxygène
O ₃	Ozone
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORL	Oto-rhino-laryngologique
PC ₂₀	<i>Concentration of inhaled methacholine causing a 20% decrease of the forced expiratory flow in one second</i>
PGD ₂	Prostaglandine D ₂
PGE ₂	Prostaglandine E ₂
PGF _{2α}	Prostaglandine- F _{2α}
PM1	Particules très fines dont le diamètre est inférieur à 1µm
pNN50	Le pourcentage de NN variant de plus de 50 ms
ppb	Partie par milliard
PPVGd	Épaisseur de la paroi postérieure du VG lors de la diastole
Q	Débit cardiaque
RANTES	Regulated on Activation Normal T Expressed and Selected
Ratio E/A	Ratio between early (E) and late (atrial-A) ventricular filling velocity
RARs	Récepteurs à adaptation rapide
RER	Quotient respiratoire
RER	<i>Respiratory exchange ratio</i>
rMSSD	Racine carrée de l'écart moyen par période fixe de 5 minutes (balance sympathovagale)
rMSSD	<i>Root mean square of successive RR differences</i>
SC	Surface corporelle
SBP	Systolic blood pressure
SCD	<i>Sudden cardiac death</i>
SDANN	Écart-type de la moyenne des intervalles NN pour chaque période de 5 minutes
SDNN	Écart type de l'intervalle RR
SDNN	<i>Standard deviation of normal RR intervals</i>
SIVd	Épaisseur du septum interventriculaire lors de la diastole
SNA	Système nerveux autonome
SO ₂	Dioxyde de soufre
S/PP	Septum/paroi postérieure
STOVAS	Syndrome de toux originant des voies aériennes supérieures
SV1	Seuil aérobic
SV2	Seuil de désadaptation respiratoire

TA	Tension artérielle
TAD	Tension artérielle diastolique
TAS	Tension artérielle systolique
TGF- β	<i>Transforming growth factor</i>
THC	Tétrahydrocannabinol
TIMP	Inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases
TNF- α	Facteur de nécrose tumorale
VCD	<i>Vocal cord dysfunction</i>
VCO ₂	Production de dioxyde de carbone
VCO ₂	<i>Carbon dioxide production</i>
VE	<i>Pulmonary ventilation</i>
VE	Ventilation pulmonaire
VEMS	Volume expiratoire maximal en une seconde
VEMS/CVF	Indice de Tiffeneau
VES	Volume d'éjection systolique
VG	Ventricule gauche
VGTD	Ventricule gauche en télédiastolique
VIP	Peptide intestinal vasoactif
VMV	Ventilation maximale volontaire
VO ₂	Consommation d'oxygène
VO ₂ max	Consommation maximale d'oxygène
VO ₂	<i>Oxygen consumption</i>
VO ₂ max	<i>Maximal oxygen consumption</i>

Chapitre I
Introduction

1. PHYSIOLOGIE DE L'EXERCICE

1.1 Le système cardiovasculaire à l'effort

À l'exercice, les muscles actifs consomment beaucoup plus d'oxygène et de substrats énergétiques. Les processus métaboliques sont activés et génèrent des sous-produits que l'organisme doit éliminer. Lors d'un exercice intense ou prolongé, la température corporelle augmente et les ions hydrogène (H^+) apparaissent dans les muscles et le sang, ce qui entraîne une diminution du pH. Le système cardiovasculaire va, par conséquent, s'adapter en modifiant plusieurs paramètres tels que : 1) la fréquence cardiaque (Fc), 2) le volume d'éjection systolique (VES), 3) le débit cardiaque (Q), 4) le débit sanguin, 5) la tension artérielle (TA) et le volume sanguin.¹

La Fc de repos, chez les sujets d'âge moyen, se situe généralement entre 60 et 80 battements par minute (bpm). Chez les athlètes, ces valeurs se situent plutôt entre 25 et 40 bpm.¹ À l'exercice, la Fc augmente rapidement en fonction de l'intensité de l'effort. La Fc augmente relativement rapidement, puis atteint un plateau qui constitue la Fc d'équilibre ou *steady state*. C'est le niveau optimal pour lequel la Fc satisfait aux besoins métaboliques. Pour chaque augmentation successive de l'intensité de l'effort, la Fc atteint un nouveau plateau en une ou deux minutes. Toutefois, plus l'exercice est intense, plus la stabilisation de la Fc prend du temps. Les sujets qui possèdent les meilleures capacités d'endurance cardiorespiratoire sont ceux qui, à une même intensité d'exercice, ont les Fc d'équilibre les plus basses.¹

Pour permettre au cœur de travailler plus efficacement, le VES augmente avec l'exercice. C'est le principal déterminant de la capacité d'endurance cardiorespiratoire et il est fonction du retour veineux et de la capacité de remplissage ventriculaire, qui déterminent le volume de remplissage ventriculaire. Le VES est aussi fonction de la contractilité ventriculaire et de la pression sanguine dans l'aorte et le tronc artériel pulmonaire, qui déterminent l'aptitude des ventricules à se vider et donc la tension artérielle. Chez les sujets non-athlètes, le VES passe de 50-60 ml au repos à 120 ml à l'effort, alors que chez les athlètes, il passe de 80-110 ml au repos à 160-200 ml à l'exercice maximal.¹

Le débit cardiaque (Q) est le produit de la Fc par le VES. Au repos, le débit cardiaque est d'environ 5 L/min et il augmente avec l'intensité de l'exercice pour atteindre 20 à 40 L/min (ces valeurs peuvent varier en fonction de la taille et le niveau d'entraînement). L'augmentation de la Fc sert d'abord à maintenir un débit cardiaque suffisant et ensuite à augmenter l'apport en oxygène aux muscles actifs. Ainsi, pour des intensités faibles d'exercice, l'augmentation du débit cardiaque est due à la fois à l'augmentation de la Fc et à celle du VES; mais lorsque l'intensité de l'effort dépasse 40 à 60 % de la capacité aérobie maximale (VO_{2max}), le VES plafonne et le débit cardiaque est principalement le résultat de l'augmentation de la Fc.¹

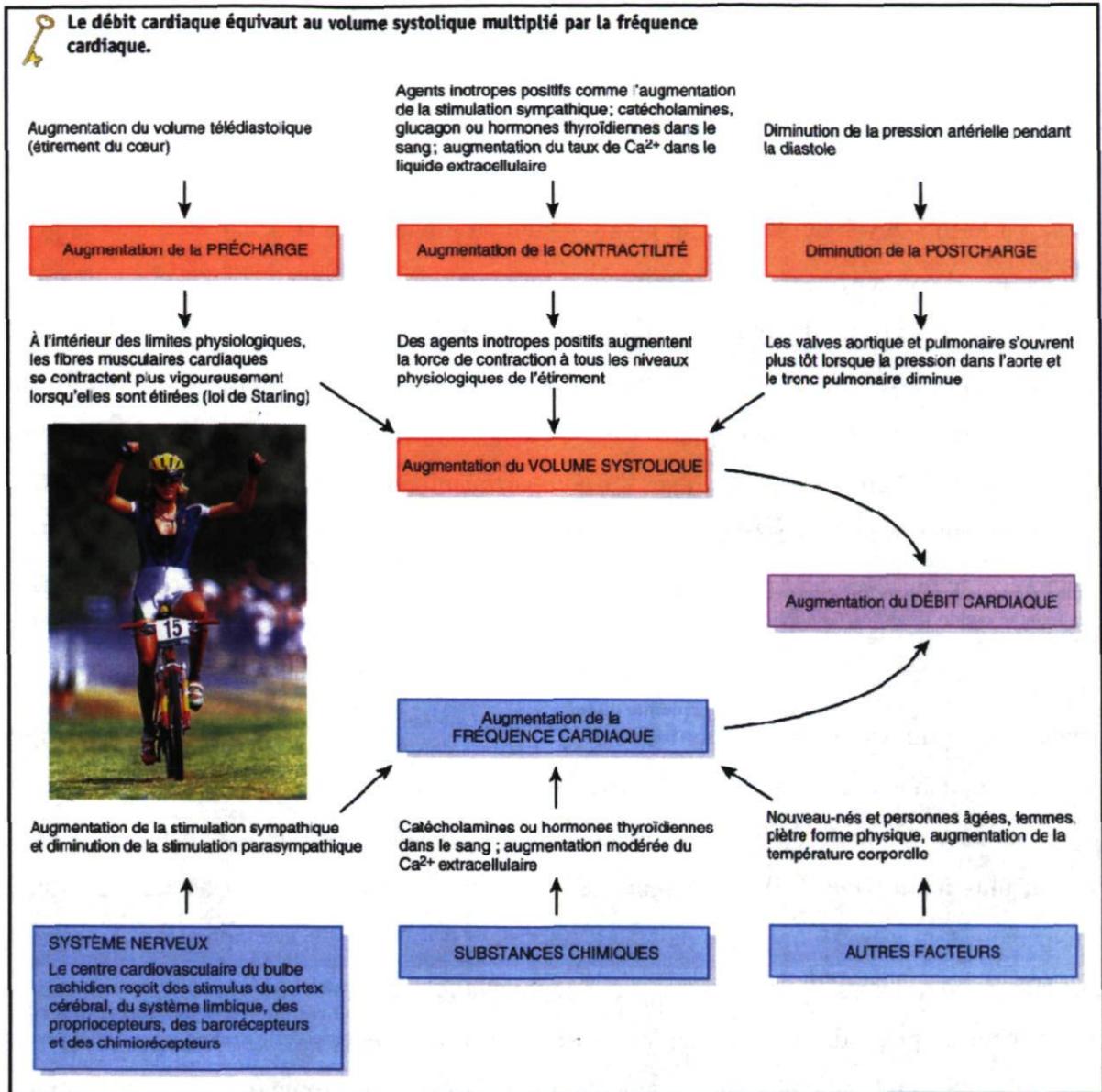
Au repos, les muscles reçoivent 15 à 20 % du débit sanguin total, tandis qu'à l'exercice, c'est près de 80 à 85 % du débit sanguin qui leur est acheminé. Ceci est possible par une diminution du débit sanguin aux viscères.¹

Au repos, la concentration en oxygène sanguine est de 20 ml pour 100 ml dans le système artériel et de 14 ml pour 100 ml dans le système veineux; la différence entre ces deux valeurs constitue la différence artério-veineuse, qui reflète la quantité d'oxygène sanguin prélevée par les tissus. À l'exercice, la différence artério-veineuse augmente progressivement avec l'exercice. À l'effort maximal, la valeur de repos peut être multipliée par trois, témoignant d'une diminution de la quantité d'oxygène dans le sang veineux en réponse à l'augmentation de la quantité d'oxygène qui est prélevée par les tissus.¹

Le volume plasmatique diminue à l'exercice en raison de l'augmentation de la pression hydrostatique secondaire à l'élévation de la tension artérielle, qui favorise l'exsudation d'eau à travers les capillaires et l'augmentation de la pression osmotique, secondaire à l'accumulation de sous-produits dans les tissus. Toutefois, lors d'un exercice prolongé ou en température chaude, la sudation entraîne des pertes d'eau importantes aux dépens du volume plasmatique, exposant au risque de déshydratation. La perte d'eau plasmatique entraîne une hémococoncentration, soit une augmentation de la concentration des globules rouges par unité de volume du sang.¹

À l'exercice, le pH sanguin peut devenir nettement plus acide, passant de 7,4 au repos à 7 ou un peu moins à l'effort. Cette acidose sanguine est essentiellement due à l'accumulation de lactate.¹

Figure 1. Facteurs augmentant le débit cardiaque à l'effort



1.2 Le système respiratoire à l'effort

Alors qu'au repos la ventilation (VE) d'un sujet sain est d'environ 5 L/min. À l'effort, elle augmente entre 50 à 100 L/min et elle peut même atteindre 200 L/min chez les athlètes lors d'un effort intense.¹ La fréquence respiratoire passe alors de 12 à 16 par minute au repos, pour atteindre 30 à 60 respirations par minute à l'effort.¹

Lors d'un effort physique, la ventilation augmente en fonction de la demande métabolique, afin de fournir l'oxygène (O₂) nécessaire à l'organisme mais également de maintenir les concentrations d'O₂, de dioxyde de carbone (CO₂) et de pH sanguin et tissulaire à leurs valeurs normales. L'activité métabolique engendre des variations de température et des modifications chimiques dans le sang, comme le pH. Du fait de son utilisation musculaire plus importante, la pression partielle en O₂ diminue dans le compartiment musculaire, augmentant la différence artério-veineuse en oxygène. Parallèlement, le sang se charge en CO₂ et en ions H⁺, stimulant les chémorécepteurs et les centres respiratoires, et augmentant ainsi la fréquence et l'amplitude de la respiration.¹

Ainsi, lors d'un exercice maximal à charge progressive, la ventilation augmente d'abord proportionnellement à l'intensité de l'exercice, à la consommation d'oxygène (VO₂) et à l'élimination de dioxyde de carbone (VCO₂) par l'organisme. Lorsque la demande métabolique devient plus importante, la VCO₂ augmente, en raison de l'accumulation d'acide lactique.¹ Le changement de pente de la courbe de VCO₂ en fonction du temps par rapport à la pente de VO₂ qui elle reste linéaire, correspond à une augmentation concomitante de la ventilation. Ce changement de pente de VCO₂ et de VE par rapport à la VO₂ correspond au seuil d'adaptation ventilatoire (SV1). L'acide lactique provient du métabolisme anaérobie des substrats des muscles impliqués dans l'effort, qui à partir du SV1 prend une contribution croissante pour fournir l'énergie nécessaire à l'effort. Le taux de lactate dans le sang, résultant du tamponnement de l'acide lactique par les ions HCO₃⁻, s'élève lorsque l'équilibre entre la production d'acide lactique par les muscles actifs, son utilisation et son élimination (surtout hépatique) est rompu. Le SV1, aussi appelé seuil d'apparition du lactate, correspond à une augmentation du lactate dans le sang artériel concomitante à une diminution des HCO₃⁻. Il correspond au seuil de dyspnée chez les patients atteints de pathologies respiratoires. Le seuil de mésadaptation ventilatoire (SV2), qui

n'est observé en général que chez des athlètes très entraînés, correspond à une augmentation supplémentaire de la ventilation, due à l'acidose lactique non compensée, et n'apparaît que vers la fin de l'effort.¹

1.2.1 Réponse des bronches à l'exercice

L'innervation des bronches est principalement assurée par le système nerveux parasymphatique par l'entremise du nerf vague.² Le tonus parasymphatique est augmenté au repos et diminué à l'effort. Par conséquent, à l'exercice, la baisse de l'activité vagale fait en sorte que les muscles lisses bronchiques se dilatent.³ Bien que l'influence du sympathique sur les bronches pendant l'exercice ne soit pas très importante, la sécrétion de catécholamines conséquemment à l'exercice entraîne une légère bronchodilatation (réponse β_2 -adrénergique).^{4;5} Le calibre des voies aériennes est normalement augmenté à l'effort, ce qui diminue les résistances et favorise l'augmentation de la ventilation. La résistance des voies aériennes et la diffusion alvéolo-capillaire des gaz ne sont pas des facteurs limitants de la performance, sauf chez des sujets souffrant d'asthme ou de d'autres pathologies respiratoires obstructives ou restrictives.

1.3 Les effets chroniques de l'entraînement en endurance sur le système cardiorespiratoire

L'entraînement aérobique augmente la VES au repos et à l'exercice sous-maximal et maximal. Le principal facteur responsable est l'augmentation du volume télédiastolique qui résulte de l'augmentation du volume plasmatique. Une meilleure contractilité du ventricule gauche y contribue également, en raison de l'hypertrophie du muscle cardiaque, et un meilleur étirement du myocarde dû à une amélioration du remplissage diastolique.¹

L'entraînement aérobique diminue la Fc de repos et la Fc à l'effort sous-maximal. La Fc maximale est peu affectée, une légère diminution de celle-ci est plutôt liée à une augmentation du VES.¹ Le délai de récupération de la Fc à la suite d'un effort diminue aussi avec l'entraînement. Le débit cardiaque de repos et à l'exercice sous-maximal reste inchangé ou légèrement diminué avec l'entraînement. À l'inverse, le débit cardiaque maximal augmente de façon importante en réponse à l'augmentation substantielle de VES.¹

L'entraînement aérobie augmente le débit sanguin musculaire en raison d'une meilleure capillarisation, d'une augmentation de l'angiogenèse et d'une meilleure redistribution du sang. Il aide également à normaliser la tension artérielle chez les sujets avec une tension artérielle de repos limite ou élevée. Une augmentation du volume sanguin total est aussi observée, essentiellement par l'augmentation du volume plasmatique, ce qui résulte en une diminution de la viscosité du sang rendant la circulation plus facile.¹

La plupart des volumes pulmonaires sont peu affectés par l'entraînement. Toutefois, le volume courant augmente à l'exercice maximal. La fréquence respiratoire est inchangée au repos, mais diminue légèrement à l'exercice sous-maximal.¹ L'augmentation associée du volume courant et de la fréquence respiratoire avec l'entraînement contribue à augmenter la ventilation pulmonaire à l'effort maximal. La diffusion pulmonaire à l'effort maximal augmente également, ce qui s'explique par l'amélioration de la ventilation et de la perfusion pulmonaire.¹

La différence artério-veineuse augmente avec l'entraînement, surtout lors d'un effort maximal, traduisant une meilleure extraction de l'oxygène principalement par les tissus musculaires périphériques. L'entraînement aérobie élève aussi le niveau du seuil lactique, ce qui permet de réaliser des exercices d'intensité plus élevée pour une même lactatémie.¹ À l'exercice sous-maximal, le quotient respiratoire (RER) diminue, témoignant d'une meilleure utilisation des acides gras libres. Finalement, la consommation d'oxygène peut augmenter au repos, alors qu'elle diminue légèrement à l'effort sous-maximal. L'augmentation de la VO_{2max} varie beaucoup d'un individu à l'autre; elle dépend entre autres de l'état d'entraînement initial, de l'âge, du sexe (les athlètes de sexe féminin ont des VO_{2max} 10 % inférieures à leurs collègues masculins) et des composantes génétiques.¹ Il semble que les facteurs génétiques contribuent pour 25 à 50 % au gain possible de VO_{2max} et expliquent sans doute la grande variabilité des réponses à l'entraînement.¹

2. LE SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

2.1 Exercice et système nerveux autonome

Le système nerveux autonome est en grande partie responsable de la régulation de la Fc.⁶ Les deux mécanismes par lesquels la tachycardie peut survenir sont soit une baisse de l'activité du parasympathique ou une augmentation de l'activité du sympathique. La tachycardie peut aussi survenir à la suite d'une élévation de la concentration des catécholamines dans le sang.⁶ À l'état de repos, c'est le parasympathique qui prédomine. La tachycardie initiale provoquée par l'exercice semble être d'abord due à une réduction de l'activité du parasympathique.⁷ Ensuite, au fur et à mesure que l'intensité de l'effort augmente, le sympathique s'active, afin d'augmenter la Fc et la contractilité myocardique. À l'intensité maximale, c'est la combinaison de la baisse de l'activité parasympathique et de l'activation du sympathique qui contribue à la tachycardie observée.^{8;9}

La décélération de la Fc est la vitesse à laquelle la Fc va diminuer à la suite d'un effort modéré ou maximal, et celle-ci dépend de l'activité du sympathique et du parasympathique pendant l'effort. Des études récentes montrent que le parasympathique se réactive rapidement et joue un rôle important dans la décélération de la Fc.¹⁰⁻¹² Kannankeril *et coll.*¹² ont démontré que la réactivation du parasympathique se faisait dans la première minute suivant la fin de l'effort et que son activité augmentait jusqu'à 4 minutes pour demeurer plutôt constante à la 10^{ème} minute. La récupération de la Fc est plus lente à la suite d'un exercice maximal qu'à la suite d'un exercice sous-maximal chez les sujets sains, en raison d'une plus grande stimulation du sympathique à l'effort maximal, ce qui contribue au maintien d'une tachycardie, malgré la réactivation du parasympathique.

Il est important de noter qu'un délai dans la récupération de la Fc est prédicteur de mortalité^{13;14}, principalement chez les sujets avec une maladie coronarienne ou cardiovasculaire.^{15;16} Un délai dans la récupération de la Fc est défini comme une réduction de 12 bpm ou moins dans la première minute suivant la fin de l'effort maximal.¹⁴ La récupération de la Fc dépend de la réponse chronotrope du cœur. Une incompétence chronotrope produit une réponse anormalement lente de la récupération de la Fc.¹⁷ À ce moment-là, l'effet protecteur du

parasympathique serait diminué, ce qui pourrait expliquer une mortalité accrue chez les sujets chez qui on observe un délai dans la récupération de la Fc à la suite d'un effort.¹² Kannankeril *et coll.*¹² ont suggéré que le parasympathique a un effet antiarythmique en prolongeant la période réfractaire ventriculaire.

Il a été démontré que la récupération de la Fc suivant un exercice s'améliore à la suite d'un programme d'entraînement.¹⁸⁻²⁰ La récupération de la Fc est une façon simple d'évaluer le système nerveux autonome et elle pourrait être utile pour identifier les patients à plus haut risque d'évènements cardiaques. Par contre, il reste à savoir si c'est l'exercice seul qui diminue la mortalité ou si, au contraire, c'est l'amélioration de la récupération de la Fc, comme résultat de l'ajustement du contrôle entre le système sympathique et parasympathique, qui est le facteur déterminant dans la diminution de la mortalité. La variabilité cardiaque est une mesure de variations de la fréquence cardiaque, qui est habituellement calculée en analysant les intervalles battement à battement sur l'électrocardiogramme. Une variabilité cardiaque basse est associée à un risque accru de problèmes cardiaques, tandis qu'une variabilité cardiaque augmentée est plutôt un facteur cardioprotecteur. La mesure de la variabilité cardiaque peut servir d'indice de l'état d'entraînement. Les changements dans la variabilité cardiaque correspondent à l'intensité de l'entraînement et au nombre d'années d'entraînement, ainsi qu'à la nature de celui-ci.²¹ L'entraînement physique chronique influence le rythme cardiaque. Il provoque une bradycardie au repos et diminue la Fc à l'effort sous-maximal, conséquemment à un changement de la balance sympathovagale vers une prédominance parasympathique.^{22;23} La Fc varie d'un individu à l'autre selon l'hérédité, le niveau d'entraînement, le type d'entraînement (endurance vs. force), la posture (debout, assis, couché)²⁴, les conditions environnementales (température²⁵, humidité, altitude²⁶), les émotions²⁷ et le statut hormonal.²⁸

Waldeck *et coll.* ont analysé la reproductibilité de l'enregistrement de la Fc durant la nuit, afin de réduire le plus de facteurs extérieurs possible. Chez un sujet donné, la variation de la Fc la plus basse durant la nuit, d'une journée à l'autre, était de 5 bpm.²⁹ La Fc maximale à l'effort change très peu à la suite de l'entraînement aérobie³⁰⁻³². Certaines études ont montré que la Fc diminuait avec l'entraînement de 5 à 13 bpm^{33;34} et augmentait avec le désentraînement de 4 à 10 bpm.³⁵

2.2 Adaptations neurophysiologiques du cœur à l'exercice

Quoique l'automaticité du cœur soit intrinsèque, la fréquence et le rythme cardiaque sont sous le contrôle du système nerveux autonome (SNA). L'influence du parasympathique sur le cœur se fait grâce à la libération d'acétylcholine par le nerf vague. Les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine répondent principalement par une augmentation de la libération de potassium (K^+) sur la membrane cellulaire.³⁶ L'influence sympathique sur le cœur est médiée par la libération d'éphédrine et de norépinephrine. L'activation des récepteurs bêta-adrénergiques engendre la phosphorylation des protéines membranaires et l'augmentation du calcium intracellulaire (Ca^{2+}).³⁷ Au repos, c'est le tonus vagal qui prévaut et les variations cardiaques dépendent des modulations vagales.^{38;39} L'activité vagale et sympathique interagissent constamment. Ce contrôle cardiaque est aussi affecté par les barorécepteurs, les chémorécepteurs, le métabolisme du muscle cardiaque et les hormones circulantes.^{6;7}

La variabilité cardiaque ou RR est un indice très intéressant qui permet d'évaluer la modulation du système nerveux sympathique et parasympathique de la fréquence cardiaque.⁴⁰ C'est une mesure de variations de la fréquence cardiaque, qui est habituellement calculée en analysant les intervalles battement à battement sur l'électrocardiogramme. La variabilité RR est étudiée depuis plusieurs années afin de déterminer sa valeur pronostique pour prédire la mortalité chez les patients cardiaques et chez les diabétiques.⁴⁰ La diminution de la variabilité RR est aussi un marqueur clinique important pour la détection de neuropathies cardiaques^{40;41} et un bon prédicteur de l'augmentation du risque de mortalité cardiaque chez les patients avec une dysfonction ventriculaire gauche.⁴²

La variabilité RR est représentée par l'oscillation de l'intervalle entre les battements cardiaques.⁴¹ L'enregistrement cardiaque de type Holter permet d'obtenir un ECG continu. Chaque intervalle d'une onde R à une autre onde R du complexe QRS de l'ECG est mesuré pendant toute la durée de l'enregistrement. On parle aussi d'intervalle NN ou normal à normal, et ce, après avoir éliminé toutes les extrasystoles ou les artéfacts de l'enregistrement.⁴³⁻⁴⁶ Il est possible d'analyser la variabilité de la fréquence cardiaque (jour et nuit) dans le domaine temporel ou spectral (Tableau 6). Le domaine temporel (en millisecondes) est un calcul statistique simple, basé sur les intervalles entre 2 battements cardiaques.⁴⁷ Pour le domaine spectral, l'analyse mathématique de

Fourier est utilisée pour répartir la variance totale de la fréquence cardiaque en fréquences sous-jacentes : hautes fréquences (HF) et basses fréquences (BF).⁴⁸ Dans le domaine spectral, les HF et les BF représentent la contribution respective du sympathique et du parasympathique. Le parasympathique contribue davantage aux HF, tandis que le sympathique et le parasympathique contribuent aux BF.⁴⁹ Le ratio BF/HF représente la balance sympathovagale. Une valeur élevée du ratio BF/HF reflète une prédominance sympathique.⁵⁰

Chez les sujets normaux, les valeurs moyennes normales de la variabilité RR sont présentées dans le tableau 8. Le niveau des BF et des HF diminue avec l'âge de 22 % et de 10 % respectivement, pour chaque décade.⁵¹

Pour le domaine temporel, le SDNN évalué sur une période de 2 heures est un bon indicateur du pronostic du risque d'événement cardiaque après ajustement de la fréquence cardiaque moyenne.⁵² La mortalité cardiaque qui survient deux ans après un infarctus du myocarde est plus élevée chez les patients avec un SDNN < 70 ms comparativement à ceux avec un SDNN > 70 ms (10 % vs 2 % respectivement), et ce, indépendamment de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.⁵³ Les résultats suggèrent que de faibles valeurs de SDNN sont le résultat d'une altération de la modulation du SNA (augmentation de l'activité sympathique et diminution de l'activité parasympathique).⁵³ Chez les individus survivant à un arrêt cardiaque, le SDNN est significativement plus bas comparativement aux sujets contrôles et les HF sont aussi plus basses chez ces mêmes patients.⁵⁴ Malgré le fait que la variabilité RR soit diminuée chez ces individus, un certain niveau de modulation du rythme circadien est maintenu et ainsi on observe une grande diminution de la variabilité RR entre 3 et 6 heures le matin, ce qui correspond à la période où l'incidence de mort subite est la plus élevée.⁵⁴ Ainsi, l'estimation de la variabilité RR à l'aide d'un Holter apporte des informations pronostiques supplémentaires aux évaluations traditionnelles des facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire.

Tableau 1. Mesures du domaine temporel et spectral de la variabilité RR

Variables	Unités	Description	Valeurs normales
Mesures du domaine temporel			
NN moyen	ms	Moyenne de tous les intervalles RR	817 ± 103
SDNN	ms	Écart type de l'intervalle RR	141 ± 39
SDANN	ms	Écart type de la moyenne des intervalles NN pour chaque période de 5 minutes	127 ± 35
rMSSD	ms	Racine carrée de l'écart moyen par période fixe de 5 minutes	27 ± 12
Mesures du domaine spectral			
HF	ms ²	Hautes fréquences (parasympathique)	229 ± 282
BF	ms ²	Basses fréquences (sympathique/parasympathique)	791 ± 563
BF/HF	---	Ratio basses/hautes fréquences (balance sympathovagale)	4,61 ± 2,33

Adapté de Bigger et coll.⁵¹

Les mécanismes neuronaux apparaissent être d'une grande importance dans la réponse initiale du corps à l'exercice, comme par exemple les changements rapides de la Fc et de la TA. Le sympathique augmente la Fc, provoque une vasoconstriction des vaisseaux sanguins, diminue la motilité gastro-intestinale et contracte les sphincters, alors que le parasympathique entraîne les réponses inverses.⁵⁵ À l'effort, l'augmentation de la Fc est d'abord attribuée à un retrait du parasympathique et ensuite à une augmentation de l'activité sympathique. Le SNA innerve le cœur de nerfs afférents et efférents, ceux du sympathique innervent tout le myocarde, tandis que ceux du parasympathique innervent le nœud sinusal, le myocarde des oreillettes et le nœud auriculo-ventriculaire.⁵⁵

Les ajustements cardiovasculaires à l'exercice représentent la combinaison de l'intégration des mécanismes neuronaux et des facteurs chimiques locaux. Les facteurs neuronaux consistent à la

commande centrale, aux réflexes qui proviennent des muscles en contraction et aux baroréflexes. La commande centrale, c'est l'activation cérébrocorticale du sympathique qui entraîne l'augmentation de la Fc, de la force de contraction du myocarde et qui cause une vasoconstriction périphérique. Lorsque l'exercice cesse, il y a une diminution brusque de la Fc et du débit cardiaque, car l'activité sympathique est diminuée. La TA est alors stabilisée par les baroréflexes et l'activité parasympathique est augmentée.⁵⁵

2.3 Comparaison de la variabilité cardiaque entre les athlètes et les sujets non athlètes

Il a été démontré que les athlètes avaient une variabilité RR augmentée comparativement aux sujets sédentaires. Les athlètes ont une Fc de repos plus basse que les individus sédentaires⁵⁶ et la réponse de la Fc au début et à la fin de l'effort est beaucoup plus rapide chez ces derniers.^{11;57;58} Ces observations sont aussi vraies chez les athlètes s'entraînant en force.⁵⁹ La récupération de la Fc se trouve améliorée à la suite d'une période d'entraînement et retourne aux valeurs de base après 4 semaines de désentraînement.⁶⁰ Yamamoto *et coll.*⁶¹ ont conclu que l'entraînement occasionnait des changements plus rapidement dans le contrôle autonome de la récupération de la Fc à la suite de l'effort qu'il le fait sur la Fc de repos.

L'analyse de la Fc pendant l'effort permet de mesurer la charge de travail cardiaque, mais la récupération de la Fc permet de quantifier les changements du contrôle autonome en réponse à l'entraînement. Mesurer la Fc dans la première minute de récupération à la suite d'un effort sous-maximal standardisé dans des conditions contrôlées et sur une base régulière, peut permettre aux entraîneurs de connaître comment leur athlète répond au programme d'entraînement, ce qui facilite ainsi la prescription de la charge d'entraînement.⁶²

La plupart des auteurs s'entendent pour dire que l'entraînement aérobic provoque une augmentation du tonus vagal chez les athlètes, ce qui contribue à la bradycardie de repos. Aubert *et coll.*⁶³ ont rapporté des valeurs plus élevées de rMMSD (*root mean square of successive RR differences*) et de pNN50 (pourcentage de NN variant de plus de 50 ms) chez les athlètes qui s'entraînaient en aérobic en comparaison de ceux qui s'entraînaient en anaérobic ainsi que chez des joueurs de rugby qui s'entraînaient des deux façons. Ces différences ont aussi été observées dans l'analyse spectrale. Les athlètes s'entraînant en aérobic montraient des HF plus importantes.

Dans une étude ultérieure, les auteurs arrivaient à la même conclusion, retrouvant des rMMSD plus élevées chez 14 athlètes comparativement à un groupe de sujets contrôles.⁶⁴ Plusieurs autres études ont confirmé ces résultats chez divers groupes de jeunes athlètes de moins de 30 ans (pratiquant le vélo, le canoë, l'athlétisme, le patin et le volley-ball).⁶⁵⁻⁶⁹ Goldsmith *et coll.*⁷⁰ ont comparé des sujets athlètes et des sujets sédentaires, et ont suggéré que l'entraînement pourrait être ajouté aux traitements pharmacologiques pour diminuer les déséquilibres du système nerveux autonome dans plusieurs maladies cardiovasculaires.

Macor *et coll.*⁶⁸ ont observé une augmentation du parasympathique chez un groupe de cyclistes. Furlan *et coll.*⁷¹ a étudié deux groupes d'athlètes d'endurance : un groupe durant une période de repos et un autre groupe durant la période d'entraînement intense. Le groupe entraîné avait une activité sympathique élevée et une activité parasympathique plus élevée que le groupe désentraîné. Les auteurs ont conclu que l'augmentation de la performance sportive résultait de l'entraînement à long terme et que celle-ci était le résultat d'une augmentation de l'activité sympathique et parasympathique.

Janssen *et coll.*⁷² ont comparé un groupe d'athlètes et de sujets sédentaires en position couchée et debout. En position couchée, la balance sympathovagale des athlètes différait des valeurs des sujets contrôles, probablement en raison d'un tonus sympathique plus faible et d'une augmentation du parasympathique. Il est à noter que l'activation sympathique peut persister jusqu'à 24 heures après l'exercice.

Une étude pharmacologique de Stein *et coll.*⁷³ démontra que l'atropine et le propranolol causaient une modification de l'automatisme du nœud sinusal. L'augmentation du parasympathique serait causée par une meilleure réponse de la Fc post-atropine et une réduction du sympathique serait causée par une plus faible réponse post-propranolol chez les athlètes comparativement aux sujets contrôles. Les auteurs ont conclu que les changements dans l'automatisme du nœud sinusal et de la conduction du nœud auriculo-ventriculaire chez les athlètes seraient reliés à l'électrophysiologie intrinsèque du cœur et non à l'influence de contrôle autonome. Les mêmes auteurs ont suggéré qu'en plus des effets sur le parasympathique, l'entraînement de haut niveau provoquait des adaptations intrinsèques du système de conduction, principalement sur la vitesse

de la conduction, ce qui pourrait contribuer entre autres à la prévalence plus élevée d'anomalies du nœud auriculo-ventriculaire observée chez les athlètes.⁷⁴ Cette dernière étude est similaire aux résultats de Smith *et coll.*⁷⁵ qui suggèrent que la bradycardie de repos observée chez les athlètes est due à une diminution intrinsèque de la rythmicité du cœur et à une augmentation de la prédominance parasympathique, mais aussi à une faible diminution du sympathique. Par contre, cette étude de Stein *et coll.*⁷⁴ qui ne va pas dans le même sens que plusieurs études mentionnées plus haut, a démontré que l'entraînement est fortement associé à une modulation vagale.

La plupart des études^{65;67;69} mentionnent qu'une activité parasympathique plus importante n'est pas le seul facteur qui explique la bradycardie profonde retrouvée chez l'athlète. Ces études indiquent que l'entraînement en endurance est la cause de l'augmentation de l'activité parasympathique et qu'il contribue en partie à la bradycardie de repos. Bonaduce *et coll.*⁷⁶ en sont venus à la conclusion que d'autres mécanismes que les changements dans le contrôle autonome du cœur pourraient être impliqués dans la bradycardie observée chez l'athlète d'élite.

Une autre raison possible qui pourrait expliquer les résultats contradictoires de la littérature concernant l'activité du SNA chez les athlètes est en relation avec les perturbations de BF causées par la respiration. Strano *et coll.*⁷⁷ ont rapporté ce phénomène en comparant une respiration contrôlée à une respiration rythmée. Une fréquence respiratoire lente, ce qui est commun chez les athlètes, cause un chevauchement des hautes et des basses fréquences et entraîne une interférence au niveau des basses fréquences. Un ECG enregistré en position couchée lorsque l'athlète respire de façon spontanée à une fréquence respiratoire de 10 à 15 respirations par minute vs. une respiration aléatoire et non contrôlée altère significativement l'analyse spectrale, donc les indices sympathiques. D'un autre côté, une fréquence respiratoire de 12 à 15 respirations par minute renvoie vers les hautes fréquences, interférant avec l'analyse des basses fréquences. Les auteurs recommandent alors de standardiser la fréquence respiratoire à 15 respirations par minutes chez les athlètes chez qui l'on veut évaluer l'activité du SNA.

Une dernière raison qui pourrait expliquer la différence entre les déterminants autonomes et non-autonomes des adaptations électrophysiologiques chez les athlètes est la différence fondamentale entre l'entraînement à court terme et à long terme.⁷³ L'entraînement à court terme pourrait causer

des adaptations du SNA en augmentant l'activité du parasympathique et en réduisant l'activité du sympathique menant à une bradycardie. Mais, l'entraînement en endurance de longue date entraîne en plus une dilatation auriculaire et ventriculaire qui cause des adaptations électrophysiologiques et augmente l'activité du parasympathique.⁷³

Les résultats contradictoires rapportés dans la littérature sont aussi dus aux différences méthodologiques. La durée de l'enregistrement électrocardiographique varie de 6 minutes à 24 heures et la position du sujet lors de l'ECG (couché, assis, pendant le sommeil, durant les activités de la vie quotidienne) sont 2 éléments importants qui ne permettent pas de comparer les études et d'en tirer des conclusions claires et précises. Les différents programmes d'entraînement auxquels participent les sujets sont très variés en termes de durée, d'intensité et de fréquence, ce qui ajoute à l'hétérogénéité des études.

Tableau 2. Études comparatives entre les athlètes et les sujets non-athlètes

Références	n	Âge (année)	Analyse spectrale	Commentaires
Aubert <i>et coll.</i> ⁷⁸	10 ^a	18-34	↑ HF	FFT
	10	19-31		
Dixon <i>et coll.</i> ⁶⁵	10 ^a	22-33	↑ HF	AR
	14	22-33		
Furlan <i>et coll.</i> ⁷¹	21 ^a	*16 ± 0,6	↑ LF	Entraînés Désentraînés
	15 ^a	*16 ± 0,6	↑ HF	
	29	*16 ± 0,6		
Goldsmith <i>et coll.</i> ⁷⁰	8 ^a	24-38	↑ HF	24h Holter, FFT Endormis et éveillés
	8	24-38		
Janssen <i>et coll.</i> ⁷²	18 ^a	19-32	↓ LF	Couchés
	11	23-33		
Tonkins <i>et coll.</i> ⁷⁹	39 ^a	*21 ± 3	↔	24h Holter Analyse temporelle
	39	*21 ± 3		
Verlinde <i>et coll.</i> ⁸⁰	10 ^a	18-34	↑ HF	Wavelet
	10	19-31		

^a: groupe athlète

*: moyenne ± SD

HF: hautes fréquences

LF: basses fréquences

AR: modèle autorégressif

FFT: méthode de transformation rapide de Fourier

Traduit d'Aubert *et coll.*⁵⁵

2.4 Les effet de l'entraînement chez les non-athlètes

Les effets positifs de l'entraînement ont été rapportés chez les patients en période post-infarctus^{81;82} et chez les patients avec une greffe cardiaque.⁸³ On a également émis l'hypothèse que l'entraînement pourrait être efficace dans l'amélioration de la balance sympathovagale dans la population générale. Des études ont montré qu'un programme d'entraînement aérobie d'intensité modérée de 8 à 12 semaines, dans une population d'âge moyen, était insuffisant pour modifier les paramètres de la variabilité cardiaque dans ce groupe d'âge.⁸⁴⁻⁸⁶ Par contre, Schuit *et coll.*⁸⁷ ont démontré une augmentation de la variabilité RR à la suite d'un programme d'entraînement de 6 mois dans une population de sujets âgés ($67 \pm 5,1$ années). En revanche, un programme d'entraînement aérobie de 5 mois dans une population d'âge moyen (35-55 ans) n'a pas entraîné de changement dans la variabilité RR, donc ce qui amène à penser que l'entraînement chez des sujets sédentaires ne semble pas capable de modifier l'activité parasympathique dans cette population. Il semble donc que les programmes d'entraînement doivent s'échelonner sur un an ou plus pour affecter la variabilité RR.⁸⁸ Buchheit *et coll.*⁸⁹ ont montré qu'une amélioration du contrôle vagal était plus marquée lorsque les sujets pratiquaient des activités d'intensité modérée à élevée ou lorsque la dépense énergétique était d'environ 600 kcal par jour.

Plusieurs facteurs physiologiques affectent les résultats de ces études, le plus important étant l'âge. Il est bien connu que la variabilité RR diminue avec l'âge.⁹⁰ Généralement, les études faites chez les jeunes rapportent des augmentations dans les mesures de variabilité cardiaque, tandis que les études chez des sujets d'âge moyen⁸⁵ ne montrent pas de changement. Puis, chez le sujet âgé, les études sont contradictoires.^{87;91} Il faut également mentionner que l'intensité et la durée des programmes d'entraînement, le type d'exercice (aérobie vs. statique ou les deux) et le sexe des sujets varient beaucoup selon les études. De plus, le petit nombre de participants est aussi un des facteurs qui font en sorte que les données de la littérature sont contradictoires sur les effets de l'entraînement aérobie sur la variabilité RR au repos dans la population en général.

2.5 L'influence de l'âge et du sexe sur la variabilité cardiaque

L'âge réduit la variabilité RR au repos.⁹⁰ Ce déclin reflète la moins grande réactivité du SNA avec l'âge. Carter *et coll.*⁹² ont trouvé que les sujets jeunes avaient des ajustements du SNA plus

importants que des sujets plus âgés avec un même statut d'entraînement, suggérant une plus grande adaptabilité du système cardiovasculaire. Tous les paramètres de la variabilité RR, excepté les HF, sont plus élevés chez l'homme que chez la femme, et cette différence est valable seulement pour les sujets âgés de moins de 50 ans.⁹² Le tonus sympathique plus faible chez la femme procure une protection contre les arythmies et le développement de la maladie coronarienne.⁹²

Les effets du cycle menstruel ont été démontrés sur la fonction autonome cardiaque par l'évaluation de la variabilité RR^{93;94} et également chez les femmes postménopausées avec un traitement d'hormones de remplacement.⁹⁵ Les altérations dans les hormones ovariennes seraient responsables des changements dans l'activité du SNA. L'activité parasympathique semble prédominante dans la phase folliculaire du cycle menstruel.⁹⁵

Par contre, les quelques études portant sur des jeunes femmes athlètes ne font pas mention de la phase de cycle menstruel. Mc Cole *et coll.*²⁸ ont rapporté que des athlètes féminines postménopausées qui avaient l'habitude de faire des exercices aérobies intenses avaient des VES et un débit plus important à l'exercice maximal que des femmes sédentaires postménopausées. Par contre, chez les jeunes femmes athlètes, des résultats similaires à leurs collègues masculins ont été retrouvés. Pigozzi *et coll.*⁹⁶ ont effectué des Holter 24h chez 26 athlètes féminines. Les auteurs ont trouvé une augmentation des BF durant la nuit et une diminution des indices de l'analyse temporelle durant le jour. Donc, l'entraînement est capable d'occasionner une augmentation de la modulation sympathique du nœud sinusal, sans affecter la modulation vagale chez ce groupe de jeunes athlètes féminines.

Une différence entre les sexes a également été démontrée par Hedelin *et coll.*⁹⁷ Les auteurs ont comparé 17 skieurs de fond (16-19 ans) avant et après leur saison de compétition. Après la saison de compétition, la variabilité RR avait augmenté pour tout le groupe. La Fc de repos est demeurée inchangée avant et après la saison. Par contre, une activité parasympathique plus élevée a été observée chez les athlètes féminines comparativement aux athlètes masculins, reflétée par des HF plus importantes.

L'entraînement physique régulier à long terme est capable de retarder le déclin physiologique.⁹⁸ Ceci a été démontré par les études de variabilité RR faites chez les athlètes séniors. Yataco *et coll.*⁹⁹ ont montré une corrélation positive entre les paramètres de la variabilité RR et la capacité aérobie déterminée par un test d'effort sur tapis roulant. Les athlètes séniors avaient une variabilité cardiaque et un parasymphatique augmentés comparativement aux sujets sédentaires du même âge. Par contre, Jensen-Urstad *et coll.*¹⁰⁰ ont démontré que les athlètes séniors avec une longue histoire d'entraînement semblaient avoir plus d'arythmies que des sujets sédentaires du même âge, ce qui augmentait le risque de mort subite.

Tableau 3. Paramètres de la variabilité cardiaque chez des athlètes séniors et des sujets non-athlètes séniors

Références	Sujets	n	Âge (année)	Holter	BF (ms ²)	HF (ms ²)
Jensen-Urstad et coll. ¹⁰⁰	Athlètes	11	73,2 ± 2,8	24h	673 ± 244	353 ± 349
				Nuit	764 ± 327	475 ± 654
				Jour	*587 ± 250	*267 ± 163
	Témoins	12	74,5 ± 2,7	24h	492 ± 290	209 ± 172
				Jour	728 ± 485	328 ± 48
				Nuit	346 ± 177	127 ± 41
Yataco et coll. ⁹⁹	Athlètes	15	69 ± 7		*891	*575
	Témoins	14	69 ± 7		537	162

Adapté d'Aubert et coll.⁷⁸

* : p < 0,05

BF : basses fréquences

HF : hautes fréquences

2.6 Surentraînement et système nerveux autonome

À l'entraînement, la charge augmente graduellement afin de surpasser la précédente. Ce principe de surcharge est très important dans tout programme d'entraînement.¹⁰¹ Il s'agit d'un stress positif où l'on quantifie la charge, l'intensité, le nombre de répétitions et les périodes de repos.¹⁰² L'application d'une charge d'entraînement trop grande peut résulter en un épuisement des systèmes physiologiques. Le syndrome de surentraînement chez l'athlète entraîne une fatigue ou un stress prolongé dû à un déséquilibre entre la charge d'entraînement, les périodes de repos et les différents facteurs extérieurs (stress, émotions).¹⁰³⁻¹⁰⁵

Plusieurs marqueurs ont été analysés pour tenter de détecter le surentraînement. Ces marqueurs incluent le fer sérique, la concentration de ferritine¹⁰⁶⁻¹¹², la testostérone et le cortisol circulant¹¹³⁻¹¹⁶, les enzymes intramusculaires, le métabolisme des acides gras et de la glycolyse^{105;117-123} et le lactate.^{124;125} Par contre, aucun facteur n'a été identifié pour prédire avec certitude un surentraînement ou pour quantifier précisément la réponse à l'entraînement d'un individu. L'utilité des marqueurs physiologiques dépend de la facilité et de la fréquence avec laquelle on peut les utiliser, ainsi que de la rapidité avec laquelle on peut interpréter et utiliser les résultats, sans trop d'inconvénients pour l'athlète. De plus, l'interrelation entre l'entraînement et les variables physiologiques est très personnelle à chaque athlète et dépend de plusieurs facteurs internes et externes. C'est pour cette raison qu'il est primordial de porter une attention à l'identification de marqueurs qui reflètent la réponse globale à l'entraînement plutôt qu'une mesure absolue des variables physiologiques spécifiques de la réponse à l'entraînement.

Il est bien connu que le surentraînement cause des débalancements hormonaux chez les athlètes.^{126;127} Conséquemment aux changements hormonaux, le surentraînement va conduire à un débalancement du SNA.¹²⁸ D'un point de vue clinique, Israel *et coll.*¹²⁹ ont distingué 2 types de surentraînement: un type parasympathique ou vagal (Addison type) et un type sympathique (Basedow type). Ces deux types de surentraînement sont la conséquence d'un déséquilibre entre la charge d'entraînement et les périodes de récupération, mais il semble que le type sympathique soit plutôt lié à une surcharge de stress psycho-émotionnel, comme par exemple trop de compétitions ou trop de stress, qu'il soit social, éducationnel ou nutritionnel.¹²⁸

Au stade précoce d'un surentraînement, le système sympathique est continuellement stimulé, tandis qu'à un stade plus avancé de surentraînement le sympathique est fortement inhibé, résultant en une dominance du parasympathique.¹²⁶ Le débalancement du SNA cardiaque observé chez un athlète surentraîné implique évidemment des changements dans la variabilité cardiaque, ce qui suggère que la Fc pourrait être un paramètre utile pour détecter le surentraînement chez l'athlète. Par contre, peu de données sont disponibles dans la littérature concernant les changements de la variabilité cardiaque dus au surentraînement chez l'athlète d'élite.

Heldelin *et coll.*¹¹³ ont évalué 9 canoéistes avant et après un programme d'entraînement qui correspondait à une augmentation de 50% de la charge d'entraînement habituelle durant 6 jours. La Fc a diminué de 5 à 8 battements par minute (bpm) à l'effort maximal et sous-maximal, ce qui est probablement dû à l'hypervolémie conduisant à une augmentation du volume d'éjection systolique tout en maintenant un débit cardiaque à une basse Fc. Par contre, aucun changement dans les différents paramètres de la variabilité cardiaque n'a été observé. Les auteurs ont conclu que la variabilité n'expliquait pas l'altération du SNA chez ces athlètes. Un programme de seulement six jours n'est probablement pas suffisant pour provoquer des effets sur la variabilité RR. Les mêmes auteurs ont rapporté dans une étude de cas qu'un skieur de fond surentraîné montrait bien une dominance parasympathique.¹³⁰

En fait, il est pratiquement impossible de trouver des changements de groupe dans la variabilité cardiaque à cause des deux types de surentraînement. Il est plus réaliste de regarder la variabilité cardiaque de façon individuelle dans différentes périodes du plan d'entraînement annuel pour observer des changements. C'est ce que Uusitalo *et coll.*¹³¹ ont évalué chez de jeunes athlètes féminines durant une période de 6 à 9 semaines. Les auteurs ont comparé un groupe qui participait à un entraînement intensif et un autre qui participait à un entraînement de faible intensité. Ils ont observé que les athlètes qui avaient participé à un programme d'entraînement en endurance de haute intensité semblaient avoir une augmentation des BF. Par contre, les résultats n'étaient pas très uniformes chez les athlètes surentraînées. Les auteurs ont donc regardé de façon individuelle les changements dans la variabilité RR. Chez certains, ils ont observé des augmentations et, chez d'autres, des diminutions par rapport à leurs valeurs de base.

Portier *et coll.*⁴⁹ ont testé 8 coureurs après une période de repos de 3 semaines précédant une période d'entraînement de 12 semaines. Malgré que les athlètes ne fussent pas surentraînés, les auteurs ont conclu que l'analyse spectrale était un bon moyen de démontrer un déséquilibre du SNA et ainsi détecter un état de fatigue qui pourrait conduire à un surentraînement. Pichot *et coll.*¹³² sont arrivés à des conclusions similaires. Ils ont évalué des coureurs de fond durant un cycle d'entraînement (3 semaines de haute intensité et 1 semaine de repos). Les résultats ont confirmé que l'entraînement intense entraînait une prédominance du sympathique. De plus, les auteurs ont démontré que la mesure de la variabilité cardiaque nocturne semblait un meilleur moyen que la Fc de repos pour évaluer la fatigue physique cumulée.

La littérature ne permet pas de tirer des conclusions précises sur l'utilisation de la mesure de la variabilité cardiaque pour dépister le surentraînement, par contre, il est certain qu'il existe une modulation du SNA. Pour chaque athlète, des mesures de la variabilité cardiaque devraient être prises de façon périodique en période de repos et en période d'entraînement, afin d'établir un portrait du SNA dans différentes situations. Ainsi, lors d'un doute sur un syndrome de surentraînement, la mesure de la variabilité RR sera plus utile.

Tableau 4. Les effets du surentraînement sur les paramètres de la variabilité cardiaque

Références	n	Période d'entraînement	Âge (année)	BF (ms ²)	HF (ms ²)
Hedelin <i>et coll.</i> ¹³⁰	^a 9	Contrôle Surentraînée	18-23	2,9 ± 0,57 2,77 ± 0,29	3,4 ± 0,27 3,36 ± 0,43
Uusitalo <i>et coll.</i> ¹³¹	^b 6	Contrôle Faible intensité	19-27	800 ± 200 700 ± 200	2800 ± 700 5600 ± 3200
Uusitalo <i>et coll.</i> ¹³³	^b 9	Contrôle Surentraînée	20-27	600 ± 100 900 ± 200	2700 ± 600 2900 ± 700

^a : Valeurs transformées en ln (moyenne ± SD)

^b : Valeurs absolues (moyenne ± erreur standard)

BF : basses fréquences

HF : hautes fréquences

Adapté d'Aubert *et coll.*⁵⁵

3. LE CŒUR D'ATHLÈTE

La pratique intense d'un sport et l'entraînement physique régulier sur plusieurs années sont à l'origine d'adaptations cardiovasculaires électriques, morphologiques et fonctionnelles regroupées sous le terme «*cœur d'athlète*». Ces particularités cardiologiques associées à la pratique du sport s'observent chez des sportifs qui pratiquent au moins huit à dix heures d'entraînement par semaine à une intensité dépassant 60 % de la VO_{2max}.¹³⁴ Le cœur d'athlète est caractérisé principalement par une bradycardie, une cardiomégalie et une hypertrophie cardiaque. Ces changements dans la structure et la fonction du cœur sont souvent considérés comme pathologique chez le sujet non-athlète. Cependant, chez les athlètes, ces adaptations physiologiques sont normales et conséquentes à l'entraînement intensif et répété. Elles permettent au cœur de fournir un niveau plus élevé de sang et d'oxygène aux muscles périphériques. Habituellement, le cœur d'athlète n'est pas symptomatique, cependant lorsque ces «anomalies» sont détectées chez un athlète, il est important de s'assurer qu'elles sont exclusivement causées

par l'exercice physique et non par un réel problème cardiaque tel que l'hypertension artérielle (HTA) ou une malformation valvulaire. Il est à noter que ces particularités peuvent poser des problèmes diagnostiques, et que la moindre symptomatologie chez ces sportifs nécessitera une évaluation cardiologique spécialisée qui recherchera particulièrement les antécédents familiaux de mort subite précoce (< 50 ans) ou de notions de «gros cœur».¹³⁴ L'auscultation cardiaque sera réalisée en position couchée, assise et debout en faisant varier la respiration. Les pouls seront palpés et les trajets vasculaires auscultés de façon symétrique et, enfin, la tension artérielle sera mesurée.

3.1 Modifications électriques

La prévalence de ces particularités cardiovasculaires diffère selon la spécialité sportive. Elles sont plus souvent observées dans les sports de type aérobie. La bradycardie et les troubles de conduction sont par exemple plus fréquents chez les spécialistes d'endurance comme les marathoniens.¹³⁵ Les particularités électrocardiographiques ne sont pas présentes chez tous les sportifs, l'électrocardiogramme (ECG) est normal dans 55% des cas. Les caractéristiques de l'analyse sont le plus souvent dans les limites de la normale : 1) tendance à l'augmentation de la durée du complexe QRS, 2) augmentation de l'amplitude maximale de l'onde T et 3) déviation de l'axe frontal du QRS vers la gauche.

Tableau 5. Comparaison de la prévalence des particularités observées à l'ECG de repos chez des sportifs d'endurance vs des sportifs de disciplines de force-vitesse

Critères ECG	Sportifs d'endurance	Sportifs force-vitesse
Bradycardie < 60 bpm (%)	13,3	0,4
Bloc auriculo-ventriculaire (%)	2,7	0,0
Bloc de branche droit incomplet (%)	23,9	6,8
Extrasystoles supraventriculaires (%)	1,6	0,8
Extrasystoles ventriculaires (%)	0,8	4,0

Tableau 6. Comparaison des critères d'analyse de l'ECG chez des sportifs vs la population générale

Critères d'analyse ECG	Sportifs	Population générale
Amplitude de l'onde P (mm)	1,2 ± 0,7	1 ± 1,5
Durée de l'onde P (ms)	1011 ± 9	60 ± 130
Durée de l'intervalle PR (ms)	195 ± 21	110 ± 210
Axe frontal de QRS (°)	46 ± 29	40 ± 60
Durée de QRS (ms)	96 ± 10	70 ± 80
Amplitude maximale de l'onde T (V5)	8,8 ± 2,8	8 ± 2
Durée du QT corrigée par la formule de Bazett (ms)	397 ± 39	390 ± 40

François Carré. Colloque médico-sportif de la F.F.C.K. 22 août 2002

La bradycardie chez le sportif est souvent sinusale et modérée (bradycardie modérée entre 40 et 60 bpm, sévère < 40 bpm).¹³⁵ Une fréquence cardiaque inférieure à 60 bpm est observée chez 50 à 85% des sportifs.^{136;137} Dix pour cent des sportifs ont une fréquence cardiaque inférieure à 50 bpm et seulement 2 % présentent une bradycardie importante, c'est-à-dire inférieure à 40 bpm. Cette bradycardie est accentuée pendant la période nocturne. La bradycardie peut servir de témoin pour la qualité de l'entraînement; une variation à la hausse ou à la baisse de la fréquence cardiaque non expliquée par une modification de l'entraînement peut refléter une mauvaise tolérance de l'entraînement ou un déséquilibre entre l'entraînement et la récupération.

Les troubles du rythme cardiaque sont aussi fréquemment rencontrés chez les athlètes. Par contre, la pratique intensive d'un sport n'entraîne pas de troubles du rythme sévères. On parle de rythme ectopique lorsque l'influx démarre à un autre endroit que le nœud sinusal. Il est présent chez 10 à 15% des sportifs d'endurance.¹³⁵ Des ondes P négatives en D2, D3, aVF suivies de QRS fins reflètent un rythme du sinus coronaire.¹³⁵ Des complexes QRS non précédés d'une onde P et associés à une bradycardie reflètent plutôt, s'ils sont fins, un rythme jonctionnel et, s'ils sont larges, un rythme idioventriculaire.¹³⁵ Cependant, ils doivent disparaître rapidement à l'effort et sont souvent associés à une arythmie respiratoire importante, ce qui témoigne d'une baisse du tonus sympathique et d'une augmentation du tonus parasympathique. La prévalence des

extrasystoles supraventriculaires isolées et asymptomatiques est la même chez les sportifs que les sujets sédentaires. Si elles disparaissent à l'effort, elles sont considérées comme bénignes. La prévalence des arythmies ventriculaires n'est pas non plus augmentée chez les athlètes comparativement à la population en général.¹³⁸ Par contre, il faut se méfier des extrasystoles d'apparition récente déclenchées et/ou augmentées à l'effort. Il faut toujours tenir compte du diagnostic de surentraînement ou de prise de produits dopants comme diagnostic différentiel.

Les troubles de conduction auriculo-ventriculaire sont plus fréquents chez les athlètes, mais ils ne doivent pas être symptomatiques et doivent disparaître à l'effort. Ils témoignent aussi d'une baisse du tonus sympathique et d'une augmentation du parasymphatique. Les pauses sinusales sont surtout observées, lors du Holter, pendant la nuit. Ces pauses sont définies comme une absence prolongée d'ondes P et de complexes QRS sur l'ECG succédant à une accélération de la fréquence cardiaque sur quelques battements. La durée maximale de ces pauses chez les athlètes, afin qu'elles soient considérées normales, est de 2500 ms.¹³⁹

La prévalence des blocs auriculo-ventriculaires du 1^{er} degré chez les sportifs est d'environ 15 à 35% comparativement à 1% chez les sujets sédentaires.^{138;140-142} Les blocs de 2^e degré de type 1 (Wenckebach) sont caractérisés par un allongement de la durée du PR précédant un blocage d'une onde P non suivi d'un complexe QRS. Ces blocs sont rencontrés chez environ 10% des sportifs d'endurance.^{135;138;140-142}

Les blocs de 2e degré avec un blocage de l'onde P sans allongement des PR précédents ou les blocs de 3e degré avec dissociation complète des ondes P et des complexes QRS ne sont pas liés *à priori* à la pratique sportive. Les syndromes de pré-excitation de type Wolff-Parkinson-White (PR court < 0,12 ms et d'un empâtement de l'origine d'un complexe QRS (onde delta) ne sont pas plus élevés chez les sportifs que chez les sédentaires. Par contre, la présence de ces deux derniers nécessite une investigation cardiologique complète.

Chez les athlètes d'endurance, les blocs de branche droit sont très fréquents, on les retrouve dans 20 à 55% des cas.^{141;142} Ils ne seraient pas liés à un trouble réel de conduction, mais à une activation particulière du ventricule droit qui est hypertrophié ou à l'influence du tonus vagal qui

est augmenté.^{135;138;140} Les autres troubles de conduction intraventriculaire comme les blocs de branche droit complets, les héli-blocs et les blocs de branche gauche ne font pas partie des particularités du cœur d'athlète.

L'hypertrophie auriculaire droite peut entraîner des ondes P plus amples ou en aspect de «double bosses» chez les sportifs d'endurance notamment chez les séniors.¹³⁸ L'hypertrophie ventriculaire droite quant à elle est décrite chez plus de 20% des sportifs.^{138;140} L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) (> 35mm) est beaucoup plus répandue et touche entre 8 à 85% des sportifs selon les études, comparativement à 5% dans la population générale.^{135;138;140-142} Chez les sportifs, la valeur limite du ventricule gauche qui est proposée est de 40-45 mm.^{135;143} L'ECG ayant plusieurs limitations, l'échocardiographie reste le meilleur moyen de vérifier la présence d'une hypertrophie cardiaque.

La repolarisation cardiaque (synchronisation des contractions oreillettes-ventricules) pose plusieurs problèmes d'interprétation, il ne faut donc pas trop rapidement les mettre sur le dos de l'entraînement physique intense. Les valeurs moyennes de durée de l'intervall QT corrigées par la fréquence cardiaque acceptée chez le sportif sont de 0,42 seconde.¹³⁸ Normalement, le QT n'est pas allongé chez les sportifs.^{138;140} Les modifications de repolarisation peuvent toucher le segment ST et/ou l'onde T. Les modifications mineures et peu inquiétantes sont par exemple une onde T très ample, pointue, qui peut être associée à un segment ST sus-décalé ascendant ou horizontal ou une onde U qui suit l'onde T. Lorsque le segment ST ascendant est concave vers le haut avec surélévation du point J, on parle de repolarisation précoce.¹⁴³ On peut aussi noter la présence d'ondes T aplaties ou inversées en D2, D3 et en V1. Les ondes T positives avec aspects en «double bosses» sont observées chez les sportifs d'endurance, particulièrement en période intense d'entraînement. Les autres modifications, comme les ondes T négatives ou un sous-décalage de segment ST, doivent être analysées et nécessitent toujours une évaluation cardiologique complète. Il faut être attentif aux symptômes évocateurs de trouble du rythme (maladie arythmogène du ventricule droit), aux épisodes infectieux récents (myocardite) et aux antécédents familiaux (mort subite, cardiomyopathie hypertrophique).

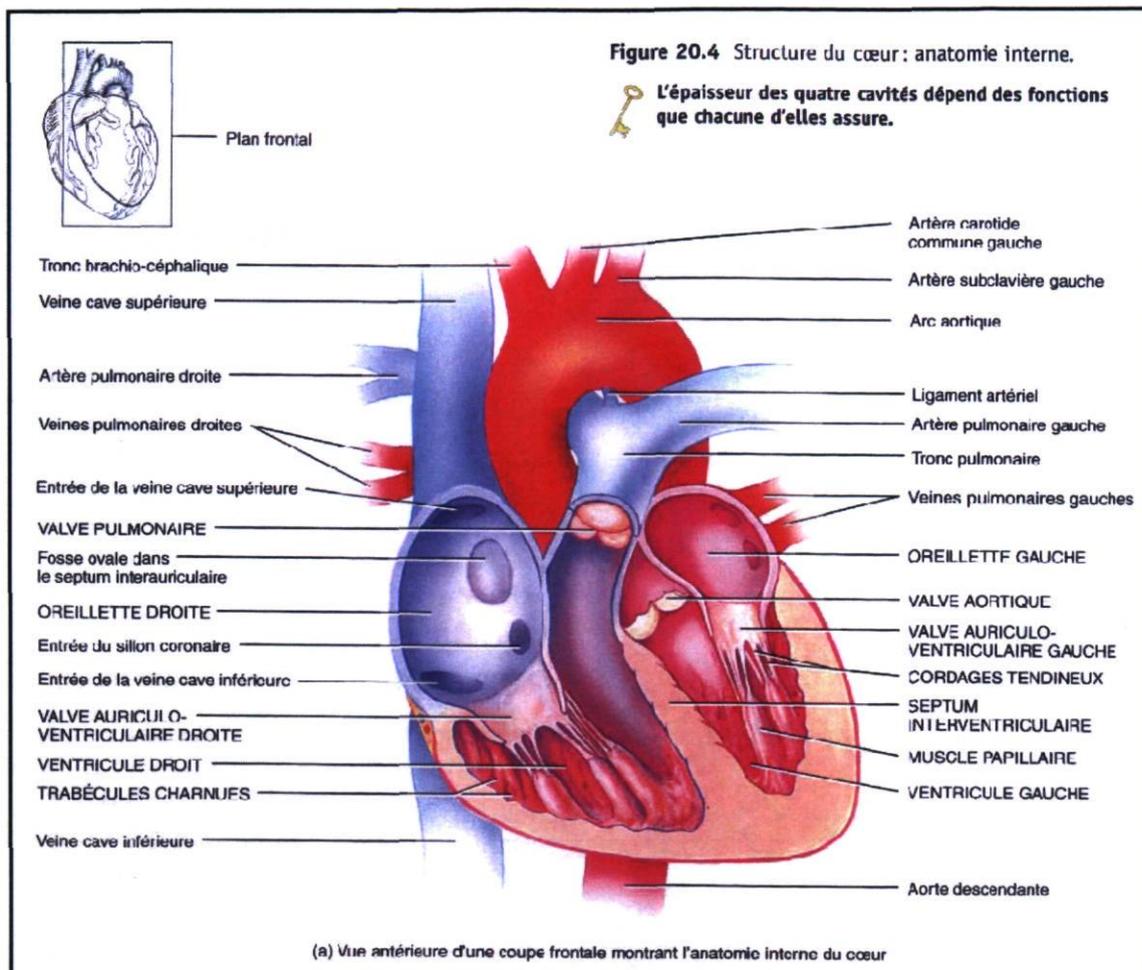
3.2 Modifications morphologiques et fonctionnelles

Chez le sujet sain sédentaire, le poids du cœur dépend de l'âge, du sexe et de la surface corporelle. Chez l'homme, le poids moyen d'un cœur normal représente 0,45% du poids corporel et, chez la femme, 0,40%. Ainsi, les limites supérieures du poids du cœur sont d'environ 400g chez l'homme et de 350 g chez la femme. L'hypertrophie cardiaque (HC) est due à une hypertrophie myocytaire. C'est le plus souvent un mécanisme d'adaptation à une contrainte qui peut être physiologique (croissance, grossesse, pratique sportive intense) ou pathologique (hypertension artérielle, anomalie génétique).¹⁴⁴

L'HC de l'athlète est la conséquence de différents déterminants : 1) hémodynamiques, 2) neurologiques, 3) hormonaux et 4) génétiques. L'intermittence des stimuli, à l'inverse de ce que l'on observe dans les contraintes de nature pathologique, pourrait expliquer que cette HC est considérée normale. En effet, les données expérimentales obtenues chez l'animal ont précisé que cette HC était modérée est sans fibrose¹⁴⁴ et avec une densité capillaire augmentée par rapport à l'hypertrophie myocytaire.¹⁴⁵ Elle diffère donc totalement des hypertrophies secondaires à des contraintes pathologiques où l'HVG est associée à une fibrose importante et à un réseau vasculaire inadéquat.¹⁴⁴ L'hypertrophie de l'athlète est par définition non pathologique et sans complication. Elle a toutefois été associée par certains auteurs à un risque accru d'arythmie supraventriculaire et ventriculaire.¹⁴⁶

Les principales caractéristiques du cœur d'athlète incluent : 1) l'augmentation de la dimension de la cavité du ventricule gauche (VG) en fin de diastole, 2) l'augmentation de la paroi pariétale et de la masse du VG, 3) l'amélioration de la fonction diastolique, 4) l'augmentation du VES et du débit cardiaque et 5) la réduction de la Fc. Toutes ces modifications résultent de l'adaptation à des volumes et à des pressions largement augmentés, afin de répondre à une demande accrue en oxygène.

Figure 2. Anatomie interne du cœur (vue frontale)



Tortora et Grabowski. Principes d'anatomie et de physiologie 2001

Dès 1970, Morganroth *et coll.*^{147;148} ont émis l'hypothèse (*Morganroth hypothesis*) que les adaptations morphologiques observées chez les athlètes correspondaient à la nature des stimuli hémodynamiques imposés au VG. L'entraînement en endurance induit une hypertrophie cardiaque excentrique principalement caractérisée par une augmentation du diamètre interne du VG et de sa paroi, conséquemment à la surcharge répétée de volume.¹⁴⁹ Le débit cardiaque des athlètes d'endurance peut augmenter de 5 à 6 L/min au repos à plus de 40L/min à l'effort maximal.¹⁵⁰ La tension artérielle augmente aussi lors des exercices en endurance, mais moins que lors d'exercices en force.

Au contraire, l'entraînement en force est plutôt associé à une hypertrophie concentrique, où il y a une augmentation marquée de l'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche, mais une légère augmentation des dimensions de la cavité interne du VG conséquemment à une surcharge de pression provoquée par des exercices en résistance élevée.¹⁵¹⁻¹⁵⁴ Durant la levée de poids, la tension artérielle augmente de façon très importante, atteignant des valeurs de 480/350 mm Hg et la Fc varie de 102 bpm entre les levées à 170 bpm lors de la levée.¹⁵²

Le cyclisme et l'aviron représentent des sports où l'on retrouve une combinaison d'exercices dynamiques et statiques impliquant de grandes masses musculaires. Les cyclistes d'élite peuvent performer à une Fc presque maximale pendant de longues périodes, parfois jusqu'à 6 heures. La tension artérielle systolique (TAS) augmente également et peut atteindre plus de 200 mm Hg lors d'un test sur ergocycle.^{154;155} Lors de la pratique de l'aviron, la Fc des athlètes augmente aussi près des valeurs maximales d'environ 190 bpm avec des TAS d'environ 200 mm Hg.¹⁵⁶ La combinaison de la surcharge de volume et de pression explique pourquoi les dimensions des cavités internes et pariétales les plus importantes sont retrouvées chez les cyclistes et les rameurs.^{157;158}

Chez les athlètes, les dimensions des cavités cardiaques et l'hypertrophie pariétale restent aux limites supérieures de la normale et sont plus marquées chez les hommes. L'épaisseur du VG est augmentée de 15-20% et la dimension de la cavité d'environ 10% chez les athlètes comparativement aux sujets non-athlètes.^{159;159} Par contre, ces augmentations sont observées chez seulement environ 15% des athlètes.^{158;160-162} Généralement, la valeur limite du diamètre télodiastolique est de 60 mm et l'épaisseur pariétale de 13 mm. Au-delà de ces valeurs, il s'agit d'une zone douteuse, ce qui concerne environ 2 % des sportifs.¹³⁵ Par contre, Spirito *et coll.*¹⁵⁷ ont publié des données provenant de la plus grande cohorte d'athlètes étudiés (947 athlètes) pratiquant différents sports. Malgré que les athlètes soient tous de nationalité italienne, les valeurs limites issues de cette étude, soit 66 mm pour le diamètre télodiastolique et < 16 mm pour l'épaisseur pariétale du VG, ont été largement acceptées.

L'identification des « valeurs limites » aide à la différenciation entre l'hypertrophie physiologique et l'hypertrophie pathologique, ce qui est très important dans le contexte des morts

subites reliées à l'exercice.¹⁶³ Il à noter que les différences génétiques entre les populations peuvent expliquer les variations pathologiques reliées aux morts subites d'origine cardiaque à l'exercice. Aux États-Unis, la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) compte pour la moitié des morts subites chez les athlètes, tandis qu'en Italie la principale cause est la maladie arythmogène du ventricule droit.¹⁶³ La prévalence réduite de la CMH dans les études italiennes s'explique aussi sans doute par le dépistage systématique de tous les sportifs.

Tableau 7. Caractéristiques cardiaques d'athlètes masculins britanniques pour différents sports

Sport	Nombre	Âge	SC	SIVd	DIVGd	PPVGd	MVG
	N	années	m ²	mm	Mm	mm	g
Ski de fond	10	22 [18-29]	2,04 [1,96-2,13]	10,1 [8,8-11,2]	54,0 [50,9-58,2]	10,6 [9,0-13,0]	272 [220-239]
Aviron	17	30 [18-35]	1,93 [1,80-2,28]	9,9 [8,1-12,0]	58,5 [51,6-65,4]	9,8 [8,1-11,5]	291 [198-429]
Cyclisme	11	22 [18-27]	1,91 [1,79-1,97]	11,5 [8,8-13,0]	58,4 [52,8-62,8]	10,6 [8,8-12,1]	313 [178-394]
Haltérophilie	29	22 [18-36]	1,92 [1,73-2,26]	10,2 [7,9-14,0]	52,5 [42,0-61,8]	9,8 [7,4-14,0]	250 [126-361]
Triathlon	51	29 [19-32]	1,94 [1,75-2,23]	10,4 [8,0-14,0]	54,9 [47,0-62,0]	9,8 [8,0-14,0]	274 [117-391]
Natation	19	26 [20-30]	1,97 [1,70-2,25]	10,6 [8,0-13,0]	55,1 [49,0-63,0]	10,2 [8,0-12,0]	284 [202-413]

Adapté de Whyte *et coll.*¹⁶⁴

Moyenne [intervalle]

SC : Surface corporelle

SIVd : Épaisseur du septum interventriculaire lors de la diastole

DIVGd: Diamètre interne du VG lors de la diastole

PPVGd: Épaisseur de la paroi postérieure du VG lors de la diastole

MVG: Masse du VG

Tableau 8. Caractéristiques cardiaques d'athlètes féminines britanniques pour différents sports

Sport	Nombre	Âge	SC	SIVd	DIVGd	PPVGd	MVG
	n	années	m ²	mm	mm	Mm	g
Ski	6	21 [18-28]	1,66 [1,61-1,73]	8,5 [8,0-9,1]	48,6 [45,5-50,7]	8,4 [7,8-9,4]	172 [145-202]
Aviron	7	25 [21-28]	1,67 [1,59-1,72]	8,2 [7,5-8,8]	49,0 [47,6-50,5]	9,3 [8,1-11,0]	184[150-224]
Cyclisme	13	27 [19-34]	1,63 [1,50-1,80]	8,5 [6,2-10,0]	50,8 [47,5-57,2]	8,8 [6,6-10,9]	172 [122-249]
Triathlon	17	26 [19-35]	1,68 [1,50-1,88]	9,2 [7,6-10,0]	50,2 [48,0-55,0]	9,3 [7,6-11,0]	207 [149-247]
Natation	12	21 [19-39]	1,72 [1,38-1,98]	8,8 [7,0-11,0]	49,7 [43,0-60,0]	8,4 [7,0-11,0]	190 [109-348]

Adapté de Whyte *et coll.*¹⁶⁴

Moyenne [intervalle]

SC : Surface corporelle

SIVd : Épaisseur du septum interventriculaire lors de la diastole

DIVGd: Diamètre interne du VG lors de la diastole

PPVGd: Épaisseur de la paroi postérieure du VG lors de la diastole

MVG: Masse du VG

Tableau 9. Limites supérieures des critères échographiques caractérisant le cœur d'athlète

Caractéristiques	Homme	Femme
Volume du cœur (ml/kg)	20	19
Poids du cœur (g/kg)	7,5	7
Masse musculaire du VG (g/m)	170	135
Masse musculaire du VG /VO_{2max} (g * min/L)	80	80
Diamètre interne en fin de diastole (mm)	63 (67 ^a)	60 (63 ^a)
Septum, épaisseur de la paroi du VG (mm)	13	12
Septum/ épaisseur de la paroi du VG (mm)	1,4	1,3
Index hypertrophique (%)	48	45
Fraction de raccourcissement (%)	> 22	> 22
Vitesse du ratio du débit trans-mitral hâtif/tardif	> 1.0	> 1.0
Épaisseur de l'oreillette gauche (mm)	45 (47 ^a)	43 (45 ^a)

(^a) : Certaines limites peuvent être plus élevées si elles sont associées à des dimensions corporelles exceptionnelles

VG : Ventricule gauche

↑ : Augmentation

Traduit d'Urhausen *et coll.*¹⁶⁵

3.3 Comparaison de l'hypertrophie cardiaque entre les athlètes pratiquant des sports d'endurance et les athlètes pratiquant des sports de force

Dans les sports qui impliquent un travail en résistance et en endurance, l'épaisseur et les dimensions de la cavité cardiaque sont augmentées.^{157;158} Pelliccia *et coll.*¹⁵⁸ ont évalué 947 athlètes italiens de niveau national et international compétitionnant dans 25 sports différents. Les masses ventriculaires gauches les plus importantes étaient retrouvées chez les rameurs (121 ± 22 g/m²) et les plus petites chez les athlètes pratiquant le handball (80 ± 13 g/m²). Les sports d'endurance étaient généralement associés à des masses ventriculaires gauches plus importantes que les sports en résistance. Plusieurs études ont évalué l'impact de l'entraînement en résistance et de l'entraînement en endurance. La plupart ont rapporté que la masse du VG était augmentée chez les athlètes d'endurance comparativement aux athlètes de force.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ Une étude a rapporté des résultats opposés¹⁷⁰ et quelques autres études n'ont observé aucune différence entre ces deux groupes d'athlètes.^{171;172}

Les études qui ont comparé la dimension de la cavité interne du VG entre les athlètes d'endurance et les athlètes de force suggèrent que celle-ci est plus petite chez les athlètes de force que les athlètes d'endurance.^{169;173;174} Une étude a rapporté des résultats contraires¹⁷¹ et deux autres n'ont pas observé de différences entre des haltérophiles et des athlètes d'endurance.^{170;175} Une méta-analyse de Fagard *et coll.*¹⁷⁶ a aussi démontré que la masse du VG était plus importante chez les athlètes d'endurance et de force que chez les sujets sédentaires. La masse du VG des athlètes d'endurance était plus grande que celle des contrôles de 67 g (213 ± 7 vs. 149 ± 6 g, $p < 0,001$) et elle était aussi plus importante chez les athlètes de force que chez les sujets sédentaires pairés pour le poids et la taille (198 ± 8 vs. 159 ± 6 , $p < 0,01$).

Les résultats de la littérature sont équivoques au sujet des adaptations cardiaques de l'entraînement en endurance et en force. Plusieurs raisons peuvent expliquer ces résultats contradictoires : 1) le manque de contrôle du poids, de la taille et de la composition corporelle, 2) l'utilisation de l'échocardiographie pour évaluer les différentes variables et 3) le petit nombre de sujets étudiés. Il est à noter que plusieurs erreurs méthodologiques, lors de l'utilisation de l'échocardiographie 2 dimensions (2-D), peuvent expliquer les différences entre les athlètes et les sujets sédentaires. Le plus petit changement dans la masse du VG, qui peut être détecté par

l'échocardiographie 2-D avec un intervalle de confiance de 95% est d'environ 60g. L'IRM est une technique beaucoup plus précise et reproductible pour déterminer la masse du VG et ses dimensions¹⁷⁷, avec une faible variabilité inter-observateur.¹⁷⁸ Une étude de DeCastro *et coll.*¹⁷⁹ a comparé l'IRM, l'échocardiographie 3-D et 2-D dans l'évaluation des adaptations cardiaques chez 18 rameurs d'élite et 12 sujets sédentaires. Les résultats ont révélé que l'échocardiographie 2-D sous-estimait significativement la masse du VG et la dimension de sa cavité comparativement à l'IRM. Les principaux inconvénients de l'IRM sont le coût élevé et sa disponibilité limitée. L'échocardiographie 3-D s'avère une technique plus fiable que l'échocardiographie 2-D¹⁸⁰, bien que la corrélation entre les variables du VG mesurées par l'échocardiographie 3-D et celles mesurées par l'IRM soit modeste ($r = 0,36-0,57$).¹⁸¹

Les études qui ont utilisé l'IRM permettent d'obtenir des résultats plus précis et une meilleure reproductibilité. Milliken *et coll.*¹⁸² ont évalué la masse du VG chez 9 skieurs de fond ($239 \pm 9g$), 9 cyclistes ($258 \pm 11g$), 8 coureurs de fond ($244 \pm 10g$) et 9 sujets non-athlètes ($189 \pm 6g$, tous $p < 0,001$) âgés de 24 à 27 ans. La masse du VG était significativement plus importante chez les athlètes. Riley-Hagan *et coll.*¹⁸³ ont trouvé des résultats similaires chez 36 athlètes de sexe féminin d'endurance qui ont été comparées à des sujets contrôles. Wernstedt *et coll.*¹⁶⁹ ont comparé 10 athlètes d'endurance et 8 haltérophiles. Ils ont observé que les masses du VG des haltérophiles étaient plus petites que celles des athlètes d'endurance (163 ± 17 vs. $210 \pm 33g$, $p < 0,001$).

3.4 Facteurs déterminants l'hypertrophie cardiaque de l'athlète

Plusieurs facteurs déterminent l'HC de l'athlète. D'abord le niveau d'entraînement; l'HC ne s'observe que chez des athlètes de haut niveau, c'est-à-dire qui s'entraînent au moins 10 heures par semaine à plus de 60 % de la VO_2max .¹⁸⁴ L'HC liée à l'entraînement, doit obligatoirement être associée à une performance physique correspondant au type et à la fréquence de l'entraînement.¹⁸⁴ La meilleure mesure objective de cette performance reste la VO_2max . Ensuite, le type de sport pratiqué : l'exercice dynamique (aérobie, endurance) avec une alternance de phases de contraction et de relaxation d'importantes masses musculaires impose une contrainte cardiaque surtout volumétrique. L'exercice isométrique (anaérobie, statique) est caractérisé par une contraction sans changement de longueur d'un ou de quelques groupes musculaires. Souvent

associé à un blocage respiratoire (Valsalva), il impose surtout au cœur une surcharge de pression. Dans la pratique, la plupart des sports sont mixtes avec des composantes dynamiques et isométriques plus ou moins importantes. La prédominance d'une de ces contraintes hémodynamiques pourrait expliquer les différences d'adaptation myocardiques observées selon les sports.^{149;185-188}

Plusieurs études ont évalué l'impact de la charge d'entraînement sur la magnitude des changements de la morphologie cardiaque chez les athlètes. Yeater *et coll.*¹⁷⁵ ont évalué 16 haltérophiles s'entraînant plus de 10 heures par semaine et 11 haltérophiles s'entraînant moins de 10 heures par semaine. Les auteurs ont rapporté des masses et des cavités du VG augmentées chez ceux s'entraînant plus de 10 heures par semaine, tandis que le septum interventriculaire et l'épaisseur postérieure du VG sont demeurés inchangés. Shapiro *et coll.*¹⁷⁴ ont évalué 125 athlètes de différents sports en les divisant selon un niveau de compétition national ou universitaire. Les auteurs ont observé des masses, des cavités et des épaisseurs ventriculaires gauches plus importantes chez les athlètes de niveau national.

En plus du type et de l'intensité de l'entraînement, d'autres facteurs déterminent les modifications du cœur d'athlète, tels que l'âge, le sexe, la race et l'hérédité, qui joue probablement un rôle prédominant.

Les modifications morphologiques liées à l'entraînement physique ne sont pas constantes. En effet, chez les athlètes comme dans la population générale, la variabilité de la masse du VG a une composante génétique.¹³⁴ Les effets de certains polymorphismes génétiques, comme ceux des gènes de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, expliquent pour une part la variabilité du degré de l'HC observée chez les athlètes de haut niveau.^{189;190}

Concernant le dopage, les données de la littérature sont assez contradictoires et il est difficile d'affirmer les effets du dopage sur la morphologie et la fonction myocardique de l'athlète. Cependant, certaines données cliniques et expérimentales semblent en faveur du développement d'une hypertrophie concentrique après la prise de stéroïdes anabolisants et/ou d'hormones de croissance¹⁹¹ et d'une hypertrophie excentrique après utilisation d'érythropoïétine.¹⁹²

Les athlètes de race noire semblent avoir des VG plus importants, masse et paroi, que les athlètes de race blanche.¹⁹³ De plus, une plus grande proportion d'athlètes de race noire (18 vs. 4%) montre une paroi du VG aux limites normales (> 12 mm), incluant 3% qui ont une paroi \geq à 15 mm, suggérant peut-être une cardiomyopathie hypertrophique.¹⁹³ Magalski *et coll.*¹⁹⁴ ont également rapporté que davantage d'anomalies à l'ECG étaient retrouvées chez les joueurs de football noirs que chez les joueurs de race blanche.

Baggish *et coll.*¹⁹⁵ ont examiné les effets de la prédisposition héréditaire à l'HTA sur les modifications de la morphologie et de la fonction cardiaques qui surviennent en réponse à l'exercice. À la suite d'une période d'entraînement de 90 jours, tous les rameurs (tous normotendus au repos) montraient une augmentation de la masse du VG, mais le type d'hypertrophie différait entre ceux qui avaient une prédisposition familiale à l'HTA et ceux qui n'en avaient pas. Les athlètes qui avaient un ou deux parents hypertendus montraient une hypertrophie de type concentrique, tandis que ceux qui avaient 2 parents normotendus montraient une hypertrophie excentrique.

Certaines observations ont montré que les changements structuraux chez les athlètes de sexe féminin d'endurance n'étaient pas aussi visibles et importants que ceux de leurs collègues masculins. Afin de bien comparer les genres, il est nécessaire que l'histoire d'entraînement soit comparables (volume, durée, fréquence, nombre d'années d'expérience) et que les mesures cardiaques soient exprimées à l'aide de variables qui vont éliminer l'influence de la taille et de la composition corporelle, car la masse et le volume du VG sont étroitement liés au volume de muscles squelettiques.^{196;197} Conséquemment, différentes variables anthropométriques ont été utilisées pour exprimer ces mesures avec exactitude. La masse maigre est considérée comme la meilleure approximation du tissu métaboliquement actif et elle est le meilleur moyen pour l'ajustement des variables cardiaques (masse, volume) chez les athlètes.¹⁹⁸ La taille^{199;200} et la surface corporelle^{201;202} sont aussi souvent utilisées. Par contre, ces deux variables ne tiennent pas compte de la composition corporelle. Par exemple, un haltérophile pourrait avoir la même surface corporelle qu'un sujet obèse, mais la masse maigre ne sera pas du tout équivalente.

George *et coll.*²⁰³ ont montré que la masse du VG était en moyenne de 2,80 g/kg chez 10 athlètes féminines d'endurance comparativement à 3,50 g/kg chez les athlètes masculins. Pelliccia *et coll.*¹⁶¹ ont rapporté que la masse du VG exprimée en fonction de la surface corporelle était 31% plus importante chez les hommes que chez les femmes athlètes. Rowland *et coll.*¹⁹⁸ ont étudié un groupe de cyclistes et ont observé des cavités cardiaques plus importantes chez les hommes que chez les femmes. La masse absolue du VG était de 220 ± 28 g chez les hommes et de 124 ± 16 g chez les femmes, ce qui correspond à des valeurs 30 à 37% plus importantes chez les hommes lorsque la masse est exprimée en fonction de la masse maigre. La dimension de la cavité du VG en fin de diastole était également 12% plus importante chez les athlètes masculins. Par contre, Morales *et coll.*²⁰² n'ont pas trouvé de différence entre les genres pour la masse du VG, exprimée en fonction de la masse maigre ou de la surface corporelle, chez un groupe de coureurs de fond.

Cette différence entre les sexes est probablement due aux différents effets des œstrogènes et de la testostérone sur la synthèse protéique des myocytes qui est déclenchée par l'étirement du myocarde, l'augmentation de la pression dans le VG et la tachycardie qui surviennent lors de l'entraînement.^{144;201} Tandis que la testostérone augmente l'hypertrophie myocardique^{204;205}, des études animales montrent que les œstrogènes semblent avoir un effet antihypertrophique.^{206;207}

La revue de Convertino²⁰⁸ a montré que le volume sanguin augmentait chez les athlètes d'endurance de 20-25% comparativement aux sujets contrôles, que le volume sanguin était plus élevé chez les athlètes masculins que chez les athlètes féminines, mais que le pourcentage d'augmentation du volume sanguin était similaire chez les deux genres. Cette augmentation du volume sanguin en combinaison avec la bradycardie de repos seraient aussi un des déterminants qui expliqueraient les différences des modifications de la structure cardiaque entre les athlètes féminines et les athlètes masculins.²⁰⁹ L'hypertrophie excentrique est une adaptation secondaire pour minimiser le stress sur la paroi ventriculaire, comme la dilatation du VG est une adaptation à l'augmentation du volume sanguin. D'autres auteurs ont suggéré que l'augmentation du volume circulant serait le premier stimulus pour l'hypertrophie du VG chez l'athlète.^{208;210}

D'un point de vue clinique, lors du dépistage de maladies cardiovasculaires chez l'athlète, il faut être conscient qu'un épaississement important du myocarde chez une athlète féminine est plus susceptible d'être une véritable anomalie cardiaque que chez un athlète masculin.

3.5 Les effets du désentraînement sur l'hypertrophie cardiaque

Pelliccia *et coll.*²¹¹ ont étudié les effets de déconditionnement physique, c'est-à-dire l'arrêt de la carrière sportive (pendant au moins 1 an) chez 280 athlètes. Ceux-ci étaient âgés en moyenne de 24 ans au moment de la période d'entraînement et de 33 ans au moment de leur retraite, et avaient une hypertrophie du VG substantielle, définie comme une dimension de la cavité interne du VG ≥ 60 mm ou une épaisseur de la paroi du VG ≥ 13 mm ou les deux^{212;213}. Un suivi de ces athlètes a démontré que la cavité interne du VG avait diminué de 7% passant de $61,2 \pm 2,9$ mm en entraînement à $57,2 \pm 3,1$ mm à la retraite ($p < 0,001$). Dix-sept athlètes présentaient une diminution ≥ 5 mm. La paroi du VG avait aussi diminué de 15%, passant de $12,0 \pm 1,3$ mm à $10,1 \pm 0,8$ mm ($p < 0,001$). La masse du VG avait diminué de 28% de 194 ± 25 g/m à 140 ± 21 g/m ($p < 0,001$), mais la masse excédait toujours les valeurs normales (≥ 143 g/m).²¹⁴ La fraction d'éjection des athlètes était aux limites normales chez tous les athlètes et elle n'a pas changé de façon significative à la suite de l'arrêt de l'entraînement (61 ± 6 vs. $59 \pm 7\%$). Aucun athlète n'a développé de dysfonction systolique (fraction d'éjection $< 50\%$). L'évaluation de la fonction diastolique a permis de montrer que la vitesse du ratio du débit maximal trans-mitral hâtif/tardif (ratio E/A) avait diminué à la suite du désentraînement. Au terme de l'étude, aucun athlète n'avait eu d'évènements cardiovasculaires. La TAS de repos n'avait pas changé significativement (128 ± 10 vs. 126 ± 12 mm Hg), mais la tension artérielle diastolique (TAD) avait augmenté légèrement (83 ± 10 vs. 87 ± 7 mm Hg, $p < 0,01$). La Fc a aussi augmenté de 51 ± 10 à 58 ± 10 bpm ($p < 0,001$).

3.6 Évaluation de l'hypertrophie cardiaque de l'athlète

Au début, l'HC de l'athlète a été confirmée par la radiologie thoracique²¹⁵ puis par l'échocardiographie, qui a permis d'en préciser les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles^{149;185} et, plus récemment, par d'autres méthodes non invasives comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM).²¹⁶ Chez l'athlète, l'échocardiographie transthoracique de repos peut être normale. Il peut aussi révéler des modifications de la morphologie cardiaque de

type hypertrophie-dilatation.^{157;217} Même si le VG a été le plus étudié, cette hypertrophie-dilatation concerne les quatre cavités²¹⁸ avec des modifications proportionnelles. Ces modifications s'observent chez les deux sexes et à tout âge.^{161;164;186;219} Ces adaptations vont dans la grande majorité de cas modérés à des valeurs aux limites supérieures de la normale.^{158;184} Ainsi, comparativement aux valeurs observées dans une population de sujets sédentaires, le diamètre ventriculaire gauche chez les athlètes est en moyenne augmenté de 3 à 6 mm et l'hypertrophie pariétale de 2 à 3 mm.^{158;185} Ce n'est que dans moins de 5% des cas que des modifications plus importantes sont observées.^{158;162;184} Cette HC est associée à un remplissage VG souvent supranormal et à une fraction d'éjection dans les limites de la normale.

Il est important de comprendre que chez l'athlète masculin, une épaisseur pariétale supérieure à 13 mm est rare.^{157;158} Elle est rarement comprise entre 13 et 15 mm et doit alors être considérée dans une zone d'incertitude diagnostique et faire l'objet d'une évaluation cardiaque complète. Une épaisseur pariétale supérieure à 15 mm pourrait, jusqu'à preuve du contraire, être une cause pathologique d'hypertrophie. Classiquement, le diamètre du VG en fin de diastole dépasse rarement 60 mm chez l'athlète.^{149;157;162} Il atteint exceptionnellement 70 mm.^{162;192} Ces dilatations très importantes sont plus souvent observées chez des sportifs d'endurance, comme les cyclistes sur route, ou chez des joueurs de basketball présentant des surfaces corporelles importantes.^{187;192} Chez l'athlète féminine, l'épaisseur pariétale du VG ne dépasse qu'exceptionnellement 12 mm.^{161;219} Il est donc préférable d'indexer les données par la surface corporelle. La limite normale est de 31mm/m^2 .¹⁹² Le diamètre VG en fin de diastole dépasse rarement 55 mm et exceptionnellement 65 mm.^{161;186}

Les enfants et les adolescents peuvent aujourd'hui être soumis à des volumes d'entraînement très importants. Pourtant, les modifications cardiovasculaires dans cette population ont été relativement peu étudiées. Ces modifications dépendent de l'âge, du sexe et du type d'entraînement. Avant la puberté, à programme d'entraînement égal et en normalisant pour les données anthropométriques, chez les filles comme chez les garçons, les modifications sont moins nettes et se limitent à une dilatation cavitaire sans hypertrophie pariétale significative.²²⁰ Comme chez l'adulte, la fonction diastolique est souvent supranormale.²²¹ L'absence d'hypertrophie pariétale significative semble en rapport avec le statut hormonal, en particulier les androgènes. En

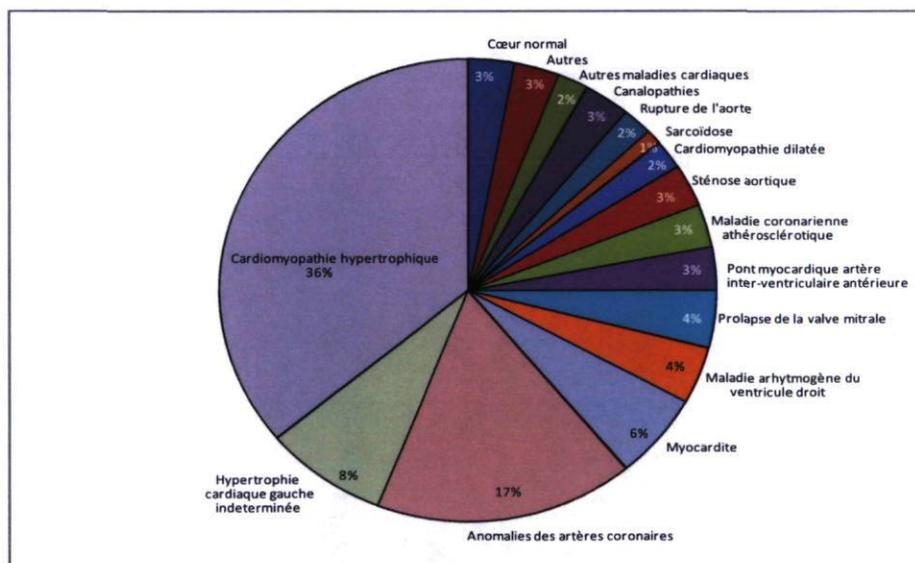
effet, chez de jeunes athlètes masculins pubères de moins de 18 ans, une hypertrophie pariétale est observée.^{186;222;223} Cette HC doit demeurer modérée sans dépasser 12 mm.¹⁵⁸ Chez les athlètes plus âgés qui commencent tard dans leur vie un entraînement intense, seulement quelques études montrent une adaptation différente de celle de l'adulte jeune avec un épaissement pariétal prédominant sans nette dilatation VG.²²⁴

La fonction systolique est généralement évaluée en mesurant la vitesse et l'étendue du rétrécissement des fibres myocardiques et la fraction d'éjection.²²⁵ Dans la méta-analyse de Plum *et coll.*¹⁴⁹, les auteurs ont montré que la fonction systolique des athlètes était similaire à celle des sujets sédentaires. La fonction diastolique quant à elle est communément évaluée en étudiant le remplissage du VG par la valve mitrale (ratio E/A ratio).²²⁶ Une fonction diastolique normale ou légèrement augmentée chez les athlètes comparativement aux sujets sédentaires est observée. Par contre, ces résultats doivent être interprétés avec précaution, car le ratio E/A n'est pas seulement le reflet de la compliance du VG, mais il est aussi influencé par d'autres facteurs tels que la Fc, la précharge et la postcharge.²²⁶ Une Fc plus basse peut réduire la contribution de l'oreillette pendant le remplissage du VG en prolongeant la diastole. Généralement, une fonction diastolique normale ou supranormale chez l'athlète est un facteur positif, car chez les patients hypertendus, l'hypertrophie du VG est associée à des anomalies de la fonction diastolique.²²⁷⁻²²⁹

4. PRINCIPALES CAUSES DE MORTS SUBITES D'ORIGINE CARDIOVASCULAIRE CHEZ L'ATHLÈTE

La mort subite est définie comme une mort instantanée ou une mort qui survient moins d'une heure après l'apparition des symptômes. Neimann *et coll.*²³⁰ classifie les causes de mort subite comme certaine (rupture de l'aorte), probable (maladie coronarienne) ou présumée (régurgitation mitrale). Malgré que les morts subites chez les athlètes soient rares, de tels évènements attirent toujours beaucoup l'attention du public et des médias. Dans 80-90% des cas, les causes de mort subite sont d'origine cardiovasculaire. Les autres causes sont entre autres 1) le coup de chaleur, 2) la rupture d'un anévrisme cérébral, 3) la crise d'asthme, 4) un traumatisme crânien ou 5) la drépanocytose (anémie falciforme).²³⁰ La prévalence des morts subites chez l'athlète n'est pas précisément connue, elle dépend de l'âge, du sport pratiqué et des critères utilisés pour définir une mort subite cardiovasculaire. On note qu'elle est plus fréquente chez les athlètes masculins.

Figure 3. Causes de morts subites cardiovasculaires chez 1435 athlètes américains entre 1980 et 2005



Adapté de Maron *et coll.*²³¹

4.1 La cardiomyopathie hypertrophique

En Amérique du Nord, la CMH est la cause la plus commune des morts subites chez les athlètes, elle représente 36% des décès.²³² La CMH est une maladie génétique qui touche environ 0.2% de la population.²³³ Seulement 55% des patients porteurs de la mutation développeront la maladie

avant 30 ans. Son évolution clinique est très variable, certains patients seront asymptomatiques tout au long de leur vie tandis que d'autres présenteront des symptômes sévères d'insuffisance cardiaque, de la dyspnée, de l'angine, des arythmies, des syncopes ou décéderont prématurément.²³³ Les morts subites sans antécédent de symptômes sont plus fréquentes chez les enfants et les jeunes adultes (10-30 ans) et surviennent souvent lors d'efforts physiques importants.^{234;235} Le rôle de l'exercice physique intense a été considéré chez les sujets porteurs de CMH comme un facteur de risque pouvant favoriser la mort subite.²³⁴

La CMH est divisée en 2 types : la forme obstructive et la forme non obstructive, cette dernière étant plus répandue.²³⁶⁻²³⁸ Parce qu'une augmentation de l'épaisseur de la paroi du VG est physiologique chez plusieurs athlètes, la CMH sera suspectée chez un athlète avec une épaisseur du VG supérieure à 12 mm chez l'homme et 11 mm chez la femme.¹⁸⁴ Une épaisseur entre 13 et 15 mm représente une zone grise, donc un diagnostic incertain. Par contre, au-dessus de 15 mm, le diagnostic de CMH est presque certain. Les athlètes avec un diagnostic de CMH symptomatique ou asymptomatique devront cesser leur carrière sportive.²³⁹ Chez les athlètes plus âgés (> 30 ans), le risque de mort subite est diminué, donc l'éligibilité au sport dépendra des facteurs de risque de chacun.²³⁹ Par contre, pour ceux qui recevront un traitement chirurgical, la pratique sportive est déconseillée.

Une HVG isolée est a priori anormale chez un athlète. En effet, l'hypertrophie pariétale de l'athlète est associée à une dilatation cavitaire adaptée souvent plus importante lors d'entraînement en endurance. Un diamètre du VG en fin de diastole supérieur à 55 mm est évocateur d'un cœur d'athlète, alors qu'un diamètre inférieur à 45 mm associé à une hypertrophie pariétale est un argument en faveur d'une CMH.²⁴⁰

L'ECG de repos est un moyen de dépistage reconnu des cardiomyopathies chez le jeune adulte et il est d'un grand intérêt dans la population athlète. Ainsi, l'existence d'ondes Q de pseudo nécrose myocardique est très probablement le reflet d'une CMH.²⁴¹ Cependant, l'ECG peut être normal dans la CMH.²⁴¹ Par contre, l'ECG de l'athlète de haut niveau peut présenter dans 5 à 10% des cas des anomalies de la repolarisation qui peuvent poser des problèmes diagnostiques.²¹⁷

L'enregistrement ECG continu sur 24 à 96 heures (Holter) incluant des séances intenses d'entraînement doit être réalisé.²¹⁷ Classiquement, en dehors de la bradycardie, les arythmies cardiaques ne font pas partie des signes électrocardiographiques du cœur d'athlète^{217;242} et la prévalence des arythmies ventriculaires chez les sportifs ne paraît pas augmentée par rapport à celle des sujets sédentaires.^{146;242-244} Toutefois, une fréquence accrue des extrasystoles supraventriculaires a été rapportée chez certains athlètes²⁴⁵, en particulier chez les athlètes séniors.¹⁰⁰ La mise en évidence de troubles du rythme au Holter chez un sportif porteur d'une HVG, et particulièrement d'arythmies ventriculaires, doit être considérée comme un signe de cardiomyopathie.^{146;243;244}

L'épreuve d'effort peut permettre de vérifier la présence d'arythmies. L'aggravation à l'effort d'une arythmie chez un athlète présentant une HVG limite entraîne une contre-indication à la pratique intensive du sport.¹⁸⁵ Une absence de l'augmentation suffisante de la tension artérielle à l'effort peut aussi être un argument diagnostique d'une CMH.¹⁸⁵ La puissance maximale et la VO₂max doivent être corrélées avec le niveau d'entraînement dynamique et être au moins égales à 120 % des valeurs théoriques.¹⁸⁵ Ainsi, une VO₂max inférieure à 50 ml/min/kg chez un athlète de moins de 40 ans présentant une HC n'est probablement pas le reflet d'un cœur d'athlète.²¹¹

La découverte d'antécédents familiaux de CMH est un argument diagnostique majeur. Un examen cardiologique chez les parents du premier degré avec au moins un ECG et une échocardiographie de repos doit être réalisé au moindre doute. La réalisation des tests génétiques est aussi indiquée dans certains cas.

Deux gènes, codant pour la protéine C cardiaque (MYBPC3) et la myosine (MYH7), sont responsables de 82% de toutes les mutations identifiées, et l'étude de trois autres gènes supplémentaires (TNNT2, TNNI3, MYL2) permet de mettre en évidence plus de 99% des mutations identifiées.²³⁵ Des données rétrospectives ont montré que les mutations du gène de la protéine C sont associées à une apparition retardée de la maladie et à une mortalité relativement faible, alors que celles qui touchent la troponine T ont un pronostic délétère malgré une hypertrophie modérée.²³⁴ Le type de mutation n'est qu'un facteur parmi d'autres à prendre en compte et il n'y a pas de forme génétique sans risque. Il n'est donc pas possible d'autoriser la

pratique sportive intensive à un sujet porteur d'une CMH en fonction du type de mutation génétique en cause.^{234;243} L'utilisation systématique de tests génétiques dans le cadre de l'HVG de l'athlète présente donc des limites. En effet, si la CMH est l'étiologie génétique la plus fréquente des hypertrophies pathologiques, ce n'est possiblement pas la seule. Maron *et coll.*²³⁹ ont montré que 10 % des morts subites survenues à l'exercice ont concerné des sujets porteurs d'une hypertrophie myocardique isolée sans que le diagnostic de CMH ne soit confirmé. Si la découverte d'une mutation apporte un argument majeur pour le diagnostic de CMH, son absence ne permet pas d'éliminer formellement la maladie et ne permet pas de rassurer le sportif sur l'absence de pathologie. Une interruption de l'entraînement peut être proposée. Une régression significative de l'hypertrophie pariétale dans un délai de 2 à 6 mois tend à confirmer un diagnostic de cœur d'athlète.²¹¹ À l'inverse, un maintien ou une régression modérée de l'hypertrophie indique plutôt une cardiopathie hypertrophique.

Tableau 10. Diagnostic d'une hypertrophie cardiaque chez l'athlète

Paramètres	Cœur d'athlète	CMH
Entraînement < 10 h/sem		+
Performance de haut niveau	+	
CMH/mort subite familiale		+++
Syncope à l'effort		++
Symptômes (palpitation, dyspnée, douleur thoracique, lipothymie)		+
Souffle cardiaque		+
Troubles de repolarisation		±
Onde Q de pseudo nécrose		++
Arythmies		++
Hypertrophie concentrique	±	±
Paroi VG > 15 mm (homme)		+
Paroi VG > 13 mm (femme)		
Hypertrophie asymétrique S/PP > 1,5		++
Diamètre VGTD < 45 mm		++
Diamètre VGTD > 55 mm	+	
OG dilaté isolément		+
Remplissage du VG anormal (< 40 ans)		++
Anomalies du doppler tissulaire		++
Adaptation insuffisante de la TA à l'effort		++
VO ₂ max < valeur de référence		+
Arythmies à l'effort		+
Persistance de l'hypertrophie à la suite d'un désentraînement		+++
Tests génétiques positifs		+++

CMH: Cardiomyopathie hypertrophique, VG: Ventricule gauche, S/PP: Septum/paroi postérieure, VGTD: Ventricule gauche en télédiastolique, VO₂ max: Capacité aérobie maximale

4.2 La cardiomyopathie dilatée

La cardiomyopathie dilatée est une maladie caractérisée par une dilatation ventriculaire de causes indéterminées probablement hétérogènes et multifactorielles. Il s'agit d'un syndrome de dilatation ventriculaire gauche ou biventriculaire avec augmentation de la masse ventriculaire qui peut atteindre jusqu'à 800 à 1000 grammes, associée à une altération de la fonction systolique gauche avec un certain degré de dysfonction diastolique. Son incidence est de 5 à 8 % dans la population et représente environ 3% des cas de mort subite cardiovasculaire chez les athlètes.²³² On sait que cette pathologie est héréditaire dans environ 20 % des cas.²³² Chez ces sujets, le sport de compétition est aussi à proscrire.

Lorsque la dilatation du VG dépasse 55 mm chez une athlète et 60 mm chez un athlète de haut niveau, l'absence d'antécédents médicaux personnels et familiaux, l'examen physique normal et l'absence de symptôme sont nécessaires pour écarter la CMD. L'échocardiographie doit vérifier que la fraction d'éjection du VG dépasse 50 % et que la contractilité pariétale est homogène.²¹¹ L'équilibre de la morphologie des quatre cavités doit être vérifié en tenant compte de la taille du sujet et/ou de la surface corporelle. La réalisation d'une épreuve d'effort avec analyse des échanges gazeux et de la $VO_2\text{max}$ ^{246;247}, ainsi qu'une échocardiographie d'effort sont recommandés. Une $VO_2\text{max}$ supérieure d'au moins 20 % des valeurs de références, sans baisse significative par rapport à un test d'effort précédent, et des paramètres de contractilité, de volume d'éjection systolique du VG et de fraction d'éjection normaux à l'effort tendent à confirmer un diagnostic de cœur d'athlète.

L'absence d'arythmies ventriculaires significatives doit être vérifiée par un enregistrement Holter ou une épreuve d'effort. Si une dilation VG pathologique est évoquée, une suspension de l'entraînement s'impose. Il faut toutefois savoir qu'une dilatation VG chez un sportif ne présentant pas de pathologie ne s'accompagne pas toujours d'une régression du diamètre cavitaire à l'arrêt de l'entraînement et que, par conséquent, la régression de la dilatation est un critère moins fiable du diagnostic de cœur d'athlète que la régression de l'épaisseur pariétale.²¹¹

4.3 La dysplasie arythmogène du ventricule droit

La dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA) est une maladie cardiaque de type canalopathie, qui entraîne des troubles du rythme ventriculaire qui peut conduire à la mort subite chez les jeunes sujets ou les athlètes. Les cellules musculaires du ventricule droit sont remplacées par des cellules adipeuses qui s'infiltrent ensuite également dans le ventricule gauche. On retrouve cette maladie davantage chez les jeunes hommes. Sa prévalence est d'environ 1/1000 et semble héréditaire dans la moitié des cas.²⁴⁸ Elle est peu fréquente chez les athlètes.²⁴⁸ Les sujets avec DVDA sont souvent asymptomatiques, mais peuvent présenter des palpitations ou des syncopes. Les athlètes qui ont ce diagnostic doivent se limiter à des sports qui requièrent une faible intensité, comme le golf, car l'exercice rigoureux peut provoquer une tachycardie ventriculaire et ainsi exacerber la maladie.²³⁹ Le traitement inclut principalement la prise d'antiarythmiques.

4.4 La myocardite

La myocardite n'est pas une cause fréquente de mort subite chez les athlètes et sa prévalence n'est pas connue dans cette population. La myocardite est une atteinte inflammatoire du myocarde. Elle peut être de cause infectieuse, immunologique ou toxique.²⁴⁹ La myocardite se caractérise souvent par de la fatigue, une douleur thoracique, fréquemment accompagnée de fièvre, d'une fréquence cardiaque rapide et d'une hypotension artérielle. Si elle est grave, la détérioration du fonctionnement du cœur peut entraîner un trouble du rythme ou un arrêt cardiaque. La myocardite peut évoluer en cardiomyopathie dilatée. Les athlètes chez qui on suspecte une myocardite doivent cesser l'entraînement pour un minimum de 6 mois et reprendre seulement après que la fonction ventriculaire et les dimensions cardiaques soient revenues à la normale et que les arythmies soient complètement disparues.²³⁹

4.5 Les anomalies congénitales des artères coronaires

Les anomalies des artères coronaires sont rarement suspectées, mais elles représentent tout de même 20% des causes de mort subite chez les athlètes.²³² Les anomalies congénitales des artères coronaires ne sont habituellement pas associées à d'autres malformations cardiaques. Néanmoins, elles exposent ceux qui en souffrent à un risque accru de mort subite, d'endocardite infectieuse et de cardiomyopathie ischémique. Bien que rare, des artères coronaires aberrantes peut être la

cause de douleur thoracique et de mort subite, surtout chez des sujets jeunes et asymptomatiques. Chez les athlètes, c'est une cause fréquente qui touche de 0,3 à 1% de cette population, mais cette prévalence est probablement sous-estimée. D'un point de vue clinique, ces anomalies sont considérées bénignes ou malignes selon leur risque d'engendrer de l'ischémie ou le décès. Une anomalie de l'ostium est le plus souvent bénigne et sans conséquence sur la perfusion myocardique. Par contre, 2 conditions représentent des risques plus appréciables. Une artère coronaire gauche qui origine du cuspide coronaire droit et une artère coronaire droite qui origine du cuspide coronaire gauche²⁵⁰. Dans le cas d'anomalies de trajet, certaines artères passent entre l'aorte et le sillon du ventricule droit, et s'exposent ainsi à un risque de compression, surtout à l'effort, ce qui prédispose à l'ischémie myocardique, la syncope ou l'insuffisance cardiaque décompensée. Les anomalies de trajet représentent la principale cause de mort subite. Le syndrome de Bland-White-Garland, où l'artère coronaire gauche naît de l'artère pulmonaire ou encore l'existence d'une seule artère coronaire est une autre anomalie rapportée. Étant donné que cette pathologie est souvent asymptomatique, il est nécessaire de procéder à plusieurs examens d'imagerie comme l'échocardiographie, l'angiographie et la résonance magnétique si on la suspecte. Lorsqu'une anomalie est détectée, la pratique du sport de compétition devrait être proscrite.²⁵¹ Une évaluation par chirurgie thoracique devrait être suggérée afin de considérer la réimplantation ou le pontage des artères coronaires.

4.6 Le pont myocardique

Le pont myocardique n'est pas une cause fréquente de mort subite chez l'athlète.²⁵² Il est défini par la présence d'une artère coronaire qui est couverte par des fibres myocardiques. Parce que cette situation peut être associée à de l'angine, à des troubles de conduction ou à la mort subite, les patients avec un pont myocardique symptomatique doivent être traités par médication ou par chirurgie et éviter l'entraînement intensif.²⁵²

4.7 La maladie coronarienne

L'athérosclérose coronarienne significative est la principale cause de mort subite à l'exercice chez les athlètes séniors, c'est-à-dire de plus de 35 ans, mais plutôt rare chez les athlètes plus jeunes.²⁵³ Les douleurs thoraciques sont souvent rapportées chez ces athlètes. L'identification des autres facteurs de risque associés à la maladie coronarienne comme l'hypercholestérolémie, le

diabète et la présence d'antécédents familiaux est primordiale. Chez les sujets asymptomatiques avec un risque modéré à élevé, le test d'effort peut être une bonne stratégie pour prédire les risques de décès. Les athlètes avec une maladie coronarienne documentée, symptomatique ou non, devraient éviter les sports de compétition de très haute intensité.²⁵²

Chez les sujets asymptomatiques, la rupture soudaine d'une plaque d'athérosclérose, qui entraîne une occlusion est la cause la plus fréquente d'infarctus.²⁵⁴ Le mécanisme par lequel l'exercice vigoureux provoque ce phénomène n'est pas clair, mais les mécanismes qui ont été proposés incluent l'augmentation du stress sur la paroi interne de l'artère en raison de l'augmentation de la Fc et de la TA²⁵⁵ ou un spasme sur une section d'une artère non saine.²⁵⁶ L'exercice intense peut aussi entraîner une thrombose en augmentant une fissure déjà existante ou en augmentant l'agrégation plaquettaire par l'augmentation des catécholamines.²⁵⁵ Cette activation plaquettaire a surtout été rapportée chez des sujets sédentaires qui s'engageaient dans un effort physique très intense.^{257;258}

Chez les sujets avec une maladie coronarienne symptomatique, le processus pathophysiologique peut inclure la rupture d'une plaque, comme mentionné précédemment, ou une fibrillation ventriculaire causée par ischémie, au site d'une cicatrice laissée par un infarctus.²⁵⁹ L'effort physique très intense augmente la demande en oxygène du myocarde et diminue simultanément le temps de diastole et la perfusion coronaire, ce qui peut entraîner de l'ischémie et des arythmies malignes. La faible perfusion coronaire peut être augmentée par une diminution du retour veineux secondaire à l'arrêt brusque de l'effort, ce qui expliquerait que le choc cardiovasculaire se produit souvent immédiatement après l'arrêt de l'effort.²⁶⁰ L'ischémie peut altérer la dépolarisation et la repolarisation, ainsi que la vitesse de conduction, ce qui favoriserait le déclenchement des arythmies. Le débalancement de l'équilibre sodium-potassium, l'augmentation des catécholamines et des acides gras libres circulants sont aussi des facteurs qui peuvent augmenter le risque d'arythmies ventriculaires.²⁶¹

4.8 La rupture ou dissection de l'aorte: le syndrome de Marfan

Le syndrome de Marfan est une maladie génétique héréditaire du tissu conjonctif, qui peut entraîner des conséquences sérieuses, particulièrement chez la population athlétique.²⁶² Le syndrome de Marfan est une maladie autosomique dominante causée par la mutation du gène

fibrilline-1 sur le chromosome 15.²⁶² La fibrilline-1 est une glycoprotéine complexe de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif.²⁶² Le syndrome de Marfan est présent chez tous les groupes ethniques et affecte autant les hommes que les femmes.²⁶² La prévalence mondiale de ce syndrome est estimée à 1 sur 5000 naissances vivantes.²⁶³ Par contre, il a été proposé que cette prévalence puisse être plus élevée chez les athlètes qui pratiquent des sports où une grande taille, de longs bras ou de longues jambes sont des atouts importants, comme le volley-ball et le basketball.²⁶⁴

Les sujets âgés de 30 ans souffrant du syndrome de Marfan ont un risque annuel de mortalité de 2% chez les hommes et de 1% chez les femmes.²⁶² Cela représente un risque de 20 à 40 fois plus élevé que chez des sujets sains du même âge.²⁶² L'espérance de vie est en moyenne de 44 ans chez les hommes et de 47 ans chez les femmes.²⁶⁵ Les décès sont habituellement la conséquence de complications cardiovasculaires, principalement de la dissection aortique.²⁶⁵

Les anomalies cardiaques présentes chez les sujets atteints du syndrome de Marfan incluent : 1) la dilatation ou la dissection de l'aorte entraînant une régurgitation aortique, 2) le prolapsus de la valve mitrale, 3) la calcification de l'anneau de la valve mitrale, 4) la dilatation de l'artère pulmonaire et 5) l'insuffisance ventriculaire gauche.²⁶² Le syndrome de Marfan attaque la média des vaisseaux. Normalement, la média est résistante, mais avec cette maladie, elle s'affaiblit à la suite de la fragmentation des fibres élastiques ou la mort des cellules musculaires lisses.²⁶² Ce syndrome affecte aussi les valves cardiaques, notamment la valve mitrale et aortique. Le prolapsus de la valve mitrale est présent dans la moitié des cas et se présente comme une forme particulière d'insuffisance mitrale où la valve fuit par excès de tissus valvulaires. À l'ECG, on peut observer des anomalies non spécifiques et des troubles du rythme ventriculaire qui peuvent entraîner la mort subite.²⁶²

Le syndrome de Marfan compte pour la majorité des cas de rupture ou de dissection de l'aorte et des cas de décès chez les jeunes athlètes.²⁶⁶⁻²⁶⁸ Une histoire familiale détaillée et une morphologie particulière (grande taille, doigts longs et minces, grandes jambes) peuvent suggérer la maladie. Il faut d'abord détecter les manifestations cardiaques précoces de la maladie et intervenir avant que les complications se produisent. Les sujets souffrant du syndrome de Marfan doivent éviter les sports qui exigent de soulever des charges lourdes et les sports de contact.²⁶⁶

Étant donné la nature et la gravité des complications cardiovasculaires qui surviennent chez les sujets souffrant du syndrome de Marfan, la participation aux sports de compétition chez ces sujets devrait être précédée d'un bilan médical complet.

La coarctation de l'aorte est un rétrécissement congénital de celle-ci. Il s'agit d'une condition plutôt rare qui affecte principalement les hommes et provoque la rupture ou la dissection de l'aorte si elle n'est pas traitée. Ces sujets rapportent souvent des saignements de nez, des maux de tête, une faiblesse au niveau des jambes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque.²⁶²

4.9 Les maladies valvulaires

La sténose de la valve aortique n'est pas une cause commune de mort subite chez les jeunes athlètes. Les causes de sténose aortique sont dans 50% des cas congénitales chez les sujets de 70 ans et moins.²⁵¹ La fatigue, les étourdissements, les vertiges, les douleurs thoraciques ou la syncope sont tous des symptômes possibles. Un click d'éjection et un murmure systolique sont présents à l'auscultation. La sténose aortique est divisée en trois catégories selon la gravité de la sténose, qui est basée selon le gradient de pression systolique mesuré par échocardiographie Doppler. La sténose est légère (< 20 mmHg), modérée (21-49 mmHg) ou sévère (>50 mmHg).²⁵¹ Les guides thérapeutiques suggèrent que les sujets asymptomatiques avec une sténose légère peuvent participer à tous les sports de compétition. Les athlètes avec une sténose modérée peuvent participer à des exercices statiques ou dynamiques d'intensité faible ou moyenne si : ils n'ont pas de déformation du ventricule gauche et une HVG minime, une absence d'ischémie et d'arythmie à l'effort et qu'ils sont asymptomatiques. Les athlètes avec une sténose aortique et une histoire de syncope ou une maladie sévère ne devraient pas participer aux sports de compétition.²⁵¹

Le prolapsus de la valve mitrale est un trouble commun, habituellement bénin. On estime que 5% de la population générale est touchée.²³⁹ Il peut être d'origine génétique ou pathologique. La valve mitrale contrôle le flux sanguin entre l'oreillette et le ventricule gauche. Normalement, le flux s'écoule de haut en bas. Dans le cas de prolapsus mitral, la valve ne fonctionne pas correctement. Une partie de la valve prolapse dans l'oreillette permettant au sang de fuir dans la mauvaise direction, c'est-à-dire dans l'oreillette. Le prolapsus mitral ne produit très souvent aucun symptôme et il n'est découvert que lors d'examen cardiaques. Il peut être entendu à

l'auscultation, car il produit un souffle cardiaque particulier. L'échocardiographie permet de visualiser les flux sanguins et ainsi confirmer le diagnostic. Il est plus fréquent chez la jeune femme et peut entraîner les symptômes suivants : irrégularité de la fréquence cardiaque, fatigue, douleurs thoraciques, anxiété, palpitations et essoufflement.²⁴⁹

Chez les athlètes, c'est une cause rare de mort subite. Les athlètes avec un prolapsus mitrale, qui n'ont pas de facteurs de risque aggravants tels que la syncope arythmogénique, une histoire familiale de mort subite associée à un prolapsus mitrale, des tachyarythmies soutenues ou non, incluant celles d'origine ventriculaire qui sont accentuées à l'exercice, une régurgitation mitrale sévère ou modérée, une embolie antérieure, peuvent participer à tous les sports de compétition.²⁴⁹ Par contre, les athlètes avec un de ces facteurs de risque élevé devraient se limiter à des exercices de faible intensité.²³⁹

4.10 Les arythmies et les troubles de conduction

La majorité des causes de mort subite chez les athlètes sont d'origine arythmogénique, principalement des tachyarythmies ventriculaires. Résultant de changements structuraux ou ischémiques²⁶⁹, le phénomène de réentrée semble être le mécanisme explicatif. Une zone de bloc unidirectionnelle de l'influx permet une conduction rétrograde et une réexcitation au-delà du bloc. Cette zone se forme autour d'une barrière anatomique comme du tissu cicatriciel ou autour des anneaux valvulaires.²⁶⁹ On note aussi d'autres causes à ces arythmies, mais elles représentent une petite proportion des causes de mort subite chez l'athlète. Celles-ci sont : le syndrome du QT long, le syndrome de Wolfe-Parkinson-White, le syndrome de Brugada et la tachycardie idiopathique du ventricule.²⁶⁹

Le syndrome du QT long est une maladie génétique qui se caractérise par un allongement de l'interval du QT à l'ECG. Ce syndrome est associé à un risque élevé de torsades de pointes ou de fibrillation ventriculaire pouvant entraîner des syncopes et la mort subite durant et après l'exercice.¹⁴⁶ Le syndrome du QT long se présente chez 1 personne sur 2000 et il est rare que sa première manifestation se fasse après l'âge de 40 ans. Les bêta-bloquants ont montré une diminution des syncopes et des morts subites suggérant une certaine protection.¹⁴⁶ Les athlètes avec un syndrome du QT long doivent participer à des sports de faible intensité.

Le syndrome de Wolfe-Parkinson-White est un trouble du rythme cardiaque secondaire à une pré-excitation électrique ventriculaire. Ce syndrome peut toucher les sujets de tous les âges, mais on le retrouve plus fréquemment chez l'enfant et le jeune adulte, et principalement chez l'homme.²⁷⁰ C'est un syndrome peu commun : son incidence est estimée à 0,3%.^{146;270;271} Les sujets présentant un syndrome de Wolfe-Parkinson-White possèdent une voie de conduction auriculo-ventriculaire supplémentaire (faisceau de Kent). Cette voie est une communication électrique anormale entre les oreillettes et les ventricules qui n'obéit pas au nœud auriculo-ventriculaire. Lorsque les impulsions électriques s'accroissent, les ventricules ne sont pas capables de se contracter de façon uniforme et ils fibrillent.²⁷¹ L'ECG peut montrer un intervalle PR court et une onde delta.²⁷¹ Une arythmie à une fréquence supérieure à 330 bpm peut être observée. Si la conduction accessoire entraîne une fréquence supérieure à 240 bpm ou que le sujet est symptomatique, l'ablation par radiofréquence est considérée.¹⁴⁶ Chez les athlètes ayant subi une ablation et qui sont asymptomatiques depuis 3 à 6 mois ne devraient pas avoir de limitation à reprendre l'entraînement.¹⁴⁶

La tachyarythmie ventriculaire idiopathique est une cause rare de mort subite chez l'athlète.¹⁴⁶ Elle provient habituellement d'un seul ventricule. Cette arythmie peut aussi être traitée par l'ablation par radiofréquence.¹⁴⁶ Chez les athlètes ayant subi l'ablation, la reprise du sport est possible après 3 mois.¹⁴⁶

Le syndrome de Brugada est une maladie génétique rare, une canalopathie sodique, caractérisée par un sus-décalage du segment ST au niveau des dérivations précordiales droites (V1, V2, V3) et un aspect de bloc de branche droit à l'ECG.²⁷² Ce syndrome est associé à un risque élevé d'arythmies ventriculaires pouvant entraîner des syncopes et la mort subite sur un cœur structurellement sain. L'âge moyen des premières manifestations cliniques est de 40 ans, avec une forte prédominance pour les hommes.²⁷² C'est une cause de mort subite plutôt rare chez les athlètes.²⁷²

4.11 L'utilisation de substances illicites

Malgré la grande médiatisation des morts subites d'athlètes célèbres, l'utilisation de substances illicites demeure un problème majeur dans le sport de haut niveau. La consommation de ces

produits est encouragée par leurs propriétés ergogéniques. De nombreuses substances (tableau 4) sont connues pour avoir des effets néfastes sur le système cardiovasculaire et engendrer des pathologies cardiaques sérieuses. De plus, une condition cardiaque particulière combinée à l'utilisation de substances illicites est souvent mise en cause lors de mort subite chez les athlètes. Un absentéisme exagéré, de mauvais résultats scolaires, de l'agitation, de l'anxiété ou des tremblements sont tous des symptômes qui peuvent suggérer la consommation de ces produits. La pratique sportive des athlètes chez qui la consommation de substances illicites est connue ou soupçonnée devrait être limitée. Ceux-ci devraient également être référés à un thérapeute.²⁷³

Tableau 11. Les effets néfastes des substances illicites sur le système cardiovasculaire

Substances illicites	Effets
Stéroïdes anabolisants	Maladie coronarienne précoce, infarctus, cardiomyopathie, mort subite
Hormone de croissance	Maladie coronarienne précoce, cardiomyopathie
Amphétamine	Spasme des artères coronaires, infarctus, mort subite, cardiomyopathie, arythmie ventriculaire
Éphédrine (MaHuang)	Infarctus, mort subite, arythmie, accident vasculaire cérébral
Cocaïne	Arythmie, spasme des artères coronaires, infarctus, hypertension, cardiomyopathie dilatée, myocardite, œdème pulmonaire, rupture d'anévrisme

Adapté de Chandrasekhar *et coll.*²⁷³

5. TENSION ARTÉRIELLE

5.1 Les effet de l'exercice sur la tension artérielle

L'effort physique entraîne une augmentation du débit cardiaque ainsi qu'une élévation de la TAS, tandis que la TAD demeure inchangée ou s'élève légèrement conséquemment à la vasodilatation des périphériques, ce qui représente la réponse normale de la TA à l'exercice dynamique.²⁷⁴ Les exercices statiques entraînent plutôt des élévations plus importantes de la TAS et de la TAD. La Fc, la résistance périphérique et la postcharge sont aussi augmentées lors de ces exercices, spécialement durant les manœuvres de Valsalva, fréquentes dans les levées de poids.²⁷⁵

L'entraînement en endurance réduit la TAS d'environ 10 mm Hg.²⁷⁶ Effectivement, la méta-analyse de Whelton *et coll.*²⁷⁷ a montré que l'exercice aérobie diminue de façon significative la TAS et la TAD chez les individus hypertendus et chez les normotendus. À l'inverse, les exercices statiques pratiqués régulièrement sur plusieurs années affectent peu la TA de repos.²⁷⁷

Les effets des sports de force sur la TA ont été analysés chez des athlètes pratiquant l'haltérophilie. Il a été démontré à l'aide de mesures intra-artérielles que ces exercices causaient des augmentations majeures de la TA. Des valeurs moyennes de 320/245 mm Hg et des valeurs maximales de 480/390 mm Hg chez 5 sujets normotendus ont été enregistrées durant un exercice de *leg press*.²⁷⁸ D'autres auteurs ont rapporté des valeurs maximales plus basses entre 197/156 et 345/245 mm Hg.²⁷⁹ La réponse de la TA semble toutefois plus basse chez les athlètes bien entraînés que chez les novices.²⁷⁹

5.2 La réponse de la tension artérielle à l'effort

La TA est l'élément principal utilisé pour évaluer indirectement la réponse inotropique du cœur à l'effort physique qui est associée au niveau de la tolérance à l'effort.²⁸⁰ La réponse exagérée de la TA à l'effort chez les sujets normotendus double ou quadruple la probabilité de développer une HTA future.^{280;281}

Il semble que la TA à l'effort procure un indice qui reflète les fluctuations quotidiennes de la TA. En effet, Tzemos *et coll.*²⁸² ont montré une corrélation entre la TA à l'effort et la TA ambulatoire.

Les auteurs croient que les augmentations quotidiennes de la TA lors d'efforts physiques ou lors de situations de stress sont suffisantes pour produire des dommages aux organes cibles chez les individus susceptibles. Les sujets qui illustrent bien cette hypothèse sont ceux avec le syndrome d'HTA du *sarrau blanc*. Ces sujets développent une TA plus élevée à l'effort, ils ont une incidence plus élevée de diminution de la bioactivité du NO et une HVG plus importante que les sujets normaux.²⁸³

Malgré les données de la littérature qui appuient le fait que la TA d'effort est un marqueur cardiovasculaire valide, la TA à l'effort est aussi critiquée.²⁸⁴ Il n'est pas clair à quelle intensité de l'exercice il faut la mesurer pour obtenir la meilleure mesure du risque cardiovasculaire. Une TA mesurée à une intensité maximale peut paradoxalement être un marqueur de l'état d'entraînement, spécialement chez les athlètes spécialisés dans les exercices isométriques tels que les haltérophiles.²⁸⁴ N'importe quel athlète peut s'entraîner à une TA élevée, ce qui est le plus important, c'est la vitesse à laquelle la TA augmente durant l'effort. Chez les individus en bonne forme physique, la TA augmente relativement lentement comparativement aux sujets avec une faible capacité aérobie, où la TA augmente immédiatement et précipitamment.²⁸⁴

Le type d'exercice a aussi des implications dans la mesure de la TA. Un exercice sous-maximal pourrait être plus avantageux que l'exercice maximal, parce qu'il est moins effort dépendant et reflète probablement mieux les activités de la vie quotidienne.^{284;285} Il faut également prendre en compte la TA de repos avant le test, car les sujets avec une TA élevée à l'effort ont tendance à avoir une TA de repos plus élevée. Par conséquent, la valeur pronostique de la TA à l'effort pourrait être influencée par la TA repos.^{286;287} L'augmentation de la TA durant l'exercice ou la différence entre la TA de repos et la TA d'effort devrait aussi être examinée. Il est possible que la différence entre la TA de repos et la TA d'effort soit un marqueur de la capacité vasodilatatrice à l'effort.²⁸⁶

5.3 Les mécanismes de régulation de la tension artérielle à l'effort

Les muscles squelettiques contribuent pour environ 40% de la masse totale du corps et, au repos, ils reçoivent 15-20% du débit cardiaque.²⁸⁸ À l'exercice, ils reçoivent jusqu'à 80-90% du débit cardiaque. De plus, à l'exercice, on observe une augmentation dans l'extraction périphérique de l'oxygène.²⁸⁸ L'exercice dynamique a des impacts importants sur le lit vasculaire des muscles par un phénomène d'hyperémie.²⁸⁹ Les facteurs métaboliques locaux sont d'importants déterminants de l'augmentation du flot sanguin provoqué lors de l'exercice. Les ions potassium, l'augmentation de l'osmolarité du plasma, l'augmentation du pH et du dioxyde de carbone (CO₂), ont pour conséquence une acidose métabolique et une hypoxémie. Tous ces facteurs locaux peuvent causer la vasodilatation des vaisseaux des muscles lisses et stimuler la libération par l'endothélium, du NO.^{290;291} En comparaison, l'exercice occasionne une vasodilatation qui se produit dans une plus petite mesure, médiée par la régulation des réflexes neuronaux. La vasoconstriction sympathique se produit via les récepteurs alpha adrénergiques et aussi par les nerfs cholinergiques qui engendrent la vasoconstriction des artères où la résistance est plus grande. Pendant l'effort, les contractions des muscles aident le sang du lit capillaire en comprimant les vaisseaux à des intervalles réguliers, ce qui crée un gradient de pression entre les artères et les veines. Dans les muscles non impliqués dans l'exercice, il y a une vasoconstriction, ce qui est probablement médiée par l'augmentation de la libération d'endothéline-1 (ET-1) et de la norépinephrine, ce qui aide le retour veineux et augmente le débit cardiaque.²⁹²

L'augmentation du débit sanguin aux muscles squelettiques et au muscle cardiaque, entraînant une augmentation des contraintes de cisaillement à la surface de l'endothélium. Les cellules endothéliales répondent alors en produisant des substances vasodilatatrices telles que l'acétylcholine et le NO. Chez l'animal, l'entraînement physique régulier améliore la fonction endothéliale en raison d'une augmentation de la production du NO médié par une augmentation de l'expression de la NO synthase eNOS²⁹³ et/ou une augmentation de l'angiogenèse.²⁹⁴ En effet, une production basale plus élevée de NO est observée chez les athlètes, une observation qui pourrait en outre expliquer les effets bénéfiques de l'exercice sur la maladie cardiovasculaire.²⁹⁵ Hambrecht *et coll.*²⁹⁶ ont rapporté que quatre semaines d'entraînement améliorent la fonction endothéliale chez les individus avec une maladie coronarienne. De plus, il a été démontré que l'exercice physique permettait de protéger la baisse de bioactivité du NO liée à l'âge.²⁹⁷⁻³⁰⁰

L'élévation de la TA est proportionnelle à la quantité de masse musculaire impliquée. L'augmentation la plus marquée est observée à l'exercice de type «squat».²⁸⁴ Malgré que les haltérophiles soient soumis à des élévations importantes et répétées de la TA, il n'existe pas de preuve qui démontre une morbidité ou une mortalité cardiovasculaires accrues chez ce groupe d'athlètes.²⁸⁴ Très peu de données sont disponibles sur les mécanismes qui engendrent des augmentations aussi marquées durant ce type d'effort. Les manœuvres de Valsalva qui sont faites lors de ces efforts augmentent la pression intrathoracique.^{279;284} Dans l'étude de Palatini *et coll.*³⁰¹ la pression abdominale augmentait jusqu'à 170 mm Hg et la pression thoracique atteignait un maximum de 75 mm Hg. Lorsque la manœuvre de Valsalva était omise, des élévations beaucoup moins importantes des pressions thoraciques étaient observées, ce qui suggère que l'augmentation de la pression intrathoracique est l'un des principaux déterminants de l'augmentation de la TA durant les exercices d'haltérophilie. Les baroréflexes qui réagissent à la compression et à l'étirement des artères à la suite des contractions musculaires sont un autre facteur qui est susceptible de contribuer à l'augmentation de la TA.^{278;279}

Quelques études ont aussi rapporté l'implication de l'histoire familiale et de l'histoire tabagique comme déterminant d'une réponse exagérée à l'effort^{295;302;303} Par conséquent, il est nécessaire de contrôler ces facteurs lorsque l'exercice est évalué comme facteur de risque indépendant.

5.4 La réponse exagérée de la tension artérielle à l'effort

Il a été suggéré que le développement de l'HTA soit précédé d'un stade de préhypertension qui se manifeste par une réactivité cardiovasculaire anormale à différentes situations telles que des tâches de calcul mental³⁰⁴, l'immersion dans l'eau froide³⁰⁵ et l'exercice physique isométrique ou dynamique.^{281;302;302;306-312}

Une réponse hypertensive à l'effort est définie comme une TAS \geq à 200 mm Hg ou une TAD \geq à 100 mm Hg.³¹³ D'autres auteurs, ont proposé qu'une systolique plus grande que le 85e percentile de l'augmentation normale avec l'exercice (généralement TAS > 220 mm Hg et TAD qui augmente de \geq 10 mm Hg) indique une augmentation du risque chez l'athlète.²⁷⁵ Chez des enfants et des adolescents âgés de 8 à 17 ans, une variation supérieure à 30 mm Hg est considérée

comme une réponse anormale à l'exercice.³¹⁴ La TAS à l'effort chez les enfants et les adolescents ne devrait pas excéder 200 mm Hg et la TAD ne devrait pas varier significativement.²⁸⁰

5.5 Les mécanismes de la réponse exagérée de la tension artérielle à l'effort

Une HTA qui apparaît seulement à l'effort, suggère que des altérations hémodynamiques cardiovasculaires sont en cours avant même l'apparition d'une TA élevée au repos. Plusieurs changements structuraux et fonctionnels surviennent au cours du développement de la maladie, qui modifient le calibre des vaisseaux et, par conséquent, augmentent la résistance vasculaire périphérique.^{315;316} Il est bien accepté qu'une TA élevée affecte l'intima, causant des changements structuraux et biochimiques, avec des changements dans la forme et la morphologie des cellules endothéliales. Subséquemment, une hypertrophie et une hyperplasie des cellules musculaires lisses, qui entraînent un ratio lumière-paroi anormal augmentent la résistance du flot sanguin. L'HTA essentielle et secondaire sont associées à divers degrés de dysfonction endothéliale impliquant le NO^{317;318}. D'autres facteurs comme ET-1 et/ou l'augmentation des catécholamines circulantes jouent aussi un rôle.³¹⁷

Tzemos *et coll.*³¹⁹ ont montré qu'une TA anormale à l'effort (> 200 mm Hg) chez des patients hypertendus prédisait une dysfonction endothéliale comparativement aux sujets avec une TA normale à l'effort (< 180 mm Hg). Ces observations suggèrent que même à l'intérieur d'une population de sujets hypertendus, la dysfonction endothéliale n'est pas uniforme et que la TA à l'effort reflète bien la capacité vasodilatatrice périphérique. Cela est en partie causé par la libération du NO en réponse aux contraintes de cisaillement. Une défaillance dans le relâchement du NO pendant l'effort va bloquer la baisse normale de la résistance périphérique, entraînant ainsi une augmentation inadéquate de la TA à l'effort.³¹⁹

6. HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Une TA optimale pour les adultes de 18 ans et plus est définie comme une TAS inférieure ou égale à 120 mmHg et une TAD inférieure ou égale à 80 mmHg. Le tableau 1 montre les 4 stades d'HTA artérielle chez l'adulte.

Tableau 12. Classification de la tension artérielle

Niveau de la tension artérielle	Mesure de la pression systolique	Mesure de la pression diastolique
Optimale	115 mmHg	ET 75 mmHg
Normale	< 120 mmHg	ET < 80 mmHg
Préhypertension	120-139 mmHg	OU 80-89 mmHg
Hypertension		
-Stade 1	140-159 mmHg	OU 90-99 mmHg
-Stade 2	≥ 160-179 mmHg	OU ≥ 100 mmHg

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure³²⁰

6.1 Prévalence

L'HTA est l'un des principaux facteurs de risque des maladies cardiaques. En 2000, on estimait à environ 26.4 % la proportion de sujets hypertendus dans le monde (26,6 % des hommes et 26,1 % des femmes).³²¹ Parmi les 972 millions d'adultes hypertendus, 333 millions, soit 34,3 %, habitent des pays développés, et 639 millions, soit 65,7 %, sont résidents de pays en développement. Le nombre d'adultes hypertendus d'ici 2025 pourrait augmenter de 60 % et atteindre 1,56 milliards. L'HTA serait responsable d'un peu moins de 8 millions de décès par an dans le monde et de près de 100 millions de jours d'invalidité. Elle serait la cause de près de la moitié des accidents vasculaires cérébraux et des accidents cardiaques.³²¹

L'HTA est associée à une incidence élevée de toutes causes de décès de maladie cardiovasculaire, d'infarctus, de maladie coronarienne, d'insuffisance cardiaque, de maladie vasculaire périphérique et d'insuffisance rénale.³²¹ Vasan *et coll.*³²² ont même démontré que les individus avec une TA normale haute avaient une incidence plus élevée d'événements cardiovasculaires que ceux qui avaient une TA optimale.

Bien que les individus actifs aient généralement une TA plus faible, l'HTA affecte aussi les athlètes juniors et séniors. La prévalence d'hypertension artérielle est 50% plus basse chez les sportifs et les athlètes.³²³ L'HTA se manifeste au début de l'âge adulte, affectant 10% des individus de 20 à 30 ans et 20 à 25% des personnes de 30 à 60 ans.³²⁴ En raison de l'entraînement intensif, ainsi qu'à la demande physiologique augmentée, les athlètes requiert une attention

particulière quant à l'évaluation et au traitement adéquat de l'HTA. Chez les adolescents et les jeunes adultes qui n'ont pas d'histoire de facteurs de risque, la possibilité d'hypertension secondaire est à considérer plus attentivement. Elle se présente chez environ 5% des sportifs et des athlètes. La cause principale d'HTA secondaire est une maladie rénale.³²⁵

6.2 Principaux facteurs étiologiques

Dans 90 % des cas, l'HTA est dite essentielle, c'est-à-dire qu'aucune cause connue ne peut être trouvée. Dans 10 % des cas, l'HTA est secondaire.³²⁶ Plusieurs causes peuvent être à l'origine d'une HTA, certaines étant curables de façon définitive.³²⁶

L'insuffisance rénale secondaire à une polykystose rénale ou une glomérulonéphrite, une affection rénale non vasculaire comme la tuberculose, une sténose de l'artère rénale par athérome ou fibrose peuvent causer l'HTA. Il s'ensuit une hypoperfusion du parenchyme rénal du côté atteint, avec pour conséquence une augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, provoquant une rétention d'eau et de sel ainsi qu'une vasoconstriction des artères. D'autres causes d'origine surrénaliennes, une tumeur, le syndrome de Cushing ou le syndrome de Conn peuvent aussi entraîner une HTA.³²⁶ La coarctation aortique, qui est un rétrécissement congénital de la jonction entre l'aorte horizontale et l'aorte descendante (isthme aortique), entraîne une augmentation de la TA en amont du rétrécissement, en particulier au niveau des deux bras, et une diminution de la pression artérielle en aval, se manifestant par des pouls fémoraux difficilement ou non perceptibles. Ce diagnostic est à évoquer systématiquement devant toute HTA chez l'enfant.³²⁶ L'HTA peut également survenir lors de la grossesse. Elle peut être de causes endocriniennes comme l'hypo ou l'hyperthyroïdie, d'origine médicamenteuse (corticothérapie et hormones), secondaire à une tumeur cérébrale ou à un accident vasculaire cérébral.³²⁶

La TA augmente avec l'âge. Cette augmentation est continue pour la systolique, alors que la diastolique s'abaisse après la soixantaine, probablement par un mécanisme de rigidification des artères.³²⁶ Ainsi, moins de 2 % des sujets de moins de 20 ans sont hypertendus, alors qu'ils sont plus de 40% après 60 ans. Le niveau tensionnel des hommes est supérieur à celui des femmes jusqu'à 50 ans, puis il y a inversion au-delà de cet âge. Il existe une composante génétique de l'HTA essentielle, dont la complexité a été mise en évidence.³²⁶ Une alimentation riche en sel, le

diabète, l'obésité, la sédentarité, le stress en sont les principales composantes. Il est aussi à noter que chez les sujets souffrant d'apnée du sommeil, il y a deux fois plus d'hypertendus que chez les sujets ne souffrant pas de troubles du sommeil.³²⁶

6.3 Les conséquences de l'hypertension artérielle

De nombreux hypertendus ne présentent aucun symptôme et l'HTA est alors découverte lors d'examens médicaux. Dans certains cas, des symptômes peuvent traduire la répercussion de l'élévation de la TA sur l'organisme.³²⁶ Bien que non spécifiques, les principaux symptômes pouvant être rencontrés lors d'une HTA sont : des céphalées (surtout caractéristiques d'une hypertension grave, classiquement présente le matin, dans la région occipitale), des acouphènes, des phosphènes (perception de points lumineux), des vertiges, des palpitations cardiaques, une asthénie (sensation de fatigue), une dyspnée, une épistaxis (saignements de nez), et une hématurie (présence de sang dans les urines).³²⁶

Les complications de l'HTA entraînent des conséquences mécaniques telles qu'une augmentation de la pression sur les vaisseaux (rupture de ces derniers avec hémorragies), une augmentation du travail du cœur qui travaille à haute pression pendant longtemps et une plus grande prédisposition à la formation ou à la croissance d'un athérome, obstruant plus ou moins progressivement les artères. Ces complications sont surtout cardiaques, neurologiques et rénales.³²⁶

Le surcroît de travail imposé au cœur du fait de l'augmentation de la TA entraîne une HVG très précocement. Plus tardivement, les cavités cardiaques se dilatent et la fonction contractile du myocarde se détériore, faisant apparaître alors les signes d'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, l'atteinte athéroscléreuse des coronaires ainsi que les besoins accrus en oxygène d'un cœur hypertrophié expliquent la survenue fréquente d'une insuffisance coronaire chez les hypertendus. L'HTA facilite la formation de plaque d'athérosclérose qui, lorsqu'elle est rompue, forme un thrombus qui peut venir obstruer les artères coronaires. La zone cardiaque normalement irriguée par celui-ci va se nécroser (infarctus du myocarde).³²⁶

Des complications neurologiques comme des modifications rétinienne peuvent être observées. Une atteinte du système nerveux central est fréquente. Elle se manifeste en particulier par la survenue possible d'un accident vasculaire cérébral hémorragique, par rupture d'un vaisseau

cérébral, ou encore ischémique par obstruction d'une artère par l'athérome ou par un thrombus, d'une encéphalopathie hypertensive, d'une démence artériopathique, ou par atteinte diffuse des artères cérébrales par l'athérome.³²⁶

Au niveau des reins, l'HTA est responsable d'une néphroangiosclérose et favorise la survenue d'une insuffisance rénale. L'altération de la fonction rénale est souvent précoce et modérée, mais est susceptible de s'aggraver progressivement.³²⁶

6.4 Histoire familiale

L'histoire familiale d'HTA, indépendamment des autres facteurs comme l'âge et le poids, est un facteur de risque majeur de l'HTA.³²⁷ Les enfants des parents hypertendus ont tendance à présenter une TA plus haute que les enfants de parents normotendus.³²⁸ Cette différence semble plus marquée chez ceux ayant 2 parents hypertendus plutôt qu'un seul.³²⁹⁻³³¹ Par contre, les différences de TA en fonction de l'histoire familiale ne semblent pas apparaître avant l'âge de 20 ans.

L'histoire familiale d'HTA indique que le sexe des parents et le sexe des enfants peuvent être un facteur significatif dans le risque associé à l'HTA parentale.³³¹ Par contre, les études sont contradictoires à savoir si l'HTA maternelle ou paternelle a une plus grande importance sur le risque d'avoir une TA plus élevée chez les enfants et si ce risque existe tant chez la fille que le fils.^{332;333} Cependant, Goldstein *et coll.*³³¹ a démontré que le sexe de l'enfant semblait plus déterminant pour la TA mesurée au MAPA. Les garçons avec 2 parents hypertendus avaient une TA plus élevée le jour et la nuit que ceux avec des parents normotendus. Par contre, chez les filles, la TA n'était pas associée à l'histoire familiale. Il y a possiblement absence de relation, car les femmes de ce groupe avaient entre 18 et 50 ans et elles n'étaient pas ménopausées. Pour ceux qui avaient 1 parent hypertendu, les garçons avaient aussi une TAS et une TAD de jour et de nuit plus élevées que les filles.

Les enfants avec une TA élevée pourraient présenter une masse ventriculaire gauche plus importante, suggérant que des changements morphologiques cardiaques et vasculaires pourraient précéder et ensuite conduire à une élévation de la TA, mais aucun lien entre ces événements n'a été établi jusqu'à maintenant.³³⁴ L'HTA pourrait aussi être reliée à des perturbations du contrôle

SNA cardiovasculaire, telles qu'une augmentation de l'activité sympathique. Par contre, les catécholamines ne semblent pas être systématiquement plus élevées chez les enfants de parents hypertendus.³³⁵ Comparativement aux enfants de parents normotendus, les enfants avec une histoire familiale d'HTA, la réponse de la TA pourrait être augmentée par une diminution des baroréflexes.³³⁶ Finalement, le partage des mêmes habitudes de vie telles que l'alimentation inadéquate et la sédentarité pourraient aussi contribuer à ce que les enfants deviennent hypertendus.

6.5 Influence du sexe et rythme circadien

Il a été démontré que le rythme circadien est impliqué dans l'origine des troubles cardiovasculaires.³³⁷ Les rythmes biologiques sont circadiens (sur une période d'environ 24h) et circatrigintiens (environ 30 jours) ce qui correspond au cycle menstruel chez la femme.³³⁸ Le rythme circadien de la TA révèle une baisse de la TA pendant la nuit, chez les hypertendus et les normotendus. Le rythme circadien de la TA disparaît chez les sujets masculins âgés hypertendus et il est atténué chez les hommes âgés normotendus.³³⁸ Par contre, chez les athlètes âgés, le rythme circadien de la TA est préservé.³³⁹ Les sujets qui présentent cette baisse caractéristique de 10% ou plus de la TA la nuit comparativement à la TA diurne sont appelés *dippers*, alors que ceux pour qui cette baisse est absente ou insuffisante sont appelés *nondippers*³⁴⁰⁻³⁴³. Les *nondippers* ont davantage de dommages aux niveaux des organes cibles, un risque plus accru de complications cérébrovasculaires et cardiovasculaires que les *dippers*, autant chez les hypertendus et que chez les normotendus.^{344;345}

Les études cliniques et épidémiologiques ont démontré que les hommes ont une prédisposition plus élevée à l'HTA.³⁴⁶ Ces observations sont aussi vraies chez les adolescents³⁴⁷, où la TAS nocturne et diurne est plus élevée chez les garçons que chez les filles.

Malgré que la TA augmente avec l'âge, les femmes semblent protégées de l'HTA jusqu'à la ménopause, ensuite la prévalence d'HTA rejoint celle des hommes.³⁴⁸ L'augmentation de la TA après la ménopause est probablement causée par plusieurs facteurs tels que la réduction du taux d'œstrogènes, la réponse exagérée aux androgènes, l'augmentation du stress oxydatif et de l'endothéline plasmaticque et les changements dans le système rénine-angiotensine.

Cette dichotomie entre les genres est liée aux gènes qui contrôlent le niveau des hormones sexuelles.³⁴⁹ Ellis *et coll.*³⁵⁰ ont démontré que les gènes codant pour les récepteurs des hormones sexuelles stéroïdiennes sont impliqués dans la régulation génétique d'une TA plus haute chez les hommes que les femmes. Il existe une grande controverse autour du rôle des androgènes dans la pathogenèse des désordres cardiovasculaires. Par contre, la majorité des études cliniques rapporté une corrélation positive entre des taux abaissé de testostérone sérique, le ratio testostérone/œstradiol et le risque cardiovasculaire.^{351;352} Il est connu que la sécrétion d'androgène et la concentration de testostérone sont plus élevées tôt le matin chez les adolescents pubères et prépubères.³⁵³

Chez la femme, la concentration sérique d'œstradiol est élevée le matin.³⁵⁴ Les effets bénéfiques vasculaires des œstrogènes montrent qu'elles augmentent la biodisponibilité du NO dérivé de l'endothélium, qui est un puissant vasodilatateur.³⁵⁵ Les œstrogènes peuvent augmenter l'enzyme endothéliale NO synthase au niveau transcriptionnel des vaisseaux sanguins³⁵⁶, ce qui améliore l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, qui augmente le remodelage vasculaire qui survient dans l'HTA³⁵⁷ et potentialise la susceptibilité du NO aux muscles lisses.³⁵⁸ Dans l'étude de Driziene *et coll.*³⁴⁷, les auteurs ont montré que la différence de TA entre les garçons et les filles est plus notable lors de la phase folliculaire. D'autres études ont montré que les hormones sexuelles chez la femme et leurs effets sur la fonction du système vasculaire diffèrent pendant le cycle menstruel : l'enzyme endothéliale NO synthase et l'expression endogène du NO sont augmentés au cours de la phase folliculaire et chute après l'ovulation au début de la phase lutéale, pour ensuite augmenter à nouveau pendant la moitié et la fin de la phase lutéale.^{359;360}

Les fluctuations des concentrations d'œstrogène pendant le cycle menstruel sont reflétées par des niveaux variés de plusieurs autres facteurs circulatoires qui régulent la fonction vasculaire endothéliale en relâchant du NO et d'autres facteurs vasoactifs.³⁵⁹ Les altérations du NO sont significatives dans un contexte d'augmentation de la TA et les troubles cardiovasculaires chez la femme.^{348;361} Le NO est aussi dépendant de la variabilité circadienne. Sa production est augmentée le matin, indiquant que le NO peut tamponner l'augmentation de la TA, et qu'une diminution du NO peut contribuer aux altérations de la TA.³⁶² Les études ont démontré que les estrogènes et la progestérone agissent comme substances vasodilatatrices.^{363;364} Le cycle

menstruel et les thérapies avec hormones de remplacement sont associés à des baisses physiologiques de la TA nocturne.³⁶⁵ La différence de TA pourrait être associée à la différence de l'activité sympathique entre les hommes et les femmes.³⁶⁶ Le rythme diurne de la TA coïncide avec le rythme de libération des catécholamines.³⁶⁷ Tôt le matin, il y a une augmentation de l'activité sympathique qui est plus marquée chez les hommes que chez les femmes.^{368;369}

Chez les athlètes, on observe aussi cette différence de TA entre les hommes et les femmes, mais par contre d'autres facteurs tels que le niveau d'entraînement^{161;370}, la réponse hémodynamique à l'effort³⁷¹⁻³⁷³ et le profil hormonal^{374;375} peuvent contribuer à cette différence entre les sexes. Zemva *et coll.*³⁷⁶ ont étudié 15 couples de danseurs de niveau national et 30 sujets témoins sédentaires. Les auteurs ont démontré que les danseurs avaient une masse ventriculaire gauche augmentée comparativement aux sujets témoins et que les femmes avaient une masse plus petite que les hommes. Dans cette étude, le niveau d'entraînement des danseurs était le même, car les sujets s'entraînaient et compétitionnaient ensemble, ce qui exclut le niveau d'entraînement des variables confondantes. Les auteurs ont montré une TAS en cabinet et sur 24h plus basses chez les femmes que chez les hommes, ce qui concorde avec ce qui avait déjà été rapporté dans la littérature.³⁷⁷ La masse du ventricule gauche était associée à la TAS sur 24h, ce qui est aussi connu chez des sujets hypertendus.³⁷⁸ Les index de masse ventriculaire gauche plus faibles chez ces athlètes de sexe féminin sont reliés à une TAS à l'effort maximal plus faible, ce qui a aussi été observé chez les athlètes masculins³⁷⁹ et chez des sujets sédentaires normotendus.²⁸⁶

6.6 Évaluation de la tension artérielle et critères diagnostiques

L'évaluation clinique de la TA chez l'athlète devrait inclure une histoire complète de l'utilisation de drogues illicites, stéroïdes anabolisants, alcool, tabac, anti-inflammatoires non stéroïdiens, herbes naturelles, suppléments, décongestionnants et stimulants.³⁸⁰ Une attention spéciale doit être portée aux substances qui augmentent l'énergie ou qui contrôlent le poids, car elles contiennent des substances naturelles comme la guarana, la ma huang (éphédra), qui peuvent augmenter la TA.³⁸⁰ Le niveau de stress devrait aussi être évalué. La pression à la performance chez les athlètes d'élite peut entraîner un niveau plus élevé de catécholamines circulantes et une activation neurogénique chronique du système nerveux sympathique, ce qui peut contribuer à l'HTA.³⁸⁰

Un prélèvement sanguin incluant une formule sanguine complète, un bilan lipidique, une glycémie et un bilan de la fonction rénale sont indiqués pour le diagnostic d'une HTA chez l'athlète. Une résonance magnétique des artères rénales et une échographie cardiaque sont aussi indiquées afin de s'assurer de l'étiologie de l'HTA.³¹³

Le diagnostic d'HTA sera posé lorsqu'une TA est $>$ à 140/90 mm Hg (mesurée en cabinet ou \geq à 130/80 au MAPA 24h). Généralement, le début d'une HTA implique souvent une augmentation de la TAS, tandis qu'une HTA de longue date implique également une TAD élevée.³¹³ Si la TA est mesurée en cabinet, elle devra être supérieure à la normale à trois occasions différentes. La mesure en cabinet peut révéler une fausse HTA, consécutive au stress, ce qu'on appelle le *syndrome du sarrau blanc*, c'est-à-dire une élévation de la TA causée par la présence du médecin, ce qui touche 15 à 33% des sujets supposément hypertendus ou encore dissimuler une HTA masquée.³¹³

6.6.1 L'automesure de la tension artérielle

L'automesure de la TA procure aux cliniciens des renseignements utiles sur les variations de la TA pendant la journée. Ces renseignements facilitent l'évaluation des effets indésirables comme l'hypotension de même que la prise de décisions thérapeutiques. L'automesure peut aider à établir un diagnostic d'HTA en réduisant l'effet du *sarrau blanc* ou en détectant une HTA masquée. Pendant la période d'évaluation initiale ou au début du traitement, la mesure devrait être effectuée matin et soir, à 2 reprises et à au moins 1 minute d'intervalle. Ensuite, lorsque la TA est contrôlée, elle devrait être évaluée pendant 7 jours tous les trimestres.³¹³ Les mesures devraient être faites le matin, moment de la journée où la TA est souvent la plus élevée, et avant la prise du médicament antihypertenseur. Les valeurs de référence de la TA mesurée à domicile sont légèrement inférieures à celle prise en cabinet.³¹³ À la maison, l'objectif est une TA $<$ à 135/85 mm Hg.³¹³ De plus, l'automesure de la TA est souvent associée à une meilleure observance thérapeutique et à une meilleure maîtrise de l'HTA.³¹³

6.6.2 Mesure ambulatoire de pression artérielle

La mesure ambulatoire de la TA (MAPA) est un outil plus fiable.³¹³ La prise de la TA en cabinet est limitée à plusieurs points de vue. Elle est souvent l'objet d'erreur de mesure, d'une variabilité

importante entre les observateurs et d'un manque de reproductibilité. De plus, la mesure en cabinet ne représente qu'une minuscule fraction de la TA pendant 24 heures, donc elle ne tient pas compte des fluctuations dues aux cycles circadiens. Cette mesure est aussi confrontée au phénomène du *sarrau blanc*.³¹³

Le MAPA constitue un moyen efficace pour diagnostiquer l'HTA et permet de mettre en évidence une HTA du *sarrau blanc*. De plus, le MAPA renseigne aussi sur la charge tensionnelle (le pourcentage de la valeur au-delà d'un certain seuil), la fréquence cardiaque et les variations circadiennes de la TA.³¹³ Le brassard est habituellement installé au bras non dominant. La durée d'enregistrement minimale est de 24 heures, une période au cours de laquelle il faut obtenir au moins 14 mesures diurnes et 7 mesures nocturnes de la TA. Le pourcentage de mesures réussies et valables devra être supérieur à 80% pour que le MAPA puisse être considéré fiable et son interprétation juste.³¹³ La Société québécoise d'hypertension artérielle a défini comme valeur normale pour le MAPA, une TA moyenne de jour inférieure à 135/85 mm Hg et inférieure à 130/80 mm Hg sur 24 heures (voir tableau 5).

Tableau 13. Les valeurs de tension artérielle au MAPA

Mesures tensionnelles	Optimale	Anormale
TA systolique moyenne (mm Hg)		
Jour	< 130	≥ 135
Nuit	< 115	-
24 h	< 125	≥ 130
TA diastolique moyenne (mm Hg)		
Jour	< 80	> 85
Nuit	< 65	-
24 h	< 75	> 80

The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part I - blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk³⁸¹

Chez les patients traités, le MAPA s'avère utile pour ceux qui sont résistants aux traitements antihypertenseurs, qui souffrent de symptômes d'hypotension et également pour ceux chez qui on observe une grande variabilité de la TA en cabinet.³¹³ Le MAPA peut aussi servir au diagnostic d'HTA. Plusieurs études ont démontré que le MAPA est supérieur à la prise de TA en cabinet comme facteur prédictif d'événements cardiovasculaires, et ce, indépendamment des facteurs de risque classiques, que les sujets soient traités ou non.³¹³

L'absence d'une baisse significative de la TA nocturne (baisse < 10% par rapport à la TA diurne) constitue aussi un facteur de mauvais pronostic, même pour les sujets ayant une TA moyenne normale sur 24 heures.³¹³ Il existe certaines limitations dans l'utilisation du MAPA. Il n'y a pas dans la littérature de données permettant de définir les valeurs normales du MAPA chez des populations particulières telles que les diabétiques, les femmes enceintes, les enfants et les athlètes de haut niveau.³⁸²

Le MAPA permet également la mesure de la pression pulsée ou pression différentielle, un élément physiologique concernant la TA. La pression pulsée est la différence entre le pic systolique et la fin de la diastole. Cette valeur dépend du volume d'éjection systolique et de la

compliance vasculaire. L'interprétation de la pression pulsée est un moyen de reconnaître le vieillissement artériel. Les constantes théoriques chez le sujet jeune sont exponentielles. Cette courbe devient une ligne droite avec l'âge. Chez le sujet âgé, la pression pulsée est un facteur prédictif de syndrome coronarien aigu, d'insuffisance cardiaque et d'accident vasculaire cérébral.³⁸³ Ainsi, pour une fonction cardiaque donnée, la pression pulsée dépend plus de la rigidité des gros troncs artériels, donc principalement de l'aorte.³⁸⁴ Comme la rigidité artérielle augmente avec l'âge beaucoup plus que le rétrécissement des artères, le sujet âgé hypertendu est caractérisé d'abord par une augmentation très marquée de la pression pulsée et moins marquée de la TA moyenne.^{385;386} L'augmentation de la pression pulsée résulte à la fois d'une augmentation de la TAS et d'une baisse de la TAD.³⁸⁴

Plusieurs études ont démontré que la pression pulsée est un facteur prédictif du risque cardiovasculaire indépendamment de la TAS, de la TAD et de la TA moyenne.^{383;385-389} L'augmentation de la pression pulsée est prédictif d'infarctus du myocarde chez le sujet hypertendu et chez l'insuffisant cardiaque.³⁸⁵ Par l'augmentation de la TAS, l'augmentation de la pression pulsée augmente la contrainte du ventricule gauche et ainsi favorise le développement de l'HC. D'autre part, la baisse de la TAD altère la perfusion coronaire et, de ce fait, favorise l'ischémie myocardique. La sévérité de l'HTA est appréciée à partir du niveau de la TAD, alors que l'on sait que la TAS est un meilleur prédictif du risque cardiovasculaire.³⁹⁰⁻³⁹² La TAS, la TAD et la pression pulsée sont à prendre en compte dans le pronostic cardiovasculaire.^{393;394}

6.6.3 Le test d'effort

Le test d'effort, largement utilisé dans les hôpitaux pour le dépistage des maladies cardiaques et dans le milieu sportif pour l'évaluation de la condition cardiorespiratoire semble à priori très utile pour dépister les individus susceptibles de développer une HTA. Par contre, sa fiabilité pour identifier les sujets qui développeront une HTA et prédire l'apparition de l'HTA reste encore à être déterminée. Les études qui ont investigué cette association ont utilisé des définitions différentes pour une réponse exagérée de la TA à l'effort. Certaines se sont basées seulement sur la TAS^{307;309-312} et d'autres sur la TAS et la TAD.^{281;302;306;308} De plus, les valeurs limites pour séparer la réponse normale et anormale devraient tenir compte du sexe, de l'âge et de la condition physique³⁹⁵, car tous ces facteurs affectent la TA indépendamment.³¹¹ La plupart des études n'ont

pas tenu compte de ces facteurs et ont simplement basées la réponse exagérée sur la valeur de la TA à la charge maximale ou sous-maximale.^{302;307-309;312} Cette variabilité méthodologique rend la validité de la TA à l'effort dans la prédiction du risque hypertensif difficile à évaluer.

La définition d'une réponse tensionnelle exagérée à l'effort est problématique.^{302;308;309;311} À l'effort, la TA est souvent mesurée à l'aide d'un sphygmomanomètre parce qu'il est non invasif, peu coûteux et simple d'utilisation. Il est accepté que cette mesure indirecte ne diffère pas significativement de la mesure directe intravasculaire, pour ce qui est de la TAS.³⁹⁶ Par contre, des différences significatives sont observées pour ce qui est de la TAD mesurée indirectement, pendant l'effort intense³⁹⁶⁻³⁹⁸ parce que l'exercice ergométrique requiert la contraction isométrique des muscles, ce qui produit une augmentation de la résistance périphérique.^{274;309;399} Toutefois, il a été démontré que la mesure directe et indirecte de la TAD corrèle mieux lors d'un exercice d'intensité faible à modérée.^{274;396;398;399} De plus, certaines études ont démontré que les sujets entraînés sont plus susceptibles de présenter une TAS plus élevée lors de l'exercice maximal que les sujets sédentaires, malgré leur risque réduit d'HTA.⁴⁰⁰ Ces données amènent à penser qu'une réponse exagérée de la TA à l'effort devrait être déterminée sur la base de la TAS et la TAD mesurées lors d'exercice sous-maximal plutôt que maximal.

Plusieurs études chez l'adulte ont évalué la réponse hémodynamique et les échanges gazeux à l'effort suivant généralement un protocole de type rampe⁴⁰¹⁻⁴⁰⁴ et, chez les enfants et les adolescents, les études ont plutôt été effectuées sur tapis roulant avec un protocole de Bruce (par palier), mais peu d'entre elles ont rapporté des données de TA.^{405;406} Chez les enfants et les adolescents, la réponse de la TA à l'exercice semble varier beaucoup d'une population à l'autre.⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸ La plupart des études chez les enfants et les adolescents ont rapporté une réponse semblable de la TA à l'effort similaire à celle de l'adulte.^{406;408-410} Par contre, la réponse de la TAD ne semble pas uniforme, certains ont montré une baisse, d'autres une hausse et certains qu'elle restait au même niveau qu'au repos.

L'exercice dynamique effectué avec un protocole standard par palier entraîne une augmentation progressive de la TAS et peu de changements de la TAD. Lors d'un test d'effort sur tapis roulant, la TAS n'excède habituellement pas 190 mm Hg chez les sujets normotendus, même si une

grande variabilité inter-sujet est observée.^{274;302;411;412} Des TAS plus basses ont été observées à l'aide d'une technique intra-artérielle.⁴¹³ La TAD mesurée par une méthode non-invasive diminue de 4 à 8 mm Hg³⁰¹, tandis qu'avec la méthode intra-artérielle une légère augmentation est plutôt observée.⁴¹³ La réponse de la TAS lors du test d'effort sur ergocycle est similaire à ce qui est rapporté pour le test d'effort sur tapis roulant. L'augmentation de la TAS est entre 50-70 mm Hg au maximum de l'effort.^{274;411;413;414} Au contraire, la TAD tend plutôt à augmenter lors du test d'effort sur ergocycle. Une augmentation de la TAD entre 12-20 mm Hg a été rapportée par différents auteurs utilisant des mesures indirectes, alors que d'autres n'ont pas observé de changements significatifs.³⁰¹ Une augmentation de 10 mm Hg a été observée par Koch *et coll.*⁴¹⁵ en utilisant une technique intra artérielle.

La valeur des tests d'effort en laboratoire dans le but de fournir des informations diagnostiques pertinentes dépend de leur capacité à reproduire l'effort fourni par les athlètes dans leur sport, qui est souvent pratiqué à l'extérieur. Il existe plusieurs différences entre les tests en laboratoire et la performance athlétique.^{416;417} Palatini *et coll.*⁴¹⁸ ont comparé la TA mesurée par un monitoring ambulatoire intra-artériel chez des coureurs normotendus et des coureurs hypertendus lors d'un test ergocycle en laboratoire et lors d'une course traditionnelle à l'extérieur. Les auteurs ont montré que les changements de TA sont différents entre le test d'ergocycle et le test terrain de course. L'ergocycle entraîne une augmentation progressive de la TAS et peu de changements de la TAD, tandis que la course après une augmentation initiale de la TAS, est caractérisée par une baisse de la TAS qui s'abaisse près des valeurs préexercice et la TAD diminue brusquement dès le début de l'effort et diminue encore au cours de l'exercice. Plusieurs facteurs peuvent expliquer les différences entre les 2 tests. L'augmentation non naturelle de la charge en laboratoire qui conduit rapidement à l'épuisement affecte certainement la réponse. L'entraînement est précédé d'un échauffement, contrairement au test d'effort, ce qui permet une vasodilatation adéquate, laquelle affecte les niveaux de la TA à l'effort maximal.⁴¹⁹ Ceci renforce l'importance de faire un long échauffement de faible intensité avant de faire un exercice intense pour prévenir les augmentations trop marquées de la TA.⁴²⁰ L'échauffement est particulièrement important chez les sujets hypertendus pour éviter les réponses exagérées de la TA. De plus, l'ergocycle exige un certain exercice isométrique, ce qui n'est pas le cas dans la course.⁴²¹ Par contre, la réponse de la

TA ne diffère pas entre le test de tapis en laboratoire et le test d'ergocycle en laboratoire⁴¹³, malgré qu'une plus faible augmentation de la TAD soit observée pendant le test sur tapis.

Lors d'un effort sur vélo sur le terrain, la TA augmente beaucoup plus que lors d'un test sur ergocycle en laboratoire, ce qui confirme que la réponse de la TA mesurée lors de tests de laboratoire n'est pas toujours un bon reflet des changements de TA qui se produisent lors des sessions d'entraînement extérieures.²⁸⁴ La TA atteint lors d'une session de vélo extérieure est supérieure à celle atteinte lors d'une session de course extérieure chez les mêmes sujets, ce qui indique que le cyclisme engendre des augmentations plus importantes de la TA que la course. Cela expliquerait ainsi l'HVG plus marquée chez les cyclistes.³⁰¹

Tzemos *et coll.*³¹⁹ ont suggéré que le test d'effort pourrait être un outil simple et noninvasif qui permettrait de stratifier la sévérité de la dysfonction endothéliale chez les sujets hypertendus. Les auteurs ont observé que les sujets avec réponse exagérée (*hyper-responders*) à l'effort (augmentation de la TAS ≥ 40 ou une valeur maximale > 200 mm Hg) avaient une fonction endothéliale abaissée comparativement aux sujets avec réponse réduite (*hypo-responders*) (augmentation de la TAS ≤ 20 ou une valeur maximale < 200 mm Hg).

Tableau 14. Protocoles et définitions utilisés dans les études sur la réponse de la TA à l'effort

Auteurs	Protocole au test d'effort	Population étudiée (Âge, années)	Définition de l'HTA au repos	Définition de la réponse hypertensive
Davidoff et coll. ⁴²²	NA	Équipage d'avion, normotendus (≥ 30 ans)	TAS ≥ 150 mm Hg ou TAD ≥ 90 mm Hg à 2 occasions	TAS ≥ 200 mm Hg ou \uparrow TAD pendant l'effort
Dlin et coll. ³⁰²	Ergocycle : \uparrow charge à chaque 3 minute	Hommes normotendus et athlètes (13-35 ans)	Traités pour hypertension ou TAS \geq 140 mm Hg ou TAD ≥ 90 mm Hg sur 1 mesure	TAS ≥ 200 mm Hg et TAD ≥ 90 mm Hg pendant l'effort
Wilson et coll. ⁴²³	Tapis roulant	Visiteurs de la clinique (25-65 ans)	TAS ≥ 140 mm Hg et TAD ≥ 90 mm Hg	TAS ≥ 225 mm Hg et TAD ≥ 90 mm Hg pendant l'effort
Jackson et coll. ⁴²⁴	Ergocycle : \uparrow charge jusqu'à 90% de la Fc prédite pour l'âge	Sujets hypertendus et normotendus (35-57 ans)	TAS ≥ 140 mm Hg et TAD ≥ 90 mm Hg	TAS ≥ 230 mm Hg et TAD ≥ 110 mm Hg pendant l'effort

Traduit de Benbassat et coll.³⁹⁵

6.7 Prédiction d'une hypertension future

Plusieurs études ont démontré qu'une réponse exagérée de la TAS et de la TAD à l'effort peut contribuer à prédire le développement futur d'une HTA de repos et qu'elle est aussi reliée à une mortalité cardiovasculaire augmentée et à une HC.^{422;423} Par contre, d'autres études sont nécessaires pour établir l'importance du risque clinique de l'HTA d'effort chez l'athlète. Une seule étude a démontré que l'HTA d'effort peut aussi aider à prédire des évènements cardiaques chez l'athlète.⁴²⁵

Devant l'importance de l'HTA dans la morbidité et la mortalité, plusieurs auteurs ont tenté de trouver ce qui pouvait prédire le développement de cette maladie. Plusieurs chercheurs ont examiné le lien entre la réponse exagérée de la TA à l'exercice et le développement de l'HTA de repos et ses complications.^{426;427} Une corrélation entre une TA exagérée à l'effort et le développement d'une HTA au cours des années subséquentes a été démontré.^{281;302;306} D'autres ont montré une corrélation entre une TA exagérée à l'effort et l'HVG, une complication majeure de l'HTA.^{286;428;429}

La prédiction d'une hypertension future chez un individu avec une tension artérielle normale est très importante, car des mesures préventives pourraient être appliquées très tôt afin de minimiser son développement. La TA de repos, l'histoire familiale d'HTA, l'IMC et le niveau d'activités physiques sont généralement acceptés comme prédicteur de développement de l'HTA. Le développement d'une HTA future a aussi été associé avec une réponse exagérée de la TA à l'effort et/ou après l'effort.⁴³⁰

Les sujets potentiellement hypertendus ne démontrent pas de TA de repos élevée au début de la maladie. Par contre, le stress occasionné par l'exercice démasque la tendance à avoir une TA élevée, ce qui démontre que la pathophysiologie de l'HTA est étroitement liée au système nerveux sympathique.^{431;432}

Dlin *et coll.*³⁰² ont observé que parmi 75 sportifs (24.6 ± 10 ans) hypertendus à l'effort 3 à 14 ans auparavant, le risque d'HTA était dix fois plus élevé que les sujets qui avaient une réponse tensionnelle normale. L'étude de Miyai *et coll.*⁴³³ a démontré qu'une réponse exagérée de la TA à

l'effort était associée à un risque 3 à 4 fois plus élevé de développer une HTA, après avoir contrôlé pour les facteurs de risque traditionnels. Les auteurs ont aussi démontré un risque significatif et indépendant de développer une HTA chez les sujets avec une TA normale haute au repos. Par contre, l'association est plus forte avec la TA à l'exercice qu'au repos. Ces résultats sont appuyés par certaines études^{302;306;308;309}, contrairement à d'autres.^{281;307;312} La mesure de la TA à l'exercice peut procurer des informations supplémentaires importantes concernant le risque de développer une HTA future, qui ne peuvent être estimées seulement par la prise de la TA de repos. De plus, la fiabilité test-re-test est meilleure avec la mesure de la TA à l'effort.^{434;435}

Friedl *et coll.*⁴³⁶ ont démontré que les sujets homozygotes pour la délétion de l'allèle du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine avaient des TAD plus élevées pendant l'effort et après 3 minutes de récupération. De plus, ces sujets exprimaient deux fois plus de rénine, ce qui pourrait expliquer l'augmentation de la résistance vasculaire. Plusieurs études ont regardé la TA à différents intervalles de temps pendant la période de récupération suivant l'effort. Ces études ont montré qu'une TA plus élevée après un exercice intense prédit également une HTA future.^{281;422} Les mêmes observations ont été faites chez les enfants.³²⁷

6.8 Valeur prédictive de la tension artérielle à l'effort

La variabilité dans les TA rapportées à l'exercice est probablement due à l'hétérogénéité des populations étudiées : l'âge, le sexe, la taille, le poids, le niveau d'activité physique, la consommation d'alcool et la médication.^{311;437} De plus, la non-standardisation des protocoles des tests d'effort; ergocycle vs. tapis roulant vs. tests terrain. Il existe aussi des différences dans la définition de la réponse hypertensive à l'effort; certains ont utilisé une augmentation plus marquée de TAS et de la TAD que les normotendus^{423;437-439} tandis que d'autres^{422;440} ont défini une réponse exagérée avec une augmentation de la TAD. Ce manque d'homogénéité ne permet pas de tracer de lignes directrices claires.

Tableau 15. Sensibilité, spécificité et valeur prédictive de la réponse hypertensive à l'effort

Auteurs	Population	Suivi	HTA au suivi	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative	Risque relatif
	à l'entrée ds l'étude	Années (range ou moyenne)	%	Nb (%)	Nb (%)	%	%	
Davidoff et coll. ⁴²²	Normotendus Équipage d'avion	0,5 à 15	32,7	39/236 (17)	461/485 (95)	61,9	70,0	2,06
Dlin et coll. ³⁰²	Normotendus Athlètes	5,6	5,3	8/8 (100)	75/142 (53)	10,7	NA	NA
Wilson et coll. ⁴²³	Normotendus	2,7	10,4	70/286 (24)	2189/2440 (90)	20,5	91,0	2,28
	Normotendus	2,7	39,4	253/423 (60)	358/651 (55)	46,3	67,8	1,44
Jackson et coll. ⁴²⁴	Normotendus	3,0	22,8	12/26 (46)	77/88 (88)	52,2	84,6	3,39

NA: ces valeurs ne sont pas fiables, car basées sur 8 sujets
Traduit de Benbassat et coll.³⁹⁵

6.9 Traitement de l'hypertension artérielle

L'HTA modérée sans histoire familiale devrait être traitée de façon non pharmacologique pendant 6 mois.⁴⁴¹ Si la TA n'est toujours pas contrôlée, il faut débiter un traitement pharmacologique à faible dose et réévaluer 1 mois après le début du traitement. Les modifications au niveau de l'alimentation peuvent aider au contrôle de la TA chez les athlètes hypertendus. L'apport en sodium devrait être limité à 2,4 g par jour et ainsi éviter les aliments très riches en sodium, comme les plats préparés et les conserves. Le potassium joue également un rôle important dans la régulation de la TA, l'augmentation de la consommation de potassium engendre un meilleur contrôle de la TA.^{424;442} Il est également suggéré de diminuer la consommation d'alcool, d'éviter l'utilisation de stimulants et d'appliquer des techniques de relaxation.⁴⁴¹

Quoique les athlètes dépassent largement les recommandations standards quant à l'exercice, l'intensité de l'entraînement est très importante. L'intensité de l'entraînement devrait se situer environ entre 40 et 70% de la VO_2 max ou 55 à 70% de la Fc max. Ces intensités semblent plus efficaces pour abaisser la TA que les exercices d'intensité élevée.⁴⁴³ Trois à cinq séances d'entraînement par semaine à raison de 30 à 60 minutes chacune sont optimales pour les athlètes hypertendus.

6.9.1 Traitements pharmacologiques

Le traitement pharmacologique de l'HTA réduit significativement la mortalité cardiovasculaire de 21% chez les patients avec une HTA systolique et diastolique et de 18% chez les patients avec une HTA systolique isolée.⁴³⁰

Plusieurs athlètes ont besoin d'une médication pour contrôler leur TA. Les différentes classes de médicaments ont différents effets sur la tolérance à l'exercice et divers effets secondaires. Plusieurs caractéristiques sont donc à considérer dans le traitement de l'HTA chez l'athlète. Les diurétiques agissent par élimination, par l'urine, d'une partie de l'eau et du sodium contenu dans le sang : ceci provoque une diminution du volume sanguin et donc une baisse de la TA. Les diurétiques sont généralement proscrits chez les athlètes à cause des risques de dérèglement de la thermorégulation et de la perturbation des électrolytes.⁴⁴⁴ Ils diminuent le travail cardiaque, le débit cardiaque et le volume plasmatique. Leur utilisation est aussi associée à la diminution de la

VO₂max et de l'endurance sous-maximale.⁴⁴⁵ Les diurétiques peuvent également engendrer l'hypovolémie, des crampes musculaires et des arythmies, des effets secondaires non négligeables chez l'athlète. L'exercice en environnement très chaud peut accentuer ces effets et entraîner une déplétion en potassium et en sodium, ainsi qu'une rhabdomyolyse (destruction de cellules musculaires).⁴⁴⁴

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) bloquent la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone et réduisent les taux circulants d'angiotensine II et d'aldostérone.⁴⁴⁴ Les IECA vont donc réduire la vasoconstriction normalement causée par l'angiotensine II, ainsi que la réabsorption de l'eau, normalement provoquée par l'action de l'aldostérone sur le rein. Ils entraînent donc une vasodilatation ainsi qu'une diminution de la volémie. Par ailleurs, ils empêchent la dégradation de la bradykinine, substance vasodilatatrice. Les IECA sont d'autant plus efficaces que le système rénine-angiotensine-aldostérone est stimulé. De fortes chutes de la TA peuvent ainsi s'observer dans certaines circonstances, telles que lors d'une déplétion sodée préalable ou dans le cas d'un rétrécissement de l'artère rénale.⁴⁴⁴ De bons résultats sont notamment obtenus en utilisant des doses faibles d'IECA, associées à un régime hyposodé ou à de faibles doses de diurétiques (ces derniers augmentent la fuite de sodium dans les urines et stimulent ainsi le système rénine-angiotensine-aldostérone).

Les IECA sont un choix approprié de médication pour les athlètes en raison du peu d'effets secondaires. Ils diminuent la résistance périphérique alors qu'ils augmentent le débit cardiaque à l'exercice avec une faible diminution de la Fc. Ils diminuent la TA sans diminuer la VO₂max et le temps d'apparition de la fatigue.⁴⁴⁶ Par contre, ces médicaments peuvent engendrer une hypotension posturale lors de l'arrêt brusque d'un effort intense. La période de retour au calme progressif à la suite d'un effort intense est alors nécessaire afin de prévenir un engorgement veineux dans les jambes. L'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut causer de l'hyperkaliémie en raison de l'élimination plus élevée du sodium et de l'eau par le rein, tandis que le potassium s'accumule dans l'organisme. Ainsi, il peut en résulter une hyperkaliémie dangereuse, essentiellement pour le cœur.⁴⁴⁴

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) sont une classe thérapeutique relativement nouvelle qui suscite un grand intérêt par sa très bonne tolérance.⁴⁴⁷ Ils ont des effets

très proches de ceux des IECA (mais sans blocage de la dégradation de la bradykinine). Les ARA ont peu d'effets secondaires et augmentent la tolérance à l'effort chez les hypertendus.⁴⁴⁷ Cette classe de médicaments peut être utile chez les athlètes qui ont un début de dysfonction diastolique, car elle augmente la relaxation du ventricule gauche (pré-charge).

Les inhibiteurs calciques réduisent le tonus des artères en diminuant les capacités vasoconstrictrices (calcium-dépendant) des fibres musculaires lisses artérielles en inhibant le transfert transmembranaire du calcium.⁴⁴⁸ Les inhibiteurs des canaux calciques sont aussi une médication adéquate chez l'athlète hypertendu, car ils ne démontrent pas d'altération de l'hémodynamie à l'exercice.⁴⁴⁸ Ils ne diminuent pas la VO_2 max et ont un effet additif sur la réduction de la TA post-exercice.⁴⁴⁸

Les bêtabloquants agissent principalement en réduisant l'activité des catécholamines sur le cœur et en diminuant la sécrétion de rénine.⁴⁴⁸ Ils sont particulièrement indiqués en cas de cardiopathie ischémique associée. Chez l'hypertendu, il est préférable de faire appel aux molécules dites sélectives qui présentent moins d'effets secondaires. Les bêta-bloquants ne sont pas recommandés chez les athlètes en raison du fait qu'ils occasionnent une diminution de la contractilité du VG et de la Fc.⁴⁴⁸ Ils augmentent la résistance périphérique et la TAD, ce qui cause une réduction substantielle de la VO_2 max.⁴⁴⁸ De plus, les agents non cardiosélectifs bloquent la glycogénolyse et augmentent ainsi le risque d'hypoglycémie pendant et après un effort intense.⁴⁴⁸ Les bêtabloquants augmentent la perception de la fatigue à l'effort et sont associés à une incidence augmentée de problèmes de thermorégulation.⁴⁴⁸ L'asthme, fréquent chez les athlètes, est une autre contraindication à l'utilisation des bêtabloquants, car ces derniers favorisent la bronchoconstriction.⁴⁴⁸ De plus, les bêtabloquants sont interdits par l'Agence mondiale antidopage (AMA) dans plusieurs disciplines sportives, lors des compétitions.

Il est également important dans le choix de la médication de tenir compte de la liste des interdictions de l'AMA et du Comité international olympique (CIO).

Tableau 16. Effets physiologiques des traitements pharmacologiques de l'HTA

Classes de médicaments	Fréquence cardiaque	Volume d'éjection systolique	Travail cardiaque	Résistance périphérique	Volume plasmatique	Effets sur la performance	Effets secondaires
Diurétiques	N/A	↓	↓	↓	↓ importante	N/A ou ↓ de l'endurance	Hypovolémie, hypotension orthostatique, crampes musculaires, arythmie, rhabdomyolyse
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	↑ légère	↑	↑	↓	N/A	N/A	Toux sèche non productive
β-bloquants	↓ importante	N/A	↓ importante	↑	N/A	↓ VO ₂ max, ↑ fatigue ↓ seuil lactate	Exacerbation de l'asthme causé par l'exercice
Inhibiteurs des canaux calciques	↓, ↑ ou NA	N/A ou ↓	N/A ou ↓	↓	N/A ou ↑	N/A ou faible ↓ de la Fc max ↓ contractilité ventriculaire tachycardie réflexe	Constipation, œdème aux chevilles, maux de tête

6.10 Participation aux sports chez les athlètes hypertendus

Les athlètes hypertendus devraient s'entraîner avec un certain degré de prudence en raison des altérations physiologiques générés par l'HTA. Les exercices isométriques et l'entraînement en résistance engendrent d'importantes augmentations de la TA systémique.⁴⁴⁹ Les patients avec une HTA établie peuvent avoir une capacité à l'exercice diminuée de 16 à 30% due à une grande augmentation du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque.²⁸³ De plus, les athlètes hypertendus ont une thermorégulation altérée; le transfert du sang vers la peau est moins efficace.²⁸³ Par conséquent, la température corporelle peut s'élever brusquement, ce qui rend l'exercice dans des environnements très chauds plus risqué pour les athlètes hypertendus.

Chez les athlètes hypertendus, les exercices isométriques intenses devraient être proscrits et une emphase particulière devrait être mise sur un échauffement progressif à faible intensité. La pratique du sport et/ou l'intensité de l'entraînement devra tenir compte du stade de l'HTA et des complications associées relativement aux dommages des organes cibles. Le tableau 2 résume les recommandations à l'exercice selon le stade d'HTA chez l'enfant et l'adulte.

Les athlètes avec une HTA de grade 1 et 2 devraient pratiquer leur sport seulement si leur TA est bien contrôlée et qu'il n'y a pas de preuve d'atteintes aux organes cibles. La TA devrait être évaluée tous les 3 mois et de façon périodique à l'exercice. Les athlètes avec une HTA de grade 3 ne devraient pas participer aux sports de compétition jusqu'à ce que leur TA soit bien contrôlée et s'il n'existe pas d'atteintes aux organes cibles. Une échocardiographie et une résonance magnétique rénale sont les 2 examens indiqués pour une première évaluation des organes cibles.

Les athlètes hypertendus peuvent continuer l'entraînement en musculation sans problème à condition que les critères ci-haut mentionnés soient respectés. Plusieurs études ont montré que l'entraînement progressif en résistance engendre généralement des effets bénéfiques sur la TA de repos. Par contre, chez les adolescents, seulement quelques données existent sur les effets de l'entraînement en résistance sur la TA, et les conclusions ne sont pas claires, démontrant peu d'effets. Les précautions par rapport à l'haltérophilie viennent de quelques études réalisées avec un nombre limité d'athlètes, qui montraient des élévations très importantes de la TA, avec une moyenne de TA de 320/250 mm Hg lors d'un exercice de type «*leg press*».²⁷⁸ Néanmoins, les

recommandations quant à l'exercice chez les athlètes hypertendus suggèrent l'entraînement aérobie et en résistance.

Tableau 17. Lignes directives pour la participation aux sports chez les athlètes hypertendus

Stades d'hypertension	Pédiatrique		Adultes	
	Recommandations	Stades d'hypertension	Recommandations	
Normal haut (90-95e percentile)	Pas de restriction	Stade 1 et 2	Pas de restriction si la TA est bien contrôlée et qu'il n'y a pas de preuve d'atteinte des organes cibles	
Élevé (95-99e percentile)	Pas de restriction (mesure de la TA aux 2 mois)	Stade 3	Restriction aux sports jusqu'à ce que la TA soit bien contrôlée (surtout dans les sports avec exercices statiques intenses)	
Sévère (> 99e percentile)	Restriction aux sports de compétition et aux exercices statiques/isométriques intenses jusqu'à ce que la TA soit bien contrôlée et qu'il n'y a pas de preuve d'atteinte des organes cibles			

Traduit de l'anglais Sachtleben et coll.⁴²⁵

Tableau 18. Participation aux sports chez les athlètes hypertendus

Stades d'hypertension	Recommandations
Normale haute	Pas de restriction
Contrôlée modérée (< 140/90 mm Hg)	Pas de restriction concernant les exercices dynamiques, certaine limitation pour les exercices statiques selon les cas
Pas contrôlée (> 140/90 mm Hg)	Se limiter aux exercices dynamiques d'intensité faible, éviter les exercices isométriques
Contrôlée avec dommages aux organes cibles	Se limiter aux exercices dynamiques d'intensité faible, éviter les exercices isométriques
Sévère sans dommages aux organes cibles	Se limiter aux exercices dynamiques d'intensité faible, seulement si la TA est bien contrôlée
Secondaire à une maladie rénale	Se limiter aux exercices dynamiques d'intensité faible, proscrire les sports où il y a risque de collision (dommages aux reins)

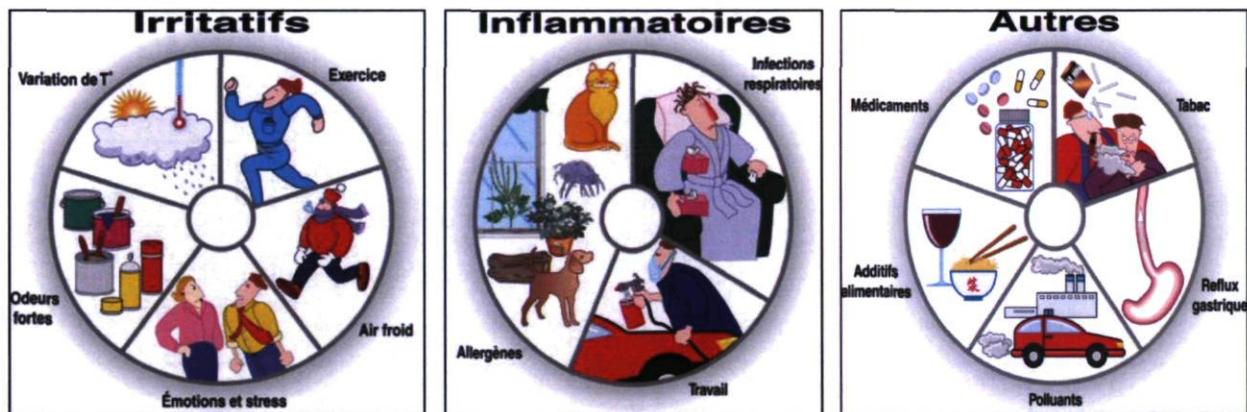
American academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine and Fitness⁴⁵⁰ and 26th Bethesda Conference:
 task 4: Systemic hypertension⁴⁵¹

7. LE SYSTÈME RESPIRATOIRE

7.1 Asthme

L'asthme est un syndrome clinique caractérisé par une augmentation de la réponse des bronches à un ensemble de stimuli; cette hyperréactivité bronchique (HRB) se manifeste par une obstruction bronchique variable et réversible spontanément ou sous l'effet d'un bronchodilatateur. Les principaux symptômes sont la dyspnée, la toux, l'oppression thoracique et les sifflements.⁴⁵² Ces symptômes sont intermittents et peuvent varier en intensité. Ils peuvent être déclenchés par un contact avec des allergènes, des irritants respiratoires, mais également par les émotions, l'air froid ou l'exercice (voir figure 1). Cette HRB est attribuée à une réaction inflammatoire, souvent de type éosinophilique, ainsi qu'à un remodelage bronchique incluant une fibrose sous-épithéliale et des altérations du muscle lisse bronchique.

Figure 4. Facteurs déclencheurs de l'asthme



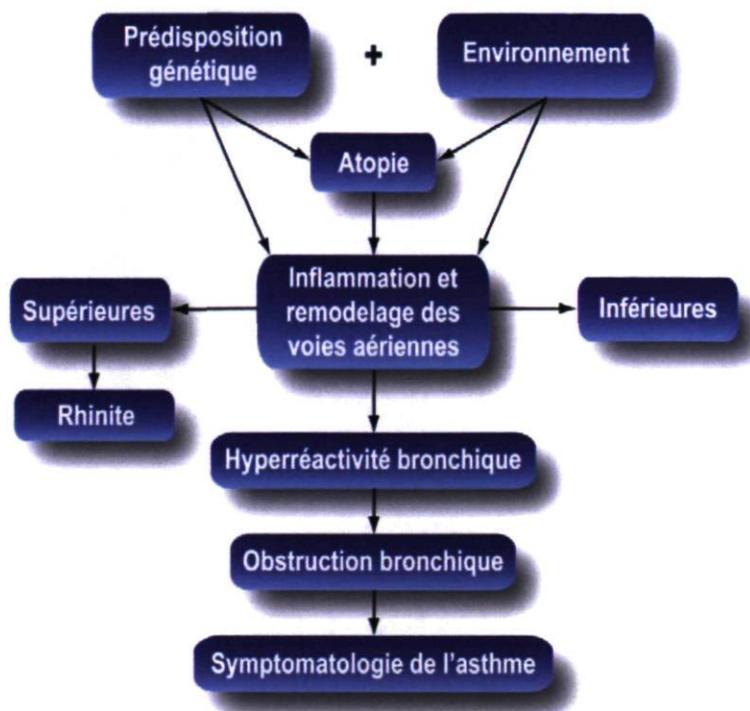
Boulet *et coll.*⁴⁵³ L'asthme au quotidien.

L'asthme peut apparaître à tout âge. Chez 50 % des asthmatiques, les premiers symptômes apparaissent avant l'âge de 10 ans, avec une prédominance chez les garçons. Après cet âge, l'asthme est plus fréquent chez les femmes.⁴⁵⁴ Environ 30 à 70 % des enfants asthmatiques peuvent voir leur asthme diminuer ou disparaître à l'adolescence.⁴⁵⁵ Par contre, cette amélioration peut être seulement temporaire, comme l'a montré une étude où 27 % des sujets avaient vu une réapparition de leur asthme vers l'âge de 18 ans, à la suite d'une rémission d'au moins trois

ans.⁴⁵⁶ Toutefois, les chances de rémission sont plus faibles lorsque l'asthme apparaît à l'âge adulte.

L'asthme a une composante héréditaire,⁴⁵⁷ et plusieurs gènes y ont été associés.^{458;459} Cependant, les facteurs environnementaux contribuent également à son développement. En effet, l'environnement, incluant l'exposition aux allergènes et aux polluants, joue un rôle très important dans le développement de l'asthme. La persistance d'un contact allergique peut engendrer des effets néfastes sur la santé des sujets asthmatiques, notamment une persistance des symptômes⁴⁶⁰, tandis que la cessation du contact allergique peut améliorer la fréquence et l'intensité des symptômes et diminuer la réactivité bronchique.⁴⁶¹

Figure 5. Principaux éléments du développement de l'asthme allergique



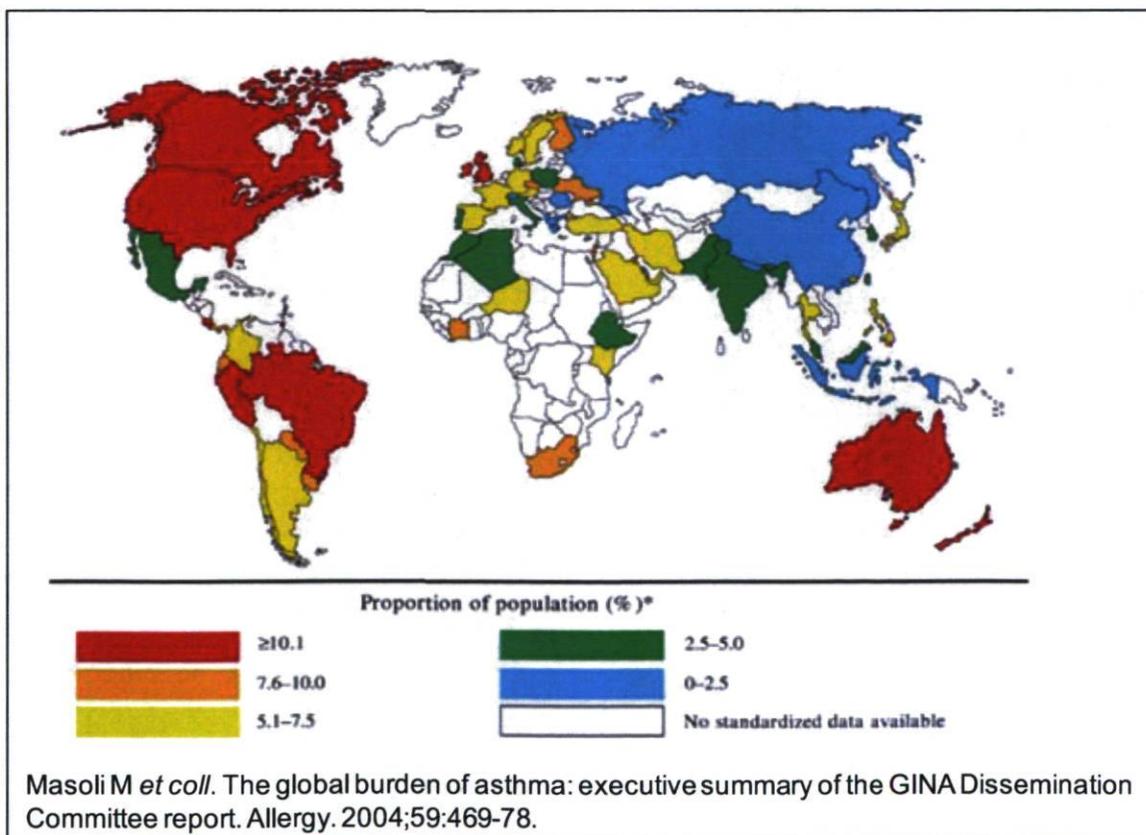
Boulet LP. Physiopathologie respiratoire. Presse de l'université Laval. Sous presse

L'exposition à différentes substances industrielles peut également être la cause de l'asthme. L'asthme professionnel représente 2 à 5 % des cas d'asthme. Plus de 300 substances ont été reconnues comme pouvant induire un asthme professionnel.⁴⁶² Les plus fréquentes sont : les isocyanates (plastiques, peintures et vernis), les farines (pâtisseries), les métaux tels que le chrome, le nickel, le zinc (soudure), la poussière de cèdre rouge et blanc (scierie), le latex (laboratoire), ainsi que les animaux et les crustacés (vétérinaires, usines de transformation). Les substances de haut poids moléculaire (protéiques) tels que les farines et les animaux entraînent une réaction allergique, avec production d'anticorps de type immunoglobuline E (IgE), tandis que les substances de bas poids moléculaire (non protéiques), comme les isocyanates, entraînent une HRB par un mécanisme différent encore mal connu.

7.1.1 Prévalence

Selon l'organisation mondiale de la santé, l'asthme est un sérieux problème de santé publique qui affecte plus de 300 millions de personnes à travers le monde.⁴⁶³ Sa prévalence varie entre 1 et 18 % selon les populations.⁴⁶³ La prévalence de l'asthme au Canada est en augmentation depuis 20 ans, elle était de 2,3 % en 1979, de 4,9 % en 1988 et de 6,1 % en 1994.⁴⁶⁴ Selon Statistiques Canada, 8,4 % de la population canadienne âgée de 12 ans et plus a eu un diagnostic d'asthme en 2000-2001. L'asthme est plus fréquent chez les enfants, il affecte environ 12 % des enfants canadiens et il est une cause importante d'hospitalisation chez ceux-ci.⁴⁶⁵ Au Canada, environ 20 enfants et 500 adultes décèdent chaque année en raison de leur asthme, mais il semble que la plupart de ces décès pourraient être évités avec une meilleure éducation sur la maladie et son traitement.^{466;467} Dans la grande majorité des cas de décès par asthme, la gravité de la maladie avait été sous-estimée par manque d'évaluation objective, de traitement et de suivi adéquats.⁴⁶⁸

Figure 6. Prévalence de l'asthme dans le monde



L'asthme a d'importantes répercussions sur la qualité de vie : il perturbe les activités quotidiennes en causant des symptômes incommodants, en réduisant la tolérance à l'effort et en nuisant au sommeil. L'asthme est l'une des principales causes d'absentéisme au travail et à l'école.⁴⁶⁹ Chaque année, près de 146 000 visites aux urgences sont attribuables à l'asthme. Les coûts directs associés à l'asthme (soins et médication) sont estimés à 100 millions par année.⁴⁶⁶ En 1994, 135 millions ont été dépensés seulement pour les hospitalisations reliées à l'asthme.⁴⁶⁷

Tableau 19. Facteurs d'augmentation de la morbidité et la mortalité associés à l'asthme

Diagnostic de la maladie
Diagnostic plus fréquemment reconnu
Augmentation de la gravité de l'asthme
Exposition accrue aux allergènes et aux polluants
Comportements de l'asthmatique
Méconnaissance des signes d'exacerbation
Observance réduite du traitement
Mauvaise perception du bronchospasme
Problèmes psycho-socioéconomiques
Particularité des soins
Sous-utilisation des mesures objectives de l'obstruction bronchique
Consommation exagérée de bronchodilatateurs
Utilisation insuffisante des corticostéroïdes inhalés
Enseignement insuffisant au sujet asthmatique
Suivi inadéquat
Accessibilité insuffisante des soins

Adapté de Boulet *et coll.*⁴⁷⁰

7.1.2 Caractéristiques selon le sexe

Il a été démontré que la progestérone et les œstrogènes pouvaient influencer la fonction pulmonaire et l'asthme.^{471;472} D'importantes fluctuations dans la progestérone et les œstrogènes surviennent au cours du cycle menstruel et les symptômes d'asthme et la fonction pulmonaire

semblent aussi suivre un cycle influencé par les fluctuations hormonales.⁴⁷³ Environ 33 à 52 % des femmes asthmatiques rapportent une exacerbation de leur asthme pendant la période prémenstruelle et 22 % rapportent une exacerbation aussi pendant les menstruations.⁴⁷⁴ Au début de la puberté, les hospitalisations pour asthme sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes, tandis que chez les enfants pré-pubères, elles sont plus fréquentes chez les garçons.⁴⁷⁵ Selon certaines observations, une baisse des niveaux de progestérone et d'œstrogènes peut être associée à une détérioration de la fonction pulmonaire.^{474;476;477} D'autres études ont démontré que l'élévation de la progestérone pourrait augmenter les symptômes d'asthme.^{478;479}

Stanford *et coll.*⁴⁸⁰ ont démontré que les phases du cycle menstruel ont un effet important sur la sévérité de la bronchoconstriction provoquée par l'exercice (BIE) chez l'athlète de sexe féminin asthmatique. Dans cette étude, la BIE était plus importante pendant la phase lutéale lorsque les concentrations salivaires de progestérone étaient les plus élevées comparativement à la phase folliculaire où les niveaux de progestérone étaient à leur plus bas. La BIE plus importante pendant la phase lutéale était aussi accompagnée d'une augmentation des symptômes respiratoires et de l'utilisation de bronchodilatateurs. Aucun changement dans les paramètres ventilatoires, la fréquence cardiaque ou le temps d'endurance n'a été observé.

Par contre, le mécanisme par lequel la progestérone exacerbe l'asthme n'est pas clair. Il a été suggéré que la progestérone pourrait affecter l'activité des récepteurs adrénergiques β_2 .⁴⁸¹ Zhao *et coll.*⁴⁷⁹ ont suggéré que les mastocytes seraient les premiers responsables des effets des hormones sexuelles sur les voies aériennes, car ils expriment des récepteurs pour la progestérone et l'œstrogène. Les hormones sexuelles pourraient aussi jouer un rôle dans la modulation de l'inflammation, la prise de progestérone exogène (contraceptifs oraux) semble augmenter l'éosinophilie bronchique en augmentant la production d'interleukines-5 (IL-5) et la réactivité bronchique.⁴⁸² La progestérone semble aussi favoriser la différenciation des lymphocytes Th en Th-2, augmentant ainsi la production de cytokines Th-2 comme IL-4 et IL-5.^{483;484}

7.2 L'hyperréactivité bronchique

L'hyperréactivité bronchique est cette tendance des muscles lisses bronchiques à se contracter plus intensément en réponse à un stimulus donné par rapport à la réponse obtenue chez des

individus normaux. Cette condition est présente chez pratiquement tous les patients avec asthme symptomatique. La manifestation la plus importante de cette contraction musculaire est une diminution du calibre des voies aériennes, qui peut être aisément mesurée en laboratoire par des tests de fonction pulmonaire ou de provocation bronchique.⁴⁸⁵

L'HRB est une des caractéristiques de l'asthme, mais elle est également retrouvée dans d'autres maladies telles que la maladie obstructive chronique (MPOC)⁴⁸⁶, la sarcoïdose⁴⁸⁷ et l'arthrite rhumatoïde.⁴⁸⁸ L'HRB est la conséquence de plusieurs processus pathophysiologiques et sa présence ne confirme qu'une anomalie de la fonction des voies aériennes, mais pas sa cause. L'HRB peut demeurer stable, changer spontanément, augmenter à la suite de l'exposition à des agents sensibilisants⁴⁸⁹ ou d'une infection des voies respiratoires.⁴⁹⁰ Il semble que les femmes aient une prévalence d'HRB légèrement augmentée par rapport aux hommes, ce qui pourrait s'expliquer par un plus petit calibre des voies aériennes.^{491;492}

La prévalence de l'HRB dans la population générale varie de 4 à 35 %.⁴⁹³ Certaines variations sont probablement dues à des facteurs qui ont trait à la méthode utilisée pour mesurer la réponse bronchique ainsi qu'au type de population étudiée. On a suggéré que l'HRB asymptomatique pourrait précéder le développement d'un asthme symptomatique (Figure 2).⁴⁹⁴ La prévalence de l'HRB est plus élevée chez les sujets atopiques que chez les sujets non-atopiques.⁴⁸⁹

7.2.1 Rythme circadien de l'hyperréactivité bronchique

Le calibre des voies aériennes, la réactivité bronchique, les symptômes respiratoires et la réponse à la médication fluctuent selon un rythme circadien.⁴⁹⁵ Chez plusieurs asthmatiques, la manifestation d'un asthme instable s'exprime par la présence ou par l'aggravation de symptômes respiratoires pendant la nuit.⁴⁹⁶ Le débit expiratoire de pointe (DEP) reflète principalement le calibre des grosses bronches et peut permettre de mesurer facilement le degré d'obstruction bronchique.^{497;498} Certains auteurs ont observé des variations, entre le jour et la nuit, pour ce qui est de la capacité vitale forcée (CVF) et du VEMS.^{498;499} D'autres ont également montré des variations circadiennes de la réactivité bronchique à l'histamine et à l'acétylcholine.⁴⁹⁹⁻⁵⁰¹ Bonnet *et coll.*⁵⁰² ont observé un rythme circadien de la réactivité bronchique à la MIT et à l'histamine (variation d'une double concentration) chez tous leurs sujets asthmatiques. Les auteurs ont

observé que la réactivité bronchique était à son maximum entre trois heures et quatre heures du matin.

7.3 Mécanismes de développement de l'hyperréactivité bronchique et de l'asthme

Le développement de l'HRB est probablement le résultat de plusieurs mécanismes qui varient d'un individu à un autre. L'exposition aux allergènes respiratoires, aux substances retrouvées dans les milieux de travail, ou aux agents infectieux, peut entraîner une HRB chez des individus génétiquement prédisposés, et occasionner le développement de symptômes d'asthme résultant de la réponse inflammatoire causée par ces stimuli.^{503;504}

Il existe de nombreuses évidences que des facteurs génétiques contribuent au développement de l'HRB chez la plupart des sujets. Hopp *et coll.*⁵⁰⁵ ont suggéré que la réponse à la métacholine était déterminée génétiquement et qu'elle pouvait être transmise indépendamment de l'asthme. Plusieurs gènes ont été identifiés comme contribuant au développement de l'asthme, de l'HRB et de l'allergie, mais le rôle de ces modifications génétiques et leurs interactions avec les facteurs environnementaux restent encore à être définis.⁵⁰⁶

7.3.1 Inflammation bronchique

Les cellules épithéliales bronchiques jouent un rôle important dans le développement de l'inflammation des voies aériennes, par leur interaction avec les facteurs environnementaux.⁵⁰⁷ À la suite d'une interaction entre le stimulus et les macrophages présents dans la lumière bronchique, ces derniers relâchent des cytokines qui activent les cellules épithéliales bronchiques. Les cellules épithéliales participent au cycle inflammatoire à la suite d'une exposition directe à divers stimuli et ce, par la production de nombreuses substances pro-inflammatoires.⁵⁰⁸ Ces facteurs peuvent induire des dommages tissulaires et provoquer une réparation épithéliale inadéquate.⁵⁰⁹ Suite aux dommages causés à l'épithélium, qui se traduisent par la désorganisation des jonctions serrées des cellules, les substances inhalées passent plus facilement dans la muqueuse bronchique où elles peuvent interagir avec les cellules inflammatoires.⁵¹⁰ Pendant le processus inflammatoire, l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales, les cellules épithéliales et les cellules inflammatoires est accrue.⁵¹¹ L'augmentation de l'expression de ces molécules sur l'épithélium permet le recrutement de cellules, notamment les éosinophiles à

la surface épithéliale, mais induit aussi la chimiotaxie des neutrophiles et des lymphocytes au site inflammatoire.⁵¹² La migration de cellules inflammatoires du sang aux tissus est essentielle à l'initiation de la réponse inflammatoire.⁵⁰⁸ La dégranulation et la libération de produits cytotoxiques des éosinophiles permettent de maintenir les changements inflammatoires et contribuent possiblement au développement de l'HRB.⁵¹¹ Certaines cytokines et médiateurs influencent ce processus inflammatoire, tels que l'IL-4, l'IL-5, l'IL-9, l'IL-13, le *transforming growth factor* β (TGF- β), le GM-CSF, les médiateurs lipidiques et l'histamine. La desquamation épithéliale est une conséquence importante de l'agression par les stimuli environnementaux et résulte en une communication inefficace entre les cellules épithéliales bronchiques et les autres types cellulaires. L'inflammation bronchique ainsi présente active les cellules épithéliales bronchiques endommagées et entraîne la production de facteurs de croissance qui favorisent la réponse fibrogénique ainsi qu'un phénotype inflammatoire chronique.⁵¹⁰

7.3.2 Remodelage bronchique

Des changements structuraux, aussi appelés remodelage bronchique, apparaissent habituellement à la suite du processus inflammatoire chronique des bronches. Ce dernier pouvant être induit par une réaction allergique, une infection respiratoire ou encore par une variété de stimuli physiques et chimiques. Ces altérations sont tenues responsables d'un déclin progressif et irréversible de la fonction respiratoire et du développement d'une obstruction bronchique en partie irréversible et résistante aux thérapies conventionnelles, notamment les corticostéroïdes.

Sur le plan histopathologique (figure 1), le remodelage bronchique peut apparaître sous plusieurs formes, dont une desquamation de l'épithélium accompagnée d'une augmentation de l'espace situé entre les cellules épithéliales basales, une hypertrophie et une hyperplasie du muscle lisse, une hypertrophie des cellules glandulaires associée à une hypersécrétion de mucus et à une fragmentation des fibres d'élastine du tissu conjonctif. Un épaississement de la membrane basale, accompagné d'une fibrose sous-épithéliale caractérisée par un dépôt de collagène, de tenascine et de fibronectine avec une augmentation du nombre de fibroblastes et de myofibroblastes sont aussi observés.^{513;514} Ces modifications structurales sont retrouvées dans les bronches de divers calibres et semblent spécifiques à l'asthme.

Figure 7. Caractéristiques histopathologiques du remodelage bronchique dans l'asthme

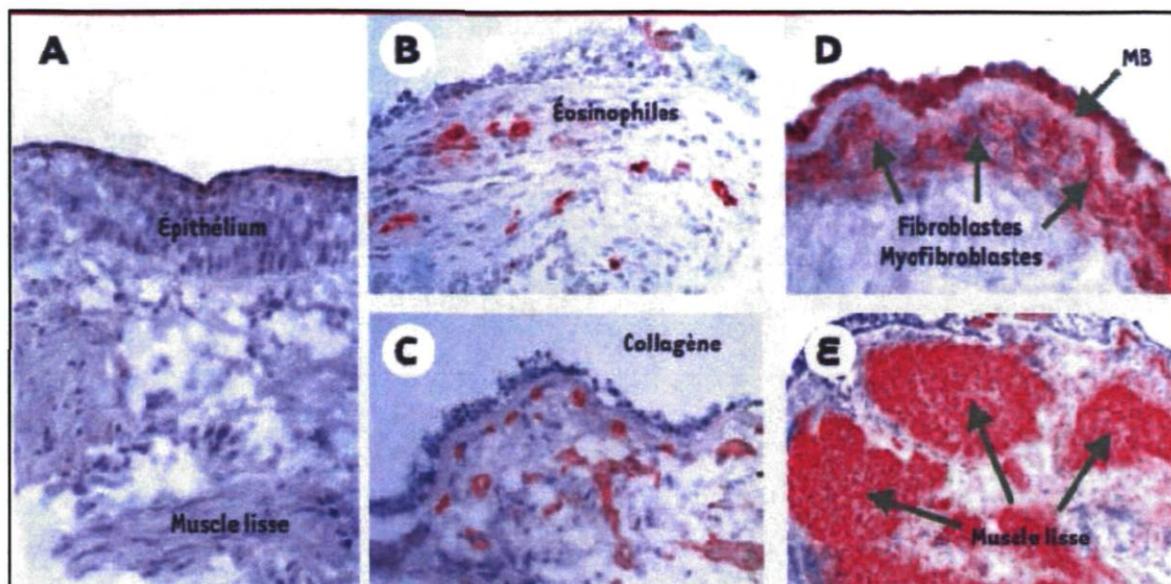
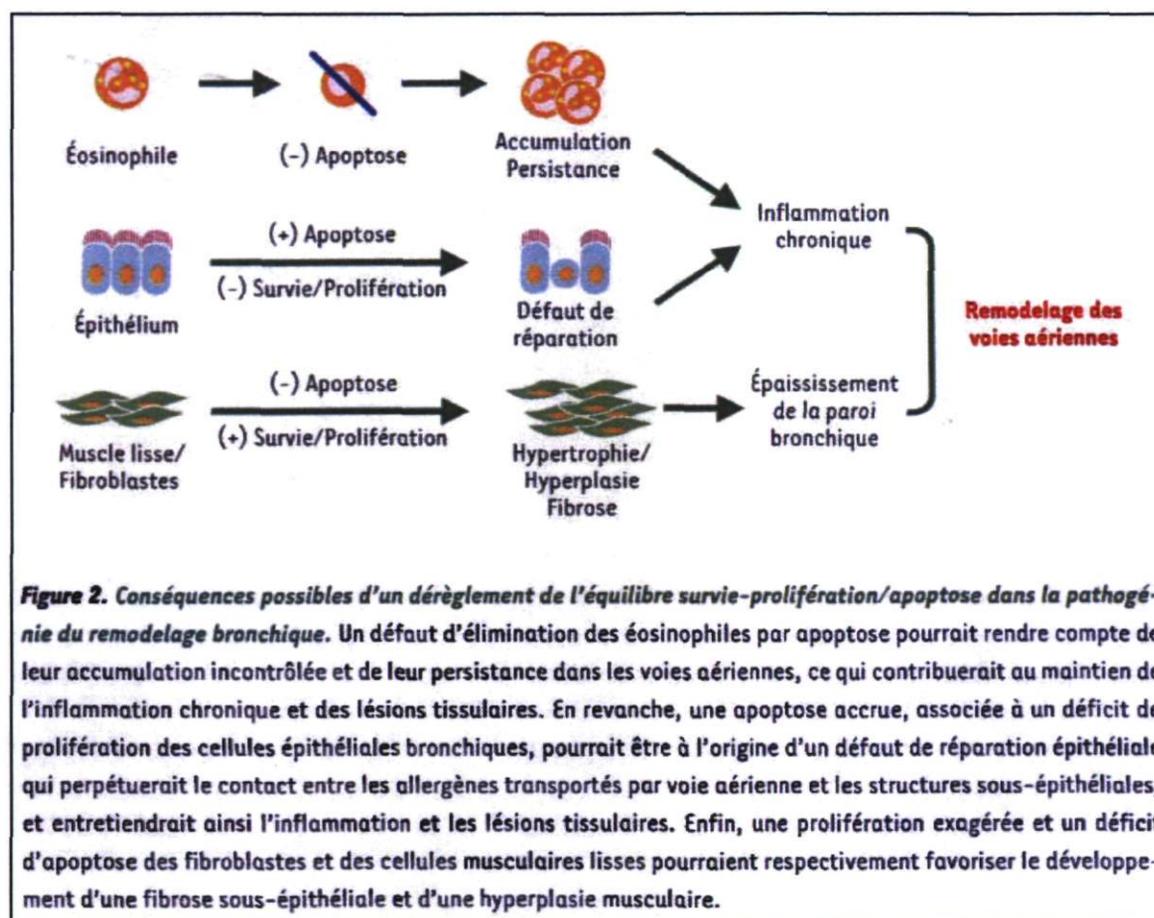


Figure 1. Caractéristiques histopathologiques du remodelage bronchique dans l'asthme. Sur une coupe provenant d'une biopsie bronchique d'un sujet témoin (A), l'épithélium est intact et la muqueuse bronchique ne présente pas d'infiltrat de cellules inflammatoires, ni de fibrose sous-épithéliale. La masse musculaire est limitée. Sur des coupes issues de biopsies bronchiques de patients asthmatiques (B-E), l'épithélium est lésé (B, C et D), la membrane basale (MB) est épaissie (D), la masse musculaire est augmentée de façon notable (E) et la muqueuse bronchique est infiltrée par des éosinophiles (B), des fibroblastes et des myofibroblastes (C et D), qui sécrètent du collagène (C). Des immunomarquages ont été effectués sur des cryosections fixées en acétone en utilisant des anticorps reconnaissant spécifiquement les éosinophiles (B), les fibroblastes et les myofibroblastes (D), le collagène de type IV (C) et les cellules musculaires lisses (E), suivis d'une révélation à la phosphatase alcaline (grossissements x 300).

Plusieurs éléments contribuent au développement du remodelage bronchique dans l'asthme (figure 2). Un des plus étudiés est la fibrose sous-épithéliale, qui est caractérisée par un dépôt de protéines de la matrice extracellulaire, associé à un déséquilibre entre l'expression des métalloprotéinases (MMP) qui dégradent ces protéines et leurs inhibiteurs endogènes (TIMP), par une accumulation de fibroblastes et de myofibroblastes activés dans la paroi bronchique, et par une lyse des fibres élastiques qui contribue à rigidifier les voies aériennes.^{513;516}

Figure 8. Déséquilibre dans la survie, la prolifération et l'apoptose



Benayoun *et coll.*⁵¹⁵

Enfin, une augmentation de la masse musculaire et des glandes muqueuses, accompagnée d'une hypersécrétion de mucus, est fréquemment observée. Ces phénomènes sont la conséquence de phénomènes d'hypertrophie, d'hyperplasie et de métaplasie des cellules musculaires lisses et épithéliales glandulaires.^{513;516}

Le remodelage tissulaire serait le résultat d'agressions répétées de la paroi bronchique, suivi d'un processus anormal de réparation tissulaire, qui permet normalement l'élimination des cellules dont la fonction est altérée par les cellules fonctionnelles.⁵¹³ Il s'ensuit des cycles d'apoptose (mort cellulaire programmée), de prolifération et de différenciation des cellules inflammatoires et structurelles dont les cellules épithéliales et musculaires lisses. Ce déséquilibre dans le processus de contrôle des cellules favorise l'inflammation chronique et le remodelage bronchique.

Par exemple, un défaut d'apoptose des éosinophiles pourrait expliquer leur accumulation incontrôlée et de leur persistance dans les voies aériennes et entretenir ainsi l'inflammation chronique et les lésions tissulaires.⁵¹⁷ Ces lésions sont engendrées par les protéines cationiques granulaires, par les métalloprotéases et des facteurs fibrosants, en particulier le TGF- β , qui exercent une action cytotoxique ou régulatrice sur la croissance et sur la prolifération des cellules environnantes. Inversement, une apoptose accrue, associée à un déficit de prolifération des cellules épithéliales bronchiques, pourrait être à l'origine d'un défaut de réparation épithéliale qui perpétuerait le contact entre les allergènes transportés par les voies aériennes et les structures sous-épithéliales et entretiendrait ainsi l'inflammation et les lésions tissulaires.⁵¹⁸ Enfin, une réponse proliférative exagérée, associée à un déficit d'apoptose des fibroblastes et des cellules musculaires lisses, pourrait expliquer, en partie, l'apparition d'une fibrose sous-épithéliale et l'augmentation de la masse musculaire.

L'épithélium des voies respiratoires est le premier lieu de contact entre l'organisme et les particules exogènes transportées par voie aérienne. Il joue donc un rôle important dans les défenses et les régulations fonctionnelles des voies aériennes. La cohésion de l'épithélium, et donc le maintien de sa fonction de protection et de barrière, est assurée par deux types de mécanismes: la formation des jonctions intercellulaires et les processus de réparation. Les jonctions intercellulaires comprennent les jonctions de type serré (présentes au pôle apical de la

membrane baso-latérale des cellules épithéliales ciliées et sécrétoires) et celles de type intermédiaire (situées sous les jonctions serrées).

Chez les sujets asthmatiques, l'épithélium respiratoire est lésé : les cellules différenciées qui reposent sur la couche basale sont fréquemment détachées,⁵¹⁹ suggérant des anomalies dans la réparation épithéliale à l'origine du remodelage des voies aériennes dans l'asthme.⁵²⁰ En effet, ces anomalies pourraient perpétuer le contact entre les allergènes et les structures sous-épithéliales et favoriser ainsi le maintien de l'inflammation tissulaire. L'altération de l'expression et/ou de la fonction de certains facteurs de croissance, comme l'*epidermal growth factor* (EGF), facteur dérivé du mésenchyme pulmonaire est capable d'induire la prolifération de l'épithélium bronchique et alvéolaire.⁵²¹ Les anomalies d'expression et/ou de fonction de l'EGF favoriseraient la persistance des lésions épithéliales, en empêchant le déroulement normal du processus de réparation.⁵²² Ceci se traduirait par la libération, à partir de l'épithélium, de molécules pro-inflammatoires et de facteurs de croissance qui, en activant et en induisant la prolifération des cellules mésenchymateuses, contribueraient au maintien de la fibrose sous-épithéliale. (Figure 4)

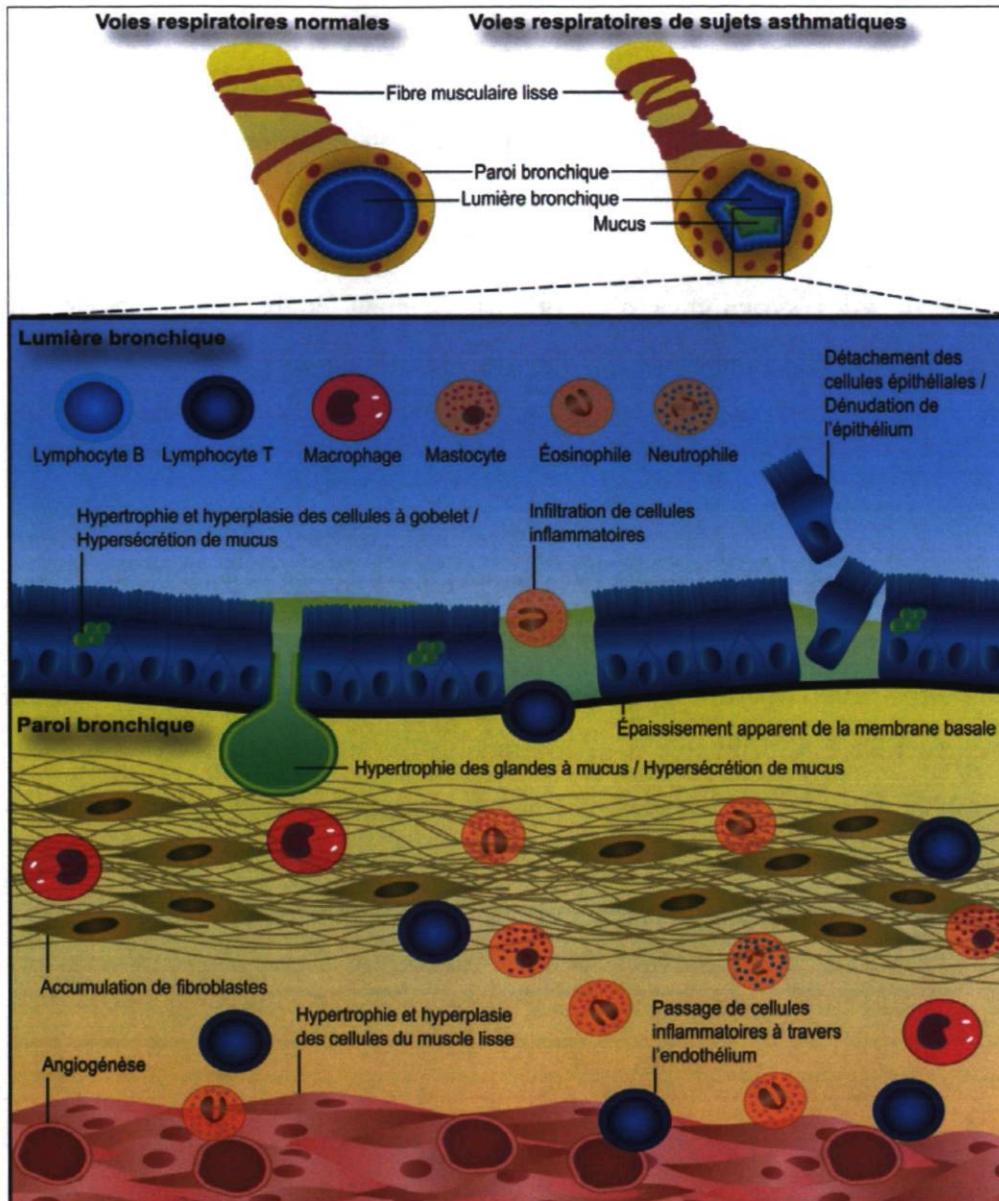
Certaines protéines impliquées dans la cohésion cellulaire et de l'ancrage à la matrice extracellulaire, comme la E-cadhérine, pourraient aussi être impliquées dans le processus de lésion-réparation observé dans l'asthme.

Les lésions épithéliales retrouvées dans l'asthme pourraient aussi être la conséquence d'une libération locale et continue de produits cytotoxiques dérivés des éosinophiles, comme les protéines cationiques, des enzymes protéolytiques (MMP-9) et des protéases issues des mastocytes (tryptase, chymase).⁵²³ Les stimulus environnementaux, comme les allergènes, les bactéries ou les virus peuvent également provoquer des lésions épithéliales, notamment par le biais d'une activité protéasique.⁵²³

Les modifications morphologiques du muscle lisse bronchique (hypertrophie, hyperplasie) sont associées à des altérations de l'expression de divers marqueurs membranaires et de protéines contractiles et du cytosquelette.⁵²⁴

Figure 9

Principaux mécanismes et cellules structurales et inflammatoires impliqués dans le remodelage bronchique chez l'asthmatique



Boulet LP. Physiopathologie respiratoire. Presse de l'université Laval. Sous presse

7.3.3 Rôle de l'atopie

L'atopie est un facteur très important dans le développement de l'HRB^{525;526}, de l'asthme⁵²⁷⁻⁵²⁹ et de l'inflammation bronchique.⁵³⁰ Le terme atopie décrit une tendance à produire des IgE contre des allergènes communs.⁴⁷⁰ Les allergènes peuvent être regroupés en six grandes catégories: les

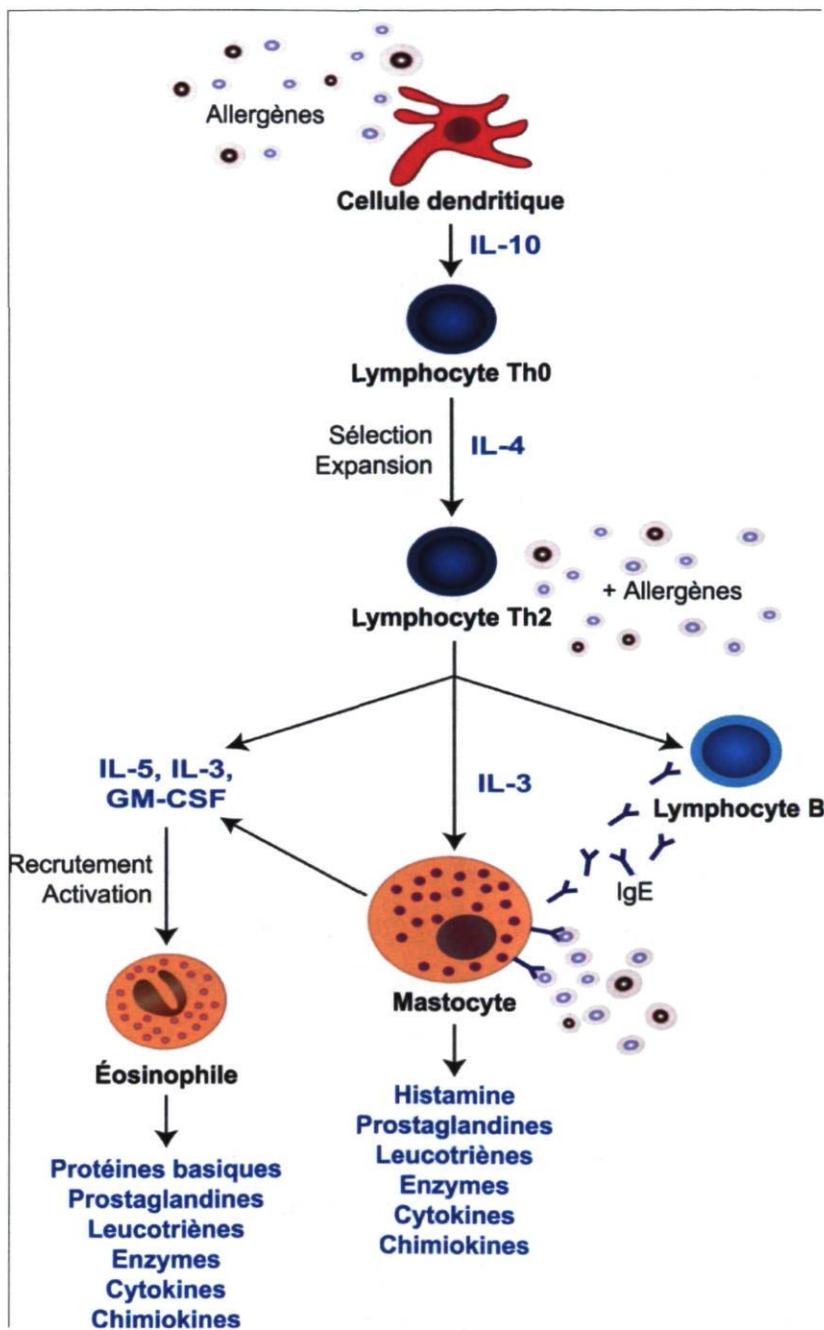
pollens des arbres, les pollens des herbes (graminées), les poils et les squames d'animaux, la poussière, les acariens et les moisissures. Selon la réponse au test cutané d'allergie pour chacun de ces groupes, on peut déterminer l'index atopique, qui correspond au nombre de groupes d'allergènes où l'on retrouve une réponse positive. Des études ont démontré que le niveau de positivité au test d'allergie varie beaucoup selon l'âge, la réactivité cutanée étant à son maximum entre 18 et 30 ans^{531;532} et elle diminue de façon importante chez les personnes âgées de plus de 60 ans.⁵³³

Il semble que plus les symptômes d'allergie surviennent en bas âge, plus les chances de développer un asthme sont importantes.⁴⁵⁶ De plus, le contact en bas âge avec des allergènes et les infections des voies respiratoires semblent aussi favoriser le développement d'allergie et d'asthme.⁵³⁴

Chez un sujet sensibilisé, l'exposition à un allergène peut entraîner deux types de réactions. La réaction immédiate se caractérise par l'apparition des symptômes d'asthme et une diminution des débits expiratoires dans la première heure suivant l'exposition et elle disparaît en moins d'une heure. Cette réaction est attribuable à la contraction des muscles lisses et à un œdème de la muqueuse bronchique en réponse à des médiateurs des mastocytes. La réaction tardive apparaît plutôt trois à huit heures après l'exposition et persiste quelques jours. La réaction tardive se caractérise par une augmentation de la réactivité et de l'inflammation bronchique.⁵³⁵

Figure 10

Mécanismes de la réaction allergique



7.4 Bronchoconstriction induite par l'exercice

Chez certains sujets asthmatiques, une augmentation transitoire de la résistance bronchique se développe immédiatement à la suite d'un exercice physique, c'est ce qu'on appelle la bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE). La prévalence de la BIE est de 3 à 10 % dans la population générale, et de plus de 90 % chez les sujets asthmatiques.⁵³⁶ L'air froid et sec amplifie cet effet, tandis que l'air chaud et humide a plutôt tendance à le diminuer ou tout simplement à l'inhiber.⁵³⁷ Bien que l'on ait souvent décrit la BIE comme survenant après l'effort, il a été démontré qu'elle peut apparaître pendant l'effort lorsque celui-ci est suffisamment long.⁵³⁸ Ceci a une implication pratique importante pour les sportifs, car ce phénomène peut influencer la performance, particulièrement lors des épreuves d'endurance.

Beck *et coll.*⁵³⁹ ont démontré des réponses variables des bronches à l'exercice chez des sujets asthmatiques qui avaient une fonction pulmonaire normale au repos, en utilisant trois protocoles différents : un exercice constant sur vélo (50 % de la VO_{2max}) pendant 36 minutes, un exercice en intervalles (six répétitions de : 60 % de la VO_{2max} pendant six minutes et 40 % de la VO_{2max} pendant six minutes) et un protocole en paliers du repos à l'effort maximal. Le protocole en paliers a entraîné des changements minimes du VEMS pendant l'effort, mais a démontré une diminution post-exercice du VEMS. Par contre, lors du protocole en intervalles, le VEMS a diminué avec la réduction de l'intensité et a augmenté avec l'augmentation de l'intensité. Le protocole d'effort constant a montré une réduction du VEMS à partir de la 18^{ème} minute et est demeuré abaissé, puis a chuté dramatiquement à l'arrêt de l'effort, ce qui suggère que la durée de l'effort influence la diminution du VEMS.

Ces données suggèrent donc que, généralement, un exercice de courte durée (< 15 minutes) a un effet bronchodilatateur pendant l'effort, chez le sujet asthmatique et chez le sujet sain, tandis qu'un exercice plus long, de 20 à 30 minutes, semble entraîner une bronchoconstriction pendant l'effort chez l'asthmatique. Par contre, chez la plupart des asthmatiques une bronchoconstriction survient après l'effort peu importe sa durée.

Il semble également qu'un exercice statique (*hand grip*) est capable de diminuer la résistance pulmonaire indépendamment de la ventilation chez des asthmatiques.⁵⁴⁰

7.4.1 Les effets bénéfiques de l'entraînement en endurance chez l'asthmatique

Comme mentionné précédemment, l'exercice peut entraîner une augmentation de la résistance pulmonaire et par conséquent favoriser l'apparition de symptômes incommodes associés au bronchospasme chez le sujet asthmatique. D'autre part, l'activité physique régulière est très bénéfique pour la maîtrise de l'asthme parce qu'elle améliore la capacité ventilatoire et diminue les symptômes respiratoires.⁵⁴¹ L'exercice physique régulier améliore la charge de travail, diminue la dyspnée, le bronchospasme à l'effort et la variabilité du débit expiratoire de pointe, ainsi que la dose quotidienne de corticostéroïdes inhalés.⁵⁴²⁻⁵⁴⁵ On peut expliquer ces améliorations par le fait que l'exercice physique régulier d'une intensité suffisante augmente le seuil ventilatoire, ce qui diminue la ventilation-minute (ventilation en litres sur une période d'une minute) lors d'un effort. Conséquemment, la dyspnée et la BIE sont retardées et la perception de la dyspnée est probablement réduite par le renforcement des muscles respiratoires.⁵⁴⁶ Par contre, aucune amélioration de la fonction pulmonaire de repos n'est démontrée par l'entraînement aérobie.⁵⁴⁶

7.4.2 Mécanismes de la bronchoconstriction induite par l'exercice

Il existe plusieurs médiateurs produits localement et systémiquement qui ont le pouvoir de provoquer une bronchodilatation ou une bronchoconstriction. L'histamine, les leucotriènes et les prostaglandines D₂ (PGD₂) qui sont libérés par différentes cellules inflammatoires et les cellules épithéliales peuvent causer une bronchoconstriction. Les PGE₂ qui sont libérés par les mastocytes et les cellules épithéliales, ainsi que le NO, causent plutôt une bronchodilatation.^{547;548}

Il a également été proposé que l'augmentation de la ventilation à l'effort peut réduire la capacité du muscle lisse bronchique à générer une force, car l'étirement important pourrait supprimer les mécanismes contractiles du muscle au niveau du nombre de ponts actine-myosine et du nombre de cycles contraction-relaxation⁵⁴⁹, ou en raison d'une adaptation plastique des filaments contractiles qui surviennent dans la cellule musculaire.⁵⁵⁰

7.4.2.1 Stress osmotique

Le principal mécanisme expliquant la BIE implique la déshydratation de l'épithélium bronchique et l'augmentation secondaire de l'osmolarité du liquide qui recouvre la surface de l'épithélium.

Le milieu hyperosmolaire active des mécanismes de défense, ce qui amène les cellules épithéliales bronchiques à libérer différents médiateurs.⁵⁵¹ Ces médiateurs vont ensuite causer la contraction des muscles lisses bronchiques et par conséquent une bronchoconstriction. Ces médiateurs peuvent également causer un œdème bronchique transitoire qui amplifie la bronchoconstriction.

Les études de provocation bronchique avec un aérosol hypertonique ont montré que ce dernier provoquait une obstruction bronchique chez les sujets asthmatiques, ce qui appuie la théorie que l'hyperosmolarité provoquée par l'hyperventilation entraîne également la BIE.^{552;553} Les études utilisant le lavage bronchoalvéolaire (LBA) suggèrent que la BIE est associée à des dommages épithéliaux⁵⁵⁴ et que ces derniers sont moindres avec l'inhalation d'air chaud et humide.⁵⁵⁵ La dégranulation des mastocytes a aussi été impliquée dans la BIE. Son implication a été démontrée dans les études de biopsies bronchiques chez l'humain, à la suite d'un effort,⁵⁵⁶ et chez l'animal, pendant et après l'hyperventilation d'air sec⁵⁵⁷, ainsi que par la capacité des provocations bronchiques avec aérosols hypertoniques à entraîner la libération de médiateurs par les mastocytes.^{558;559}

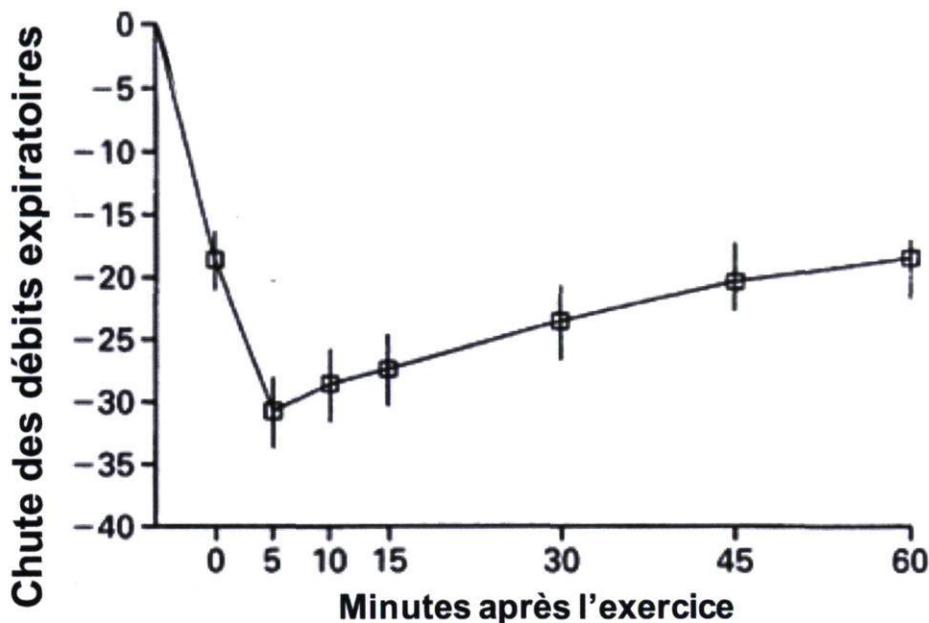
7.4.2.2 *Stress thermique*

Il a aussi été proposé que la BIE est le résultat d'une vasoconstriction provoquée par le froid. Cette hypothèse est basée sur la supposition que le refroidissement des bronches diminue transitoirement le débit sanguin bronchique et que le réchauffement entraîne une hyperhémie résultant en une exsudation plasmatique et un œdème bronchique et, par conséquent, en une bronchoconstriction.⁵⁶⁰ Les études menées chez l'animal, qui ont mesuré le débit sanguin bronchique, ont démontré que le débit sanguin augmente pendant l'hyperventilation d'air sec.⁵⁶¹⁻⁵⁶³ L'hyperventilation avec de l'air chaud et sec produit une plus grande augmentation du débit sanguin bronchique que l'hyperventilation en air froid et sec, suggérant que l'assèchement des bronches est le principal stimulus de l'augmentation de débit bronchique.⁵⁶¹ La libération de PG vasodilatatrices et de neuropeptides a aussi été ciblée comme facteur possible de la modulation de la réponse de la vascularisation à l'exposition à l'air froid.⁵⁶²

Le réchauffement des bronches à la suite de son refroidissement par l'hyperventilation pourrait aussi favoriser la BIE. Chez les sujets asthmatiques et les modèles animaux, il a été démontré que lorsque le refroidissement des bronches se poursuit après l'hyperventilation, l'obstruction bronchique est significativement réduite.⁵⁶⁴ Cela signifie que le refroidissement des bronches peut diminuer la BIE après l'exercice, possiblement en diminuant l'activité neurogène ou la production de médiateurs inflammatoires.^{564;565} Par contre, la BIE ne se produit pas lorsqu'on expose les bronches au refroidissement/réchauffement en l'absence d'hyperventilation chez le sujet canin.⁵⁶⁵

Le refroidissement-réchauffement des bronches n'est pas nécessaire pour développer une BIE.⁵³⁶ Il a été proposé que l'air froid augmente la réponse des bronches à l'exercice parce que la surface de bronches, impliquée dans le conditionnement de l'air, augmente, et par conséquent les bronches peuvent être endommagées par la déshydratation.^{566;567} Si ces dommages causent une fuite microvasculaire dans la sous-muqueuse, la réponse des bronches est alors amplifiée. Pour la plupart des sujets qui font un exercice modéré dans des conditions tempérées, seulement les 10-12 premières générations de bronches sont nécessaires au conditionnement de l'air inspiré. Lorsqu'un plus grand nombre de génération de bronches sont requises, en raison d'un exercice très intense ou que l'exercice est pratiqué en air froid, les bronches de moins de 1 mm de diamètre sont recrutées.⁵⁶⁷ L'implication de ces petites bronches dans le processus de conditionnement de l'air inspiré contribue à la bronchostriction.

Figure 11
Bronchoconstriction induite par l'exercice



Traduit et adapté de Hallstrand TS *et al.* J Allergy Clin Immunol 2005

7.5 Diagnostic de l'asthme

L'investigation de l'asthme inclut : l'évaluation clinique par un questionnaire et un examen physique, avec une attention particulière aux symptômes respiratoires et aux facteurs déclencheurs, une exploration fonctionnelle (soit la mesure des débits expiratoires et des tests de provocation bronchique directe ou indirecte) et certains examens complémentaires tels que la radiographie pulmonaire, le test cutané d'allergie et les prélèvements sanguins.

La radiographie pulmonaire permet surtout d'éliminer d'autres maladies qui seraient susceptibles d'être confondues avec l'asthme, comme l'insuffisance cardiaque, le pneumothorax ou la pneumonie.

Les prélèvements sanguins ne sont pas indiqués de façon routinière dans l'évaluation de l'asthme, mais le dosage des éosinophiles sanguins et des IgE peut être utiles pour caractériser le type d'asthme ou suspecter certaines complications (ex : Aspergillose bronchopulmonaire allergique).

Les IgE jouent un rôle dans les réactions allergiques et peuvent révéler l'exposition à un allergène.

Le symptôme le plus fréquent dans l'asthme est la dyspnée, qui peut survenir à l'effort ou au repos.⁵⁶⁸ La majorité des asthmatiques (70 à 90 %) présentent de l'asthme à l'effort⁵⁶⁹, et ceci peut être la seule manifestation de l'asthme chez certains sujets. L'intensité des symptômes n'est pas toujours proportionnelle au degré d'obstruction bronchique. Certains sujets sont très symptomatiques à la moindre obstruction bronchique, alors que d'autres, qui présentent une obstruction bronchique importante, ne ressentent presque rien. Pour cette raison, les symptômes respiratoires rapportés par le sujet ne sont pas suffisants pour poser un diagnostic d'asthme, et la mesure objective de l'obstruction bronchique est essentielle.⁵⁷⁰

Les antécédents personnels et familiaux, comme la présence d'un asthme ou de bronchiolite en bas âge, une histoire d'atopie ou d'eczéma, doivent être recherchés. L'évaluation de l'environnement à la maison et au travail est aussi primordiale.

Le terme « asthme cardiaque » est parfois utilisé pour décrire l'insuffisance cardiaque gauche qui peut présenter un tableau clinique similaire à l'asthme caractérisé par une dyspnée et des râles sibilants à l'auscultation, mais il n'a rien à voir avec l'asthme bronchique.

Tableau 20. Critères de maîtrise de l'asthme selon le Consensus canadien 2010

Caractéristiques	Fréquence ou valeur
Symptômes diurnes	< 4 jours/semaine
Symptômes nocturnes	< 1 nuit/semaine
Activités physiques	Normales
Exacerbations	Légères, peu fréquentes
Absence du travail ou de l'école en raison de l'asthme	Aucune
Besoin d'un β_2 agonistes à courte action**	< 4 doses/semaine
VEMS ou DEP	≥ 90 % du meilleur résultat personnel
Variation diurne du DEP*	< 10-15 %

VEMS: Volume expiratoire maximal par seconde; DEP : Débit expiratoire de pointe

* La variation diurne correspond au DEP le plus élevé moins le plus faible, divisé par le DEP le plus élevé multiplié par 100 pour le matin et la nuit (déterminé sur une période de deux semaines).

** Incluant les doses utilisées en prévention de l'asthme d'effort.

Lignes directrices canadiennes en santé respiratoire. Recommandations sur la prise en charge de l'asthme de l'enfant (six ans et plus) et de l'adulte 2010.⁵⁷¹

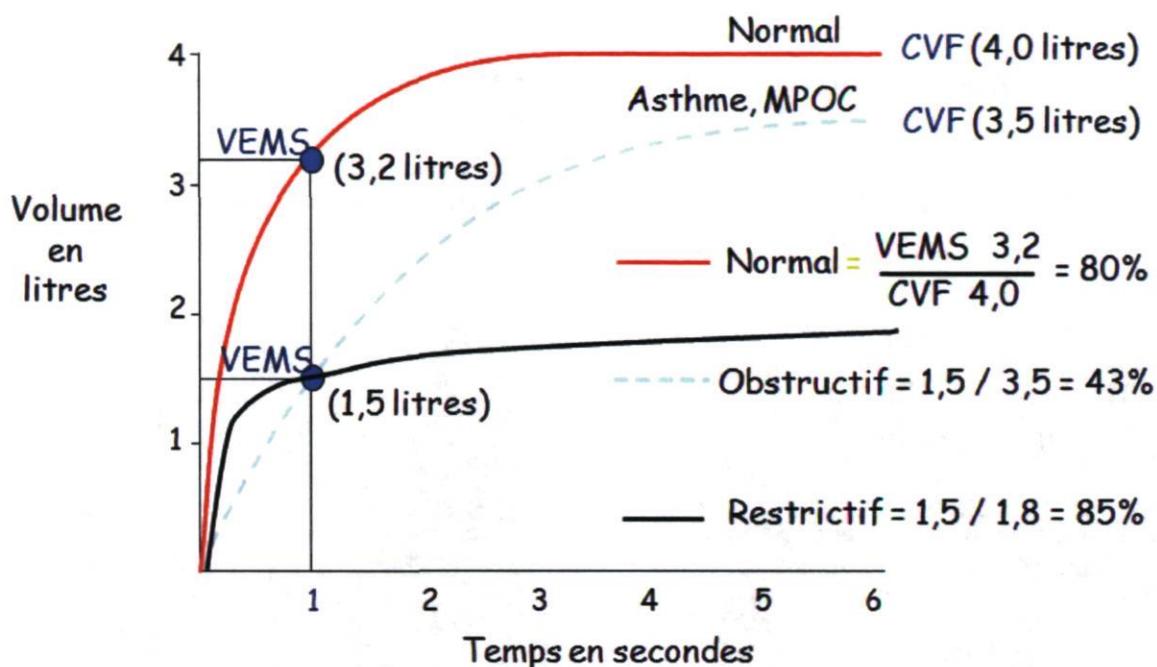
7.5.1 Exploration fonctionnelle

7.5.1.1 Spirométrie

La mesure des débits expiratoires constitue l'examen le plus important de l'évaluation, car il permet d'objectiver le degré d'obstruction bronchique. La courbe d'expiration forcée est obtenue en demandant au sujet de remplir ses poumons au maximum et de les vider le plus fort et le plus rapidement possible pendant au moins six secondes.⁵⁷² Le degré d'obstruction bronchique peut ainsi être évalué par le VEMS. Le VEMS est exprimé en litres et en pourcentage de la prédite pour une personne en bonne santé du même âge, du même sexe et de la même taille. On peut suspecter une obstruction bronchique lorsque le sujets à un VEMS < 80 % de la prédite avec un rapport VEMS/CVF (Indice de Tiffeneau) abaissé. L'indice de Tiffeneau est d'environ 80% chez le sujet normal. Autrement dit, un sujet normal expire au moins 80% de sa capacité vitale dans la première seconde d'une expiration forcée. Chez un patient obstructif cet indice est diminué. Quand le VEMS et la CVF ont diminué et l'indice Tiffeneau est stable ou a même augmenté, ceci peut être suggestif pour une restriction du volume pulmonaire.

Figure 12

Exemple de courbes d'expiration forcée



Boulet LP. Physiopathologie respiratoire. Presse de l'université Laval. Sous presse

7.5.1.2 Débits de pointe

Il existe des débitmètres portatifs qui permettent de mesurer le DEP lors d'une expiration forcée. Cette mesure est moins précise que le VEMS et elle est plus dépendante de l'effort fourni par le sujet, mais elle permet tout de même d'avoir une idée de l'obstruction bronchique lors de différentes situations de la vie quotidienne.⁵⁷³ Le débitmètre de pointe peut être indiqué pour évaluer la variabilité de l'obstruction bronchique lors d'une activité physique ou pour évaluer les effets d'un traitement.⁵⁷⁴

7.5.1.3 Réversibilité aux bronchodilatateurs

L'évaluation de la réponse aux bronchodilatateurs se fait à la suite de l'administration d'un bronchodilatateur de courte action. Une amélioration du VEMS \geq à 12 % témoigne généralement d'une obstruction bronchique.

Figure 13
Diagnostic d'asthme: Mesure de la fonction pulmonaire démontrant une réversibilité significative post-bronchodilatateur

Mesure de la fonction pulmonaire	Enfants (six ans et plus)	Adultes
DE PRÉFÉRENCE : Spirométrie montrant une obstruction réversible des voies aériennes		
Rapport VEMS/CVF réduit	Moins que la limite inférieure de la normale selon l'âge, le sexe, la taille et l'appartenance ethnique (< 0.8- 0.9)*	Moins que la limite inférieure de la normale selon l'âge, le sexe, la taille et l'appartenance ethnique (<0.75-0.8)*
ET Augmentation du VEMS après la prise d'un bronchodilatateur ou une thérapie d'entretien	ET $\geq 12\%$	ET $\geq 12\%$ (et un minimum de ≥ 200 mL)

*Limite inférieure approximative des rapports normaux pour les enfants et les adultes.

Lignes directrices canadiennes en santé respiratoire. Recommandations sur la prise en charge de l'asthme de l'enfant (six ans et plus) et de l'adulte 2010.

7.5.2 Évaluation de l'hyperréactivité bronchique

L'évaluation de la réactivité bronchique est particulièrement utile lorsque le sujet a une courbe d'expiration forcée normale et qu'il ne présente pas de réversibilité aux bronchodilatateurs, mais qu'il y a présence de symptômes respiratoires.

7.5.2.1 Métacholine et histamine

Diverses méthodes peuvent être utilisées pour évaluer l'HRB, tels plusieurs tests de provocation bronchique par inhalation d'un agent pharmacologique, (ex : métacholine ou histamine). C'est un test dose-réponse qui mesure la réponse bronchoconstrictrice par rapport à une dose connue d'agent pharmacologique. Ce test consiste en la mesure du VEMS après l'inhalation de doses progressives de métacholine ou d'histamine, afin de déterminer la concentration qui provoque une chute de 20 % du VEMS initial, exprimée par la CP₂₀. Des concentrations doubles de métacholine ou d'histamine sont administrées pendant deux minutes, à cinq minutes d'intervalles, via un nébuliseur et le VEMS est mesuré après chaque administration.

7.5.3 Évaluation de l'inflammation bronchique

7.5.3.1 Expectoration induite

L'expectoration induite est une méthode non invasive qui permet d'évaluer l'inflammation bronchique.⁵⁷⁵⁻⁵⁷⁷ Les échantillons d'expectoration sont obtenus à la suite de l'inhalation de salin hypertonique, selon la méthode décrite par Pin *et coll.*⁵⁷⁸ et modifiée par Pizzichini *et coll.*⁵⁷⁹ Le sujet inhale des concentrations croissantes de salin (3, 4 et 5 %) pendant sept minutes chacune. À la suite de chaque inhalation, le sujet se rince la bouche et se mouche, afin d'éviter toute contamination de cellules épithéliales pavimenteuses ou de sécrétions nasales, avant d'essayer d'expectorer. L'échantillon est recueilli dans un pot stérile et analysé dans les deux heures suivant l'induction. Le mucus est séparé de la salive, pesé et mélangé avec quatre fois son volume de dithiothreitol (DTT) pendant 15 minutes. La réaction est arrêtée par l'ajout d'un volume égal de tampon phosphate salin. Après filtration, la suspension cellulaire est centrifugée à 450 g pendant cinq minutes, le surnageant récolté est congelé à -70°C et permet de mesurer différents médiateurs et cytokines ultérieurement.⁵⁸⁰ La viabilité est déterminée par la méthode d'exclusion au bleu de trypan. Les lames sont colorées par Diff-Quik pour faire une différentielle cellulaire (incluant lymphocytes, macrophages, neutrophiles, éosinophiles et cellules épithéliales bronchiques) pour laquelle 400 cellules sont comptées.

Plusieurs études ont comparé les différents paramètres inflammatoires de l'asthme dans le lavage bronchoalvéolaire (LBA) et l'expectoration induite.⁵⁷⁵⁻⁵⁷⁷ Les deux méthodes fournissent des échantillons provenant de compartiments bronchiques différents : l'expectoration induite, échantillonne plus spécifiquement les bronches proximales, surtout celles de moyen calibre, alors

que le LBA échantillonne la partie la plus distale des bronches. Par contre, des études comparatives ont permis de conclure que l'expectoration induite fournit une information similaire à celle du LBA et elle permet de recueillir des échantillons plus concentrés en cellules et en divers médiateurs inflammatoires. Enfin, l'expectoration induite, contrairement au LBA, permet d'obtenir des échantillons répétés sur de courts intervalles de temps.

7.5.4 Évaluation de l'atopie

7.5.4.1 Tests cutanés d'allergie

Les tests cutanés d'allergie sont particulièrement utiles pour identifier des facteurs déclencheurs de l'environnement d'origine allergique. Le test à la piqûre est la méthode la plus commune et la plus sensible pour évaluer l'atopie. Ce test évalue la réaction papuloérythémateuse que provoque l'introduction d'un allergène dans la couche superficielle de l'épiderme. Les substances testées sont des aéroallergènes fréquemment rencontrés dans notre environnement, comme les différents pollens, les poils d'animaux et la poussière. Il est estimé que 30 à 60 % des individus présenteront une réaction positive à ce test.⁵⁸¹ Cependant, cette méthode n'a pas de valeur diagnostique, elle ne sert qu'à confirmer la présence d'anticorps de type IgE envers certaines substances. Elle n'a pas non plus de valeur pronostique en ce qui concerne la sévérité des symptômes. Elle identifie la présence d'atopie, un facteur de risque de l'HRB et de l'asthme.⁴⁷⁰

7.6 Traitement de l'asthme

L'asthme est une maladie inflammatoire caractérisé par une obstruction bronchique variable. Les médicaments pour le traitement de l'asthme inclus généralement 2 catégories basées sur leur mécanismes d'action, soit les bronchodilatateurs (médication de secours) et les anti-inflammatoires (médication de base).

7.6.1 Les bronchodilatateurs

Les principaux représentants des bronchodilatateurs sont les agents adrénergiques ou sympathomimétiques et dont les plus fréquemment utilisés sont les agonistes β_2 et les anticholinergiques.

L'effet bronchodilatateur des agents adrénérgiques résulte d'une stimulation des récepteurs adrénérgiques de type β du muscle lisse bronchique.⁴⁷⁰ Quoiqu'ils puissent inhiber la libération de certains médiateurs par les cellules inflammatoires, tels que les mastocytes, ces médicaments n'ont pas d'effet anti-inflammatoire. Les agonistes β_2 à courte durée d'action, comme le salbutamol et la terbutaline produisent une bronchodilatation rapide (moins de 10 minutes) et leurs effets durent environ 6 heures. Ce sont les médicaments les plus efficaces dans la prévention de l'asthme à l'effort. Les agonistes β_2 à longue durée d'action, comme le salmétérol, ont un début d'action plus lent et leur effet dure environ 12 heures.⁵⁸²

Les agonistes β_2 à courte durée d'action doivent être choisis d'abord pour le traitement et la prévention des symptômes d'asthme aigus et leur utilisation se fait au besoin.⁵⁸³ Ils peuvent par exemple être utilisés une demi-heure avant l'effort pour prévenir l'asthme d'effort. Les agonistes β_2 à longue durée d'action sont recommandés en association avec un anti-inflammatoire bronchique. Ils sont utilisés lorsque l'asthme n'est pas bien maîtrisé, malgré l'utilisation d'une dose optimale de corticostéroïdes inhalés, particulièrement lorsqu'il y a des symptômes d'asthme nocturnes.

Seul l'ipratropium est utilisé dans le traitement de l'asthme au Canada. Il induit la relaxation du muscle lisse bronchique par un effet inhibiteur sur les récepteurs cholinergiques (muscariniques). Le début de son action est plus lent que les bronchodilatateurs adrénérgiques (30 à 90 minutes) et son effet dure entre 3 à 5 heures.⁵⁸⁴ L'ipratropium n'a pas d'effet anti-inflammatoire. Il peut être utilisé lorsque l'asthme demeure symptomatique malgré l'utilisation d'agoniste β_2 et d'un corticostéroïdes inhalés, chez les sujets plus âgés avec une composante de bronchite chronique associée ou lorsqu'il y a une intolérance aux autres bronchodilatateurs.⁵⁸⁵ Dans l'asthme sévère, il peut présenter un effet additif à la bronchodilatation produite par les agonistes β_2 .⁴⁷⁰

7.6.2 Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires bronchiques incluent les corticostéroïdes (topiques et systémiques) et des agents non stéroïdiens comme le nédocromil et le cromoglycate. Leur action résulte surtout de leur interaction avec des récepteurs stéroïdiens cellulaires intracytoplasmiques.⁴⁷⁰ Leurs effets thérapeutiques sont principalement attribuables à leur action anti-inflammatoire, ils enrayent la

cascade inflammatoire sur divers plans; inhibition de plusieurs étapes du métabolisme de l'acide arachidonique par production de protéines inhibitrices, inhibition de l'accumulation et de l'activation des cellules inflammatoires, ainsi que la production d'interleukines, de prostaglandines et le leucotriènes.⁴⁷⁰ Les corticostéroïdes antagonisent l'augmentation de la perméabilité vasculaire induite par les médiateurs inflammatoires, augmentent la réponse adrénergique des β_2 du muscle lisse bronchique et préviennent la tachyphylaxie à ces récepteurs. Lorsqu'ils sont pris à long terme, les corticostéroïdes réduisent la réactivité bronchique.⁵⁸⁶

Lorsque les bronchodilatateurs ne suffisent pas à rétablir la fonction pulmonaire ou qu'ils sont utilisés trop fréquemment (plus de trois fois par semaine), les corticostéroïdes doivent être ajoutés au traitement.⁴⁷⁰ Les corticostéroïdes sous forme inhalée sont principalement utilisés, les corticostéroïdes oraux (prednisone) sont plutôt utilisés dans les cas d'asthme très sévère.

7.6.3 Les antileucotriènes

Le montélukast est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes. Il diminue les exacerbations de l'asthme et améliore la fonction respiratoire. Il est bien toléré sur le plan hépatique et s'administre par voie orale. Le montélukast n'est pas recommandé en monothérapie chez les patients présentant un asthme persistant modéré. Il est indiqué en traitement additif chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalée et chez qui les agonistes β_2 à courte durée d'action n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme. Le montélukast peut également être une alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients présentant un asthme persistant léger sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement de corticostéroïdes inhalés est démontrée. Le montélukast est également indiqué en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

8. PROBLÈMES RESPIRATOIRES CHEZ L'ATHLÈTE D'ÉLITE

8.1 Bronchoconstriction induite par l'exercice

8.1.1 Prévalence

La prévalence de bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE) a augmenté aux cours des deux dernières décennies, particulièrement chez les athlètes d'endurance.⁵⁸⁷⁻⁵⁸⁹ La prévalence d'asthme est plus élevée chez les athlètes (2 à 55 %) que dans la population en général (5 à 10 %). Pour ce qui est des athlètes pratiquant des sports d'été, la prévalence d'asthme se situe entre 3,7 et 22,8 %⁵⁹⁰ et, pour les sports d'hiver, elle est encore plus importante, atteignant entre 2,8 et 54,8 %.^{587;591-597} Par exemple, la prévalence d'asthme aux Jeux d'été d'Atlanta était de 5 à 17 % et de 22 % aux Jeux d'hiver de Nagano.^{593;598} On note aussi une prévalence accrue de l'asthme chez les athlètes d'endurance (17 %), comparativement aux athlètes qui pratiquent des sports de force-vitesse (8 %).⁵⁹⁹ En effet, le risque d'asthme est multiplié par six chez les athlètes d'endurance et par 3,5 chez les athlètes de force-vitesse comparativement à des sujets non-athlètes.⁶⁰⁰

Les conséquences à long terme de l'asthme et des symptômes respiratoires ont été peu étudiées chez l'athlète. Helenius *et coll.*⁶⁰¹ a précédemment observé que chez les nageurs qui ont cessé le sport de compétition, la réactivité bronchique et l'asthme avaient généralement diminué ou même étaient disparus. Cette étude peut alors nous suggérer que l'asthme chez l'athlète est partiellement ou totalement réversible et que l'entraînement intensif peut causer des anomalies et des symptômes transitoires chez les individus susceptibles quoique ceci reste à étudier.

8.1.2 Mécanismes de la bronchoconstriction induite par l'exercice

Le rôle du stimulus thermique et osmotique résultant de la déshydratation de la muqueuse bronchique est encore incertain dans la genèse de la BIE. Néanmoins, on a observé que le refroidissement des bronches n'était pas nécessaire à la bronchoconstriction, une BIE sévère pouvant survenir lorsque l'air inspiré est chaud et sec.^{602;603}

La plupart des auteurs considèrent donc que la BIE est une réponse exagérée à la déshydratation de la muqueuse bronchique en présence de cellules inflammatoires et de leurs médiateurs.⁵⁶⁷ On considère également que l'hyperhémie bronchique qui fait suite à la vasoconstriction des

vaisseaux bronchiques en réponse au refroidissement des bronches, est associée à une exsudation plasmatique et peut contribuer à la BIE.⁶⁰⁴

Il semble que les athlètes d'été soient moins sensibles aux agents pharmacologiques qu'aux tests de provocation bronchique indirects.^{605;606} Les médiateurs impliqués dans la BIE, les prostaglandines PGD₂ et les leucotriènes LTE₄, sont 100 à 1000 fois plus puissantes que les agents pharmacologiques tels que la métacholine ou l'histamine comme agent bronchoconstricteur.^{607;608} Une réponse négative aux tests pharmacologiques et une réponse positive à l'épreuve d'effort ou d'HVE est particulièrement retrouvée chez les sujets qui ont une bonne fonction pulmonaire,^{609;610}

Contrairement aux athlètes d'été, les athlètes d'hiver avec une fonction pulmonaire normale ont une prévalence élevée d'HRB à la métacholine et une faible prévalence de tests positifs à l'HVE, au mannitol ou à l'exercice.^{611;612} Cela soulève la question que l'HRB observée chez les athlètes d'hiver est probablement davantage le reflet de dommages bronchiques que des mécanismes classiques inflammatoires de l'asthme.

Le stimulus hyperosmolaire de la déshydratation bronchique agit indirectement via la libération de médiateurs par les cellules inflammatoires (mastocytes et éosinophiles) situées à la surface de la muqueuse bronchique. Ces médiateurs incluent les PGD₂, LTE₄ et l'histamine, qui agissent sur les récepteurs pour entraîner la contraction du muscle lisse bronchique.

Ces mêmes médiateurs peuvent aussi augmenter la perméabilité vasculaire des bronches. L'hyperosmolarité stimule les cellules épithéliales à produire des PGE₂ et de l'acide 15 hydroxyeicosatetraenoic (15 HETE) et stimule les nerfs à libérer des tachykinines.^{613;614} L'adénosine est également libérée en réponse à l'augmentation de l'osmolarité.⁶¹⁵ Tous ces phénomènes permettent de restaurer la concentration d'ions, le volume et l'osmolarité du liquide de surface de la muqueuse.

Lors de l'hyperventilation d'air froid, l'épithélium des petites bronches est recruté dans le processus de conditionnement de l'air et devient alors susceptible d'être endommagé. La réponse à ces dommages épithéliaux implique l'exsudation du plasma.⁶¹⁶ Chez les athlètes qui pratiquent des sports d'hiver, ce processus de dommages épithéliaux et de réparation est répété à plusieurs occasions pendant une saison.⁶¹⁷ L'HRB et la BIE pourraient se développer à la suite de changements dans les propriétés contractiles du muscle lisse bronchique résultant de l'exposition répétée aux produits dérivés du plasma.^{617;618} Ceci est appuyé par le fait que la réactivité bronchique retourne à des valeurs normales pendant la saison de repos ou à la suite de la retraite de la compétition.^{601;619}

Les athlètes atopiques ont souvent de la rhinite et des niveaux IgE circulants plus élevés que la normale, ce qui sensibilise le muscle lisse bronchique.^{566;620} De plus, les athlètes ont des niveaux circulants de médiateurs inflammatoires augmentés, tels que les LTs et les PGs, en réponse à l'exercice.^{621;622} Ces phénomènes pourraient ainsi altérer les propriétés contractiles du muscle lisse bronchique.⁵⁶⁶

La réponse des cellules structurales associée aux dommages bronchiques pourrait expliquer le développement de l'HRB. D'abord, l'étude des biopsies bronchiques chez des skieurs de fond, a rapporté une augmentation de la tenascine dans la membrane basale suggèrent l'existence des dommages épithéliaux.⁶²³ Deuxièmement, les athlètes ont une augmentation du nombre de neutrophiles dans leurs expectorations.⁶²⁴⁻⁶²⁶ Troisièmement, la sévérité de la BIE chez les sujets asthmatiques est reliée au nombre de cellules épithéliales dans leurs expectorations, un marqueur de dommages épithéliaux.⁶²⁷ Quatrièmement, les cellules épithéliales sont une source de PGE₂ protectrice, et une réduction de ces PGE₂ a été observée chez les sujets asthmatiques.⁶²⁸ Cinquièmement, il y a une augmentation de l'expression du gène MUC5, lequel est important dans la production du mucus, un mécanisme important dans la défense des voies aériennes face à la déshydratation de la muqueuse.⁶²⁹ Finalement, des dommages épithéliaux ont été démontrés après l'entraînement en endurance chez la souris⁶³⁰ et à la suite d'une provocation à l'air sec chez le chien.⁵⁵⁷

La stimulation des cellules épithéliales par l'hyperosmolarité et le refroidissement des bronches entraîne une augmentation d'IL-8.⁶³¹ L'IL-8 étant chemoattractant pour les neutrophiles, il peut possiblement expliquer la neutrophilie observé chez les athlètes.^{623;625;632;633} De plus, l'exposition accrue de certains athlètes à des irritants, comme le diesel, est un stimulus qui attire les neutrophiles.⁶³⁴ Les athlètes sont aussi plus sujets aux infections virales et par conséquent les neutrophiles pourraient être présents dans les bronches pendant une plus longue période que les sujets qui ne s'entraînent pas.^{635;636} Quoique ceci est encore débattu, les neutrophiles pourraient possiblement augmenter la réactivité du muscle lisse bronchique,⁶³⁷ ce qui pourrait contribuer à l'augmentation de la prévalence d'HRB chez les athlètes.⁶³⁸

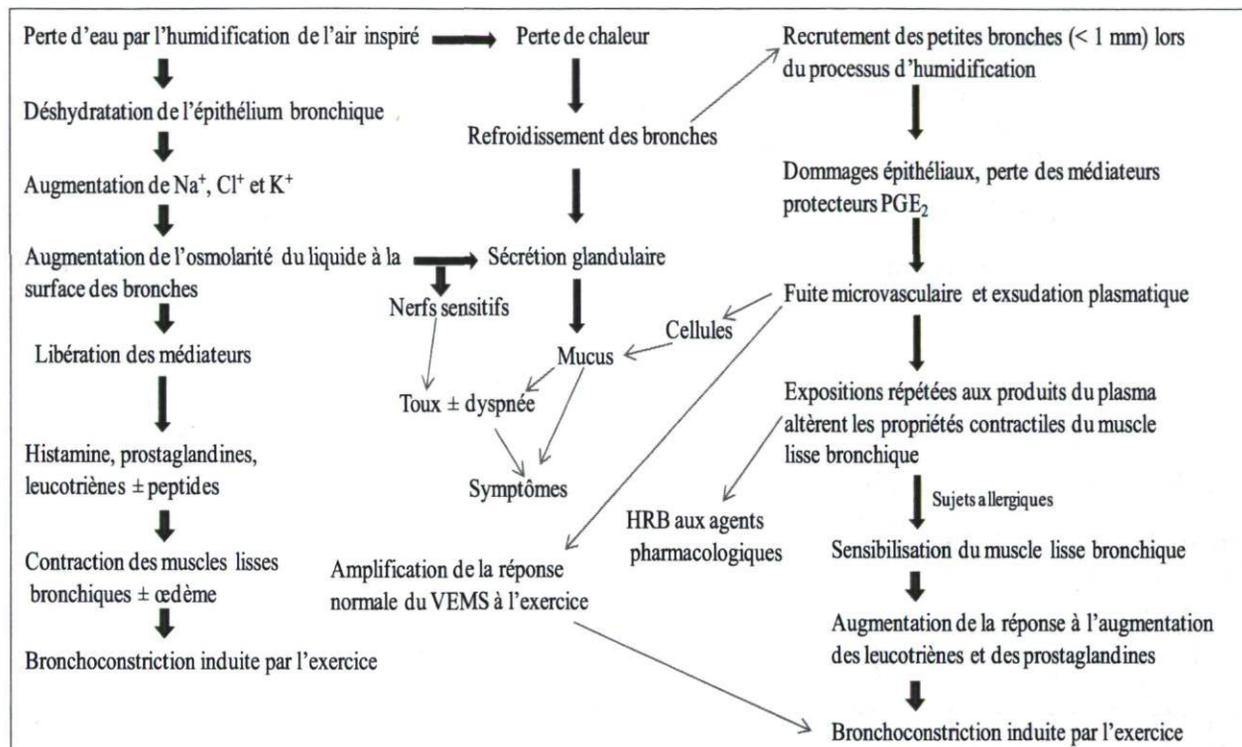
La dysfonction du muscle lisse bronchique serait un des principaux mécanismes par lesquels l'inflammation conduit au développement de l'HRB. Le muscle lisse bronchique est un organe très actif, qui sécrète des cytokines, des chimiokines et des facteurs de croissance qui contribuent à l'hyperplasie du muscle et qui agissent comme chemoattractant pour les mastocytes.⁶³⁹ L'infiltration des mastocytes dans le muscle lisse bronchique semble aussi être un élément-clé dans le développement de l'asthme.⁶⁴⁰

L'altération de la perméabilité vasculaire contribue aussi aux dommages épithéliaux. Une augmentation de la perméabilité vasculaire est observée après l'exercice et est associée à la sévérité de la BIE.⁶⁴¹ Plusieurs médiateurs, tels que l'histamine, les PGD₂, LTC₄ et la substance P augmentent la perméabilité vasculaire.⁶⁴² Une altération de la perméabilité de l'épithélium bronchique après l'exercice intense semble être démontrée par une augmentation dans le sérum ou l'urine des protéines de Clara 16-kd (CC16).⁶⁴³ Une augmentation des CC16 a été observée chez des nageurs entraînés, mais pas chez des nageurs récréatifs.⁶⁴⁴

Les dommages épithéliaux exposent les terminaisons nerveuses aux particules exogènes et aux médiateurs inflammatoires. Les nerfs sécrètent des tachykinines qui peuvent provoquer la bronchoconstriction.⁶⁴⁵ On peut penser que chez les athlètes d'hiver la BIE est partiellement médiée par les neuropeptides.

Figure 14

Évènements aigus qui conduisent à la BIE chez le sujet asthmatique (à gauche) et évènements qui entraînent le développement de la BIE chez l'athlète (à droite)



Adapté d'Anderson *et coll.*⁵⁶⁶

8.2 L'hyperréactivité bronchique

8.2.1 Prévalence

La prévalence d'HRB est environ deux fois plus élevée (13 à 78 %) chez les athlètes que celle de la population générale (4 à 35 %). Les plus fortes prévalences sont observées dans les sports d'endurance, particulièrement chez les skieurs de fond (14 à 75 %)^{587;591;623} et les nageurs (47 à 78 %).⁶⁴⁶⁻⁶⁴⁸ Langdeau *et coll.*⁶⁴⁹ ont rapporté que près de la moitié de l'équipe olympique canadienne (Nagano, 1998) avait une HRB à la métacholine, comparativement à 18 % des sujets témoins.

On retrouve habituellement une corrélation, quoique variable, entre l'HRB et les symptômes d'asthme, mais cette relation n'est pas toujours retrouvée chez les athlètes. Larsson *et coll.*⁵⁸⁷ ont

rapporté, chez des skieurs de fond, que 54,8 % avaient une HRB et des symptômes d'asthme; 2 sujets avaient de l'HRB sans avoir de symptômes et 17 avaient des symptômes, mais pas d'HRB. Une autre étude de Leuppi *et coll.*⁵⁹⁵ a démontré que 35 % des joueurs de hockey suisses avaient de l'HRB, mais que l'asthme était diagnostiqué chez seulement 19 % d'entre eux et la BIE chez 11 %. Par contre, dans l'étude de Sue-Chu *et coll.*⁵⁹¹, l'HRB et les symptômes semblent davantage concomitants; 14 % des skieurs de fond norvégiens avaient de l'HRB et 12 % avaient des symptômes d'asthme, ainsi que 43 % et 42 % respectivement des skieurs de fond suédois. Karjalainen *et coll.*⁶²³ ont aussi rapporté que 75 % des skieurs de fond avaient de l'HRB à la métacholine, mais que seulement 10 % d'entre eux avaient des symptômes suggérant un asthme.

La prévalence d'HRB semble encore plus augmentée chez les nageurs. Zwick *et coll.*⁶⁴⁶ ont observé une prévalence d'HRB de 78 % chez des nageurs de compétition, alors que Potts *et coll.*⁶⁴⁷ qui ont rapporté une prévalence d'HRB de 60 %. Récemment, Bougault *et coll.*⁶⁴⁸ ont rapporté que 69 % des nageurs élités avaient une HRB.

8.2.2 Mécanismes de développement de l'hyperréactivité bronchique

L'exsudation du plasma des vaisseaux vers la muqueuse bronchique sert à restaurer le liquide à la surface de l'épithélium à la suite de la déshydratation et à fournir des substances pour couvrir les cellules basales et réparer les dommages épithéliaux. Chez les athlètes d'hiver, l'exsudation plasmatique répétée pourrait exposer le muscle lisse bronchique à des substances qui ont un potentiel de régulation de sa croissance et qui pourrait altérer ses propriétés contractiles.⁵⁶⁶

8.2.2.1 Inflammation et remodelage bronchiques chez l'athlète

On attribue les symptômes d'asthme à la réduction des débits expiratoires et l'HRB à l'effet d'une inflammation bronchique, principalement de type éosinophilique, sur des bronches remodelées. Par contre, chez les athlètes, on retrouve plutôt une inflammation mixte, c'est-à-dire éosinophilique et neutrophilique, ou parfois une absence de cellules inflammatoires. Ce type d'inflammation a été observé chez les joueurs de hockey, les nageurs et les skieurs de fond.^{596;623;633} Chez les athlètes pratiquant un sport d'hiver, des agrégats de lymphocytes ont aussi été observés dans les biopsies bronchiques des skieurs de fond.^{623;625;650;651} L'augmentation de ces

cellules dans les bronches des ces athlètes sains suggère que l'exsudation plasmatique permet aux cellules de la circulation de pénétrer dans la lumière bronchique.

Une éosinophilie de l'expectoration induite a été rapportée chez 10 % des joueurs de hockey⁵⁹⁶ et chez 20 % des nageurs.^{601;633} Chez les nageurs qui expérimentent des symptômes d'asthme à l'effort, l'éosinophilie semble plus marquée que chez les nageurs asymptomatiques (moyenne de 7,6 % vs 0,7 %).⁶³³ Helenius *et coll.*⁶⁰¹ ont suivi ces nageurs sur 5 ans et ont observé que l'éosinophilie bronchique était passée de 6 % lors de la visite initiale à 38 % après 5 ans, chez ceux qui avaient poursuivi leur carrière sportive, alors que chez les nageurs qui avaient pris leur retraite du sport de compétition, l'éosinophilie bronchique était passée de 18 % au début de l'étude à 8 % après 5 ans de suivi. Les mêmes auteurs ont également observé que les nageurs d'élite avaient des concentrations de peroxydase de l'éosinophile (EPO) et de lipocaline humaine du neutrophile (LNH) augmentées dans le surnageant, comparativement à des sujets non-athlètes, ce qui suggère que les éosinophiles et les neutrophiles sont davantage activés chez les nageurs.⁶³³ Les nageurs qui s'entraînent en piscine chlorée, quant à eux, démontrent parfois une éosinophilie et une neutrophilie dans l'expectoration induite, tandis que les nageurs qui s'entraînent à l'extérieur en eau-libre montrent seulement une neutrophilie.⁶³³ L'analyse des biopsies bronchiques chez des skieurs de fond a aussi démontré que le nombre d'éosinophiles activés, de lymphocytes T et de macrophages dans le tissu subépithélial était plus élevé chez les skieurs que chez des sujets sains non-athlètes.⁶²³

Il a été démontré que l'hyperventilation répétée pouvait entraîner des dommages épithéliaux avec un influx important d'éosinophiles et de neutrophiles et une augmentation des concentrations de peptides leucotriènes dans le LBA.⁶⁵² Les cellules épithéliales bronchiques exposées à un médium hyperosmolaire ou au processus de refroidissement-réchauffement sont capables de déclencher une cascade inflammatoire en augmentant le nombre de chimiokines tels que l'interleukine-8 (IL-8) et RANTES (Regulated on Activation Normal T Expressed and Selected).^{631;653} Malgré le fait que seulement quelques études soient disponibles, elles rapportent toutes une augmentation du nombre de cellules inflammatoires dans les biopsies bronchiques, le LBA et l'expectoration induite chez des athlètes d'endurance de différents sports en période de

repos. Par contre, l'augmentation du nombre de cellules inflammatoires dans les bronches des athlètes n'est pas toujours corrélée avec les symptômes à l'exercice et la réactivité bronchique.⁶²³

Les athlètes pratiquants des sports d'été^{589;600;633} ou d'hiver^{649;654} démontrent plus fréquemment des symptômes respiratoires à l'exercice, de même que de BIE et d'HRB. Le risque accru chez les athlètes de développer un asthme d'effort semble relié à l'hyperventilation répétée, lors de l'exercice, via l'exposition accrue aux allergènes et aux polluants pour ceux pratiquant des sports d'été et à l'air froid et sec chez ceux pratiquant des sports d'hiver.⁵³⁶ Chez les skieurs de fond, il a été démontré que ces derniers avaient un nombre total de cellules et de lymphocytes augmenté dans le LBA⁶⁵⁰, la présence d'agrégats de lymphocytes⁶⁵⁵ et de lymphocytes T, de macrophages, d'éosinophiles et de neutrophiles dans les biopsies bronchiques que des sujets non-athlètes.⁶²³

Une neutrophilie a aussi été démontrée chez les coureurs, mais sans éosinophilie de l'expectoration induite.⁶²⁵ Il semble d'ailleurs que le nombre de neutrophiles soit en corrélation avec le nombre d'heures d'entraînement.^{597;652} La neutrophilie observée chez les athlètes semble être plutôt le résultat de l'entraînement en endurance, tandis que l'éosinophilie semble être davantage reliée à l'exposition aux facteurs environnementaux comme le chlore ou l'air froid.⁶⁵²

Une étude récente de Bougault *et coll.*⁵⁹⁷ a démontré une faible présence ou une absence d'inflammation bronchique chez des nageurs d'élite et les athlètes pratiquant des sports d'hiver d'endurance. Seulement les athlètes avec une HRB, surtout les nageurs, démontraient une faible augmentation des éosinophiles dans l'expectoration induite. Les neutrophiles étaient, quant à eux, aux mêmes valeurs normales que les sujets témoins, probablement parce que les neutrophiles reviennent à des valeurs normales rapidement, moins de 12 heures après l'entraînement. Par contre, un nombre élevé de cellules épithéliales a été retrouvé dans l'expectoration induite des nageurs, suggérant d'importants dommages épithéliaux.

Une perte de l'intégrité de l'épithélium bronchique est observée chez le sujet asthmatique.⁵⁰⁹ Chez les athlètes, les dommages épithéliaux sont probablement dus au stress mécanique de l'hyperventilation et à la déshydratation de la muqueuse bronchique pendant l'entraînement.^{630;656;657} L'exposition au chlore et à l'air froid sont aussi probablement en cause.

Les dommages épithéliaux consécutifs à l'hyperventilation d'air froid ont été mis en évidence par une étude sur des chevaux.⁶⁵⁸ Il semble plausible que l'hyperventilation d'air froid soit responsable de l'HRB fréquemment observée chez les athlètes pratiquant un sport d'hiver par la libération de médiateurs et l'exsudation plasmatique secondaire à la déshydratation de la muqueuse bronchique.⁶³⁸ Les dérivés du chlore semblent aussi impliqués dans le développement de l'HRB chez les nageurs, comme l'a démontré une étude chez des enfants qui pratiquent la natation et chez qui des dommages épithéliaux transitoires ont été observés⁶⁵⁹, ainsi que chez des nageurs d'élite.⁵⁹⁷ De plus, une destruction et une desquamation importante de l'épithélium bronchique ont été observées lors d'accidents d'inhalation de chlore.⁶⁶⁰

On a démontré que l'épithélium bronchique module la réactivité du muscle lisse bronchique; son absence ou sa perte d'intégrité peut en effet entraîner une réponse anormale du tonus du muscle bronchique.⁶⁶¹ L'épithélium bronchique est la première ligne de défense qui protège les nerfs sensitifs et le muscle lisse contre les différents irritants inhalés. Lorsque l'épithélium est abîmé, les nerfs sont directement exposés aux irritants et ils relâchent des neuropeptides qui provoquent une bronchoconstriction.⁶⁶² Les dommages épithéliaux impliquent aussi la perte de la synthèse par l'épithélium bronchique de facteurs de relaxation comme les PGE₂, le facteur de relaxation endothéliale (EDRF) et le NO qui empêchent normalement la bronchoconstriction.⁶⁶¹

Seulement quelques études ont évalué les effets aigus de l'exercice sur l'inflammation bronchique. Chez des sujets sains non-athlètes qui font un effort physique de deux heures dans un environnement froid et sec, on observe une augmentation des macrophages et des lymphocytes dans LBA comparativement à un exercice intérieur.⁶⁵¹ Une neutrophilie importante (90 %) de l'expectoration induite est aussi observée à la suite d'un marathon, même en l'absence de symptômes respiratoires ou d'une diminution de la fonction pulmonaire.⁶⁵¹ L'entraînement en endurance cause une augmentation des cellules inflammatoires plasmatiques, surtout des neutrophiles et des médiateurs, principalement l'élastase neutrophilique et le facteur de nécrose tumoral alpha (TNF- α).⁶⁶³ Cette réponse inflammatoire se produit à la suite de la libération de cytokines pro et anti-inflammatoires, probablement reliés aux dommages subits par les muscles et le stress intense.⁶⁶⁴

8.3 Facteurs favorisant le développement de l'hyperréactivité bronchique et de la bronchoconstriction induite par l'exercice

Plusieurs facteurs sont en cause pour expliquer une prévalence d'HRB plus importante chez les athlètes que dans la population générale. De nombreux facteurs de risque de développement de l'HRB ou de la BIE semblent communs pour les différents types d'athlètes, mais des facteurs de risque spécifiques selon le sport pratiqué peuvent également être observés. Par exemple, l'inhalation d'air froid est un facteur dominant chez les skieurs de fond, tandis que les cyclistes sont exposés à la poussière et aux polluants émis par les véhicules. Les nageurs inhalent une très grande quantité de gaz dérivés du chlore (ex : chloramines) et les joueurs de hockey sont exposés à l'ozone (O₃) et au NO émis par les resurfaçuses au propane ou au diesel.

8.3.1 Entraînement

Le type d'entraînement modulera l'apparition des symptômes respiratoires, de l'HRB et de l'asthme chez les athlètes.^{599;600} L'asthme est plus fréquemment rencontré chez les athlètes qui pratiquent des sports d'endurance tels que le ski de fond, la natation et la course de longue distance. La prévalence d'asthme est de 14 à 55 % chez les skieurs de fond^{587;591}, de 13 à 44 % chez les nageurs^{597;600;601;633;649} et de 15 à 24 % chez les coureurs de fond.^{600;665} Les athlètes qui pratiquent des sports de force ou de puissance ont aussi un risque d'asthme augmenté, mais dans une plus faible proportion. Des prévalences de l'ordre de 15 à 19 % sont rapportées chez les joueurs de hockey⁵⁹⁴⁻⁵⁹⁶ et de 16 % chez ceux qui pratiquent l'athlétisme.^{599;600}

8.3.2 Atteintes des fonctions immunes

Un des facteurs communs à tous les athlètes, est l'augmentation de la vulnérabilité aux infections respiratoires. Les athlètes d'élite ont en effet un risque accru d'infection des voies respiratoires en comparaison avec des sujets qui s'entraînent de façon moins intense.⁶⁶⁶ Les infections des voies respiratoires sont le principal facteur associé aux exacerbations de l'asthme.^{667;668} Johnston *et coll.*⁶⁶⁹ ont montré que les exacerbations de l'asthme étaient le plus souvent reliées aux infections respiratoires par entérovirus ou rhinovirus. Par contre, des symptômes respiratoires persistants sont plus souvent associés à des infections bactériennes.⁶⁷⁰ Les infections des voies respiratoires sont souvent influencées par les conditions environnementales, les changements de saison et l'intensité de l'entraînement.^{671;672} On a suggéré que l'infection à la *Chlamydia pneumonia*

pourrait être en cause dans le développement initial de l'asthme.⁶⁷² La présence d'un plus grand nombre de marqueurs sériques de *Chlamydia pneumonia* a aussi été associée à la bronchite chronique et à l'asthme.⁶⁷³ L'infection à *Mycoplasma pneumonia* semble également avoir un impact sur l'incidence des symptômes de la BIE chez l'athlète.⁶⁷⁴

Nieman *et coll.*⁶³⁵ ont rapporté que 12,9 % des 1 300 coureurs au marathon de Los Angeles en 1987 avaient eu une infection respiratoire dans la semaine suivant la course, comparativement aux sujets contrôles où la prévalence n'était que de 2,2 %.

Cette immunosuppression qui survient entre trois et 72 heures à la suite d'un effort très intense est appelée *open window theory*. Pendant cette période, il existe une susceptibilité accrue pour les infections virales ou bactériennes qui peuvent être cliniques ou subcliniques.⁶⁷⁵ Plusieurs mécanismes de défense immuns sont affectés; les fonctions des cellules T⁶⁷⁶, l'activité phagocytaire et oxydative des macrophages et des neutrophiles⁶⁷⁷, ainsi que l'activité des cellules *natural killers* (NK)⁶⁷⁸ et la sécrétion de différentes hormones.⁶⁷⁹ À la suite d'un effort très intense, il se produit également une diminution de la réponse humorale immune, tel que démontré par la diminution du taux de sécrétion des immunoglobulines A (IgA), immunoglobuline dont le rôle est de protéger les muqueuses contre différents pathogènes.⁶⁸⁰ De plus, le temps de clairance mucociliaire est significativement augmenté plusieurs jours après un marathon en raison d'une altération de la fonction des cellules ciliées⁶⁸¹, probablement secondaire à une déshydratation de la muqueuse respiratoire rendant les cils moins efficaces.

Une étude faite chez des marathoniens a démontré que 26 % d'entre eux souffraient d'une infection respiratoire dans les deux semaines suivants une course. Il semble que le meilleur prédicteur du développement de ce type d'infection soit d'ailleurs un faible taux sérique d'IgA.⁶⁸² Sue-Chu *et coll.*⁶⁵⁵ ont retrouvé des agrégats de cellules lymphoïdes dans des biopsies bronchiques de skieurs de fond, probablement indicateur d'une réponse immune à des infections respiratoires répétées.⁶⁸³ Il est aussi à noter que l'entraînement pendant un épisode d'infection des voies respiratoires cause une augmentation de la réactivité bronchique qui peut durer jusqu'à plus de six semaines. Par conséquent, la suppression des fonctions immunes pourrait jouer un rôle dans le développement de l'HRB, particulièrement chez les athlètes d'endurance.⁶⁷²

8.3.3 L'air froid

Les dommages épithéliaux associés à l'hyperventilation d'air froid et sec sont un facteur de risque important pour le développement de l'HRB, particulièrement chez les skieurs de fond. Les animaux soumis à l'hyperventilation d'air froid, dont le chien, ont démontré une augmentation de la résistance des voies aériennes associée à une production augmentée de leucotriènes (LT) B₄ et C₄, ainsi qu'une augmentation des cellules inflammatoires incluant les éosinophiles et les neutrophiles dans le LBA.⁶⁸⁴ L'air sec induit un stress osmotique pour la muqueuse bronchique, par un phénomène de déshydratation, ce qui favorise sa desquamation.⁵⁶⁷ Les cellules épithéliales et les mastocytes ont un rôle important dans la production et la libération de médiateurs inflammatoires comme l'histamine, les leucotriènes et les prostaglandines en réponse au stress osmotique.⁶²² Des concentrations élevées de leucotriènes dans l'urine E₄ (LTE₄) ont été rapportées à la suite d'une BIE⁶⁸⁵ et d'une hyperventilation d'air sec.⁵⁵⁴ Les leucotriènes entretiennent la BIE, ce qui a été démontré par l'administration d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes qui a permis d'empêcher la BIE.⁶⁸⁶ La prostaglandine D₂ (PGD₂) est aussi un médiateur important. Elle a un rôle protecteur, elle est entre autres impliquée dans la période réfractaire qui suit un premier exercice.⁶⁸⁷

In vitro, le stress osmotique entraîne les cellules épithéliales à libérer de l'IL-8, un chemoattractant pour les neutrophiles et une augmentation des neutrophiles a été observée in vivo lors d'une BIE.⁶⁸⁸ En effet, c'est possiblement la perte de l'effet protecteur des prostaglandines qui explique la différence entre la réponse bronchique à l'exercice des asthmatiques et celle des sujets sains. Ces derniers libèrent des médiateurs comme la PGD₂ et les leucotriènes en réponse à la déshydratation. L'exercice intense⁶²² et l'inhalation de mannitol⁶⁸⁹ chez des sujets sains sont associés à une augmentation de l'excrétion urinaire des métabolites des PGD₂ et de LTC₄.

La prévalence d'HRB chez les skieurs de fond suédois est plus élevée que celle des skieurs de fond norvégiens (45 contre 15 %). La différence de climat peut probablement en être la cause. Les Suédois s'entraînent dans un climat sec et froid (-20°C), tandis que les Norvégiens profitent plutôt d'un climat côtier humide et moins froid (-5°C). Des biopsies bronchiques et des LBA chez ces skieurs ont révélé un remodelage bronchique, avec une augmentation de la déposition de tenascine et de collagène sous la membrane basale, autant chez les skieurs avec HRB que sans

HRB, indiquant que les changements structuraux sont le résultat de l'inhalation répétée d'air froid.⁶²³

Ce profil inflammatoire est différent de celui des sujets asthmatiques non-athlètes. À l'exception de quelques sujets atopiques, il n'y avait pas de preuve d'une activation éosinophilique chez ces skieurs. Une légère augmentation des neutrophiles, du TNF- α , de la myéloperoxidase, des mastocytes et des lymphocytes a été observée.⁶⁵⁰ Il est à noter qu'aucune différence dans le profil inflammatoire n'a été trouvée entre les skieurs avec HRB et sans HRB.

Sue-Chu *et coll.*⁶⁹⁰ ont évalué les effets d'un traitement de trois mois de corticostéroïdes inhalés (budésonide) chez des skieurs de fond avec des symptômes d'asthme et de l'HRB. Ces auteurs ont observé seulement une légère amélioration du VEMS dans le groupe avec traitement, mais aucun changement n'a été observé pour ce qui est de la réactivité bronchique, du remodelage ou de l'inflammation bronchique. Des améliorations significatives ont été plutôt observées dans le groupe avec placebo lorsque les skieurs étaient en période où l'entraînement était de plus faible intensité, suggérant que le stress osmotique plutôt que l'inflammation est à l'origine des symptômes. Heir *et coll.*⁶⁷¹ ont aussi rapporté des observations semblables chez des skieurs de fond, ainsi qu'Helenius *et coll.*⁶⁰¹ qui ont observé chez des nageurs une récupération spontanée lorsque ceux-ci réduisaient leur exposition en cessant le sport de compétition.

Il semble donc que l'asthme observé chez les athlètes diffère en plusieurs points de l'asthme des sujets non-athlètes. Une stimulation des nerfs sensitifs en réponse à l'augmentation de l'osmolarité pourrait également expliquer les symptômes en l'absence d'obstruction bronchique.^{691;692}

Chez les athlètes d'hiver, la déshydratation chronique entraîne une exposition à différentes substances circulantes qui ont le potentiel d'occasionner un remodelage bronchique et d'augmenter la contractilité du muscle lisse bronchique conduisant à l'HRB.⁵⁶⁶ Contrairement aux athlètes d'été, la réponse inflammatoire est plutôt caractérisée par une augmentation de lymphocytes, des mastocytes et des neutrophiles, tandis que les éosinophiles semblent être retrouvés chez ceux qui sont atopiques.

8.3.4 Les allergènes

Depuis les dernières années, les allergies sont en augmentation dans la population générale. Il semble que les athlètes soient davantage allergiques et que les symptômes d'allergie nuisent à leurs performances athlétiques.^{600;693} De plus, l'atopie est un facteur de risque important du développement de l'asthme, risque qui augmente lorsqu'il est combiné avec certains types d'entraînement; par exemple, le risque d'asthme augmente de 25 fois chez les athlètes pratiquant des sports de force-vitesse, de 42 fois chez les coureurs de longues distances et de 97 fois chez les nageurs.⁶⁰⁰ Il a aussi été démontré que la rhinite augmente de façon très importante le risque de développer un asthme dans le futur. À cet effet, les nageurs semblent être les athlètes chez qui l'on retrouve la plus grande prévalence d'allergie.^{600;694} Avec une réponse positive au test cutané d'allergie, le risque d'une BIE est de 3,1 fois plus élevé et avec cinq réponses positives ou plus, le risque est de 4,7 fois plus élevé que chez les sujets non atopiques.⁶⁰⁰

L'hyperventilation qui survient à l'exercice, surtout pendant la période estivale, augmente l'exposition des bronches à certains types d'allergènes et augmente le risque d'être sensibilisé aux allergènes respiratoires. Au repos, les allergènes supérieurs à 10 µm sont habituellement filtrés par le nez. À l'effort, on observe un transfert de la respiration nasale vers une respiration buccale, ce qui fait qu'une plus grande quantité d'allergènes va pénétrer dans les bronches.

8.3.5 L'exposition aux dérivés du chlore en piscine

Les sports aquatiques sont souvent proposés aux sujets asthmatiques en raison de l'environnement chaud (24-30°C) et humide (60-70 %) des piscines intérieures qui atténue ou empêche les symptômes d'asthme. Toutefois, une augmentation de la réactivité bronchique a été observée chez des nageurs sains et asthmatiques et chez des nageurs de compétition comparativement à d'autres athlètes ou à une population qui ne pratique pas de sports aquatiques.⁶⁴⁷

Plusieurs études ont rapporté des prévalences élevées d'HRB à la métacholine ou à l'histamine chez les nageurs.^{590;646;647} Malgré le fait que 60 % des nageurs de l'équipe olympique canadienne avaient une CP₂₀ < 8 mg/ml, seulement 20 % d'entre eux rapportaient des symptômes.^{649;695}

Le chlore utilisé pour la stérilisation des piscines et de ces installations peut être irritant pour les muqueuses des yeux, de la peau et des poumons. Des effets néfastes des accidents avec des concentrations de chlore très élevées ont été rapportés chez l'humain.⁶⁹⁶⁻⁶⁹⁸ Les chloramines sont formées lorsque le chlore, réagit avec les matières organiques qui se retrouvent dans l'eau (cheveux, peau, urine). L'exposition chronique aux chloramines contribuerait au développement de l'HRB chez les nageurs. Même si la concentration de chloramines dans l'air n'est pas très élevée, l'hyperventilation lors de l'exercice associée au volume élevé d'entraînement se traduit par l'inhalation d'une quantité très importante de chloramines pour les nageurs.⁶⁹⁸

Les chloramines peuvent aussi affecter les nageurs non-athlètes, et une réduction de cellules de Clara (CC16) dans le plasma a été rapportée par Thickett *et coll.*⁶⁹⁷ chez des nageurs et des surveillants de piscine. Les CC16 sont des pneumoprotéines importantes dans la défense de la muqueuse bronchique. Les CC16 ont été associées à l'HRB chez les enfants⁶⁹⁹ et une réduction de ces CC16 a également été associée à l'inflammation bronchique allergique chez des asthmatiques.⁷⁰⁰ En effet, Lagerkvist *et coll.*⁷⁰¹ ont démontré que les enfants qui fréquentaient les piscines intérieures avaient des taux sériques plus faibles de CC16 que les enfants qui fréquentaient des piscines extérieures. De plus, lorsque les enfants qui fréquentaient principalement les piscines intérieures étaient à l'extérieur et exposés à l'ozone, des taux encore plus faibles de CC16 étaient observés. La signification clinique et pronostique de ce type d'anomalies sur le développement de l'asthme chez ces enfants reste actuellement un sujet de débat.

L'apparition soudaine d'une obstruction bronchique réversible chez de jeunes nageurs⁷⁰², la prévalence élevée d'atopie⁶⁴⁶ et d'HRB à la métacholine⁶⁹⁴, l'augmentation de la perméabilité de l'épithélium bronchique^{659;701} et les changements dans le statut antioxydant des bronches suggèrent que l'exposition chronique au chlore et à ses dérivés est une cause importante des problèmes respiratoires des nageurs.

8.3.6 Le tabagisme

Il est bien connu que le tabagisme des parents est associé à une détérioration de la fonction pulmonaire et à une augmentation l'incidence des sillements respiratoires chez l'enfant.⁷⁰³ Il

augmente la réactivité bronchique⁷⁰⁴, la fréquence des infections respiratoires⁷⁰⁵ et il peut causer une BIE.⁷⁰⁶ La cigarette augmente de 10 % le métabolisme de base et inverse la relation entre les niveaux de carboxyhémoglobine (COHb) et la capacité à atteindre la VO_{2max} , ce qui influence la capacité de travail, mais aussi la capacité de récupération.

Le cannabis a été banni dès 1986 par l'Agence mondiale antidopage (AMA). Le tétrahydrocannabinol (THC), un composant du cannabis, a des effets bronchodilatateurs.⁷⁰⁷ Cela a conduit certains à penser qu'il pouvait avoir des bénéfices thérapeutiques contre l'asthme. Par contre, les gaz néfastes, l'irritation bronchique et les risques de cancer que son utilisation engendre annule ses effets bénéfiques possibles.⁷⁰⁸ La consommation de cannabis entraîne aussi une augmentation de la fixation de la COHb cinq fois plus que la cigarette et une suppression des fonctions immunes⁷⁰⁹, ainsi que des effets psychologiques et comportementaux non négligeables.^{710;711}

8.3.7 La pollution atmosphérique

Un grand nombre de composés chimiques présents dans l'air ambiant peuvent affecter le système respiratoire et la performance athlétique.⁷¹² Plusieurs de ces composés peuvent occasionner une réponse inflammatoire bronchique chez les athlètes asthmatiques. Plusieurs facteurs peuvent y contribuer, dont la concentration de la substance, la température et l'humidité ambiante, le niveau de ventilation de l'athlète et l'état de ses bronches. On a observé une augmentation des symptômes respiratoires d'environ 3 % pour chaque augmentation de 0,7 % de particules très fines dont le diamètre est inférieur à $1\mu\text{m}$ (PM_1).⁷¹³

Les cyclistes sont probablement les athlètes les plus exposés aux allergènes et à la pollution. De ce fait, c'est le groupe d'athlètes chez qui on a enregistré la plus grande utilisation de médication contre l'asthme (50 %) au sein de l'équipe américaine lors des Jeux Olympiques de 1996.⁵⁹³ La poussière et les émissions des véhicules, particulièrement ceux au diesel, sont deux facteurs importants qui contribuent au développement de l'inflammation bronchique. L'utilisation des combustibles fossiles produit un grand nombre de substances toxiques telles que le monoxyde de carbone (CO), le dioxyde d'azote (NO_2), le benzène (C_6H_6) et le dioxyde de soufre (SO_2).^{714;715} L'exposition de sujets sains aux particules émises lors de la combustion du diesel à des

concentrations rencontrées dans la vie quotidienne a démontré une augmentation de la résistance des voies aériennes et du nombre de cellules inflammatoires bronchiques, principalement des lymphocytes et des neutrophiles. Nordenhall *et coll.*⁷¹⁶ ont aussi montré une augmentation de la réactivité bronchique à la métacholine et une augmentation d'IL-6 dans l'expectoration induite à la suite d'une exposition aux particules émises lors de la combustion du diesel. De plus, les particules émises lors de la combustion du diesel peuvent interagir avec les allergènes et augmenter la réponse allergénique. Les niveaux d'IgE sont 50 fois plus élevés chez les sujets allergiques qui ont eu une provocation allergénique combinée avec les particules émises lors de la combustion du diesel que chez ceux qui ont eu les allergènes seuls. Cela s'explique probablement par le fait que les particules émises lors de la combustion du diesel peuvent augmenter la réponse allergénique par la voie de cellules Th2, possiblement par la stimulation directe des mastocytes et des basophiles dans les bronches.^{717;718} Les enfants qui ont une HRB et une concentration IgE élevée sont d'ailleurs plus sensibles à la pollution.⁷¹⁹

8.3.7.1 Ozone

L'ozone (O₃) est principalement produit par la réaction des hydrocarbures et des oxydes d'azote produit par les gaz d'échappement des véhicules, avec l'oxygène de l'air et la lumière solaire (rayons ultraviolets). L'O₃ peut être très néfaste en raison de son pouvoir oxydatif. C'est le gaz le plus oxydant que l'on retrouve dans l'air ambiant et le principal composé du smog. L'exposition à l'O₃ provoque une irritation du nez et de la gorge, une tachypnée superficielle et une altération de la fonction respiratoire lors d'un effort de faible intensité.⁷²⁰ Une adaptation à l'O₃ peut survenir; après deux jours d'exposition, les symptômes et la fonction respiratoire se stabilisent⁷²¹, mais cette adaptation disparaît après une semaine sans exposition ou si la concentration d'O₃ augmente.⁷²² L'O₃ peut affecter le tissu pulmonaire, par contre les échanges gazeux, le transport et la diffusion de l'O₂ et du CO₂ ne sont pas altérés.⁷²³

La réponse inflammatoire et les changements de la fonction respiratoire varient d'un individu à l'autre, mais elle est similaire entre les sujets sains et asthmatiques. Lorsque les athlètes sont exposés à des concentrations élevées de polluants, ils sont davantage à risque concernant les problèmes mentionnés précédemment, en raison de l'hyperventilation à l'exercice qui implique

l'absence de la fonction de filtration du nez, et qui augmente, par le fait même, la quantité de substances toxiques qui pénètrent dans les bronches.

Chez le sujet sain, la réactivité bronchique augmente après cinq heures d'exercice à une exposition de 0,08 ppm d'O₃.⁷²⁴ L'O₃ augmente aussi la réponse aux allergènes.⁷²⁵ Dans les villes avec une concentration élevée d'O₃, le risque de développer un asthme chez l'enfant qui pratique trois sports extérieurs ou plus est 3,3 fois plus élevé que chez un enfant qui ne pratique pas de sport extérieur.⁷²⁶ L'association d'une quantité importante d'O₃ absorbée avec l'exercice et de l'exposition aux allergènes est un des mécanismes possibles qui est évoqué pour expliquer le développement de l'asthme.⁷²⁶

L'O₃ provoque une vasoconstriction qui peut être réduite par l'administration d'atropine⁷²⁷ et d'inhibiteur de la cyclooxygénase⁷²⁸, mais l'efficacité des agonistes β sur ce phénomène est encore à préciser.⁷²⁹

8.3.7.2 Dioxyde de soufre

Le dioxyde de soufre (SO₂) est un produit qui provient principalement de la combustion du charbon, de l'huile, du papier et du vernis. Il est facilement absorbé par les sécrétions bronchiques, entraînant un processus inflammatoire qui a pour conséquence une détérioration de la fonction pulmonaire et une augmentation de la réactivité bronchique.⁷³⁰ L'exercice augmente l'effet du SO₂.⁷³¹ Les effets physiologiques sont inhibés par les agonistes β et l'atropine.⁷³²

8.3.7.3 Dioxyde d'azote

Le dioxyde d'azote (NO₂) est formé par la combustion de l'huile et de ses dérivés utilisés par les automobiles. Dans les villes, les concentrations les plus élevées de NO₂ sont observées le matin et en fin d'après-midi, soit lors des périodes plus intenses de circulation automobile. On retrouve le NO₂ aussi dans les zones réservées aux fumeurs et dans les endroits où l'on retrouve des poêles au gaz. Comme l'O₃, le NO₂ est oxydatif et entraîne une réponse inflammatoire.⁷³³ Chez le sujet asthmatique, l'exposition au NO₂ augmente la réactivité bronchique à l'air froid et à l'exercice⁷³⁴, mais sans affecter la réactivité à la métacholine.⁷³⁵

La prévalence élevée d'asthme chez les athlètes qui pratiquent le patinage artistique et chez les joueurs de hockey pourrait être due au NO₂ produit par les resurfaçuses au gaz.⁷³⁶

Effectivement, une prévalence augmentée d'asthme a également été rapportée chez les joueurs de hockey^{595;596} et chez les athlètes qui pratiquent le patinage artistique.^{593;594;695;737} Levy *et coll.*⁷³⁸ ont mesuré les niveaux de NO₂ dans différents arénas et ont trouvé une concentration moyenne quotidienne entre 37-206 parties par billion (ppb). Une exposition de 4 ppb de NO₂ pendant 20 minutes cause une inflammation bronchique.⁷³³ Par conséquent, s'entraîner à une ventilation élevée plusieurs heures par jour, avec des concentrations de NO₂ supérieures à 4 ppb, entraîne une exposition massive. Rundell *et coll.*⁷³⁹ ont rapporté un déclin du VEMS plus rapide que ce qui est normal par rapport à l'âge chez de jeunes joueuses de hockey qui s'entraînaient dans un aréna où la resurfaçuse fonctionnait au diesel.

Lumme *et coll.*⁵⁹⁶ ont observé, chez un groupe de 88 hockeyeurs, une prévalence d'HRB à l'histamine de 24 % et 58 % d'atopie. Une inflammation éosinophilique et neutrophilique a été démontrée chez les athlètes qui s'entraînent en aréna et associée à l'exposition à l'air froid et aux polluants, particulièrement au NO₂ pendant l'entraînement.

9. DIAGNOSTIC DE LA BRONCHOCONSTRICTION INDUITE PAR L'EXERCICE ET ÉVALUATION DE LA RÉACTIVITÉ BRONCHIQUE CHEZ L'ATHLÈTE

Malheureusement, les diagnostics d'asthme et de BIE chez les athlètes sont trop souvent basés uniquement sur la présence de symptômes respiratoires et d'allergies. La majorité des athlètes ont des volumes et des débits pulmonaires normaux et ne démontrent pas d'amélioration significative des débits expiratoires après la prise d'un bronchodilatateur. Cette approche basée sur les symptômes a été associée à une augmentation du pourcentage d'athlètes qui utilisaient des bronchodilatateurs avant l'entraînement et les compétitions.⁷³⁷

L'utilisation quotidienne d'une médication telle que les agonistes β_2 pour prévenir la BIE n'est pas idéale⁷⁴⁰⁻⁷⁴² et des approches alternatives sont souhaitables.^{740;743} Effectivement, l'effet protecteur des bronchodilatateurs agonistes β_2 est diminué avec leur usage régulier. Une réduction de l'effet protecteur contre le BIE a été observé après aussi peu qu'une semaine de

traitement régulier avec des agonistes β_2 de courte et de longue durée d'action.^{357;744-748} On a aussi démontré que le traitement régulier avec des agonistes β_2 augmente la sévérité de la BIE.^{746;749} Une étude a démontré que la chute du VEMS induit par l'exercice était presque 2 fois plus importante à la suite d'une semaine de traitement avec le salbutamol comparativement au placebo.⁷⁴⁹ De plus, il semble que la réponse aux agonistes β_2 à la suite d'une BIE est également diminuée chez les sujets traités avec cette médication.^{749;750} Ceci signifie que l'effet des agonistes β_2 de soulager la BIE sera diminué chez les athlètes qui utilisent cette médication régulièrement.

Une augmentation de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés a été observée aux Jeux Olympiques. En 1984, aux Jeux de Los Angeles, 1,7 % des athlètes avaient demandé une autorisation d'usage thérapeutique pour ce type de médicament; 3,6 % aux Jeux d'Atlanta en 1996; 5,6 % aux Jeux de Nagano en 1998 et 5,7 % aux Jeux de Sydney en 2000. La plus grande utilisation des agonistes β_2 inhalés était rencontrée dans les sports d'endurance; 17,9 % des skieurs de fond à Nagano et 17 % des cyclistes et 24 % des triathlètes aux Jeux de Sydney. La commission médicale du comité international olympique (CM-CIO) a donc recommandé, en 2001, l'obligation pour les athlètes de documenter leur asthme ou leur BIE par des tests objectifs appropriés.⁷³⁷

Aux Jeux d'hiver de Salt Lake City 2002, les athlètes qui désiraient utiliser les agonistes β_2 inhalés devaient démontrer soit une réversibilité aux bronchodilatateurs, soit une BIE à la suite d'un exercice sur le terrain, avec des mesures de VEMS pré et post exercice à cinq minutes d'intervalle et jusqu'à 30 minutes post exercice. L'exercice sur le terrain avait été recommandé à Salt Lake City, car il semblait plus efficace et plus sensible pour identifier la BIE chez les athlètes d'hiver, comparativement au test d'effort en laboratoire où la température et l'humidité sont contrôlées.^{592;594;751} Exécuter un exercice habituel dans les conditions environnementales auxquelles l'athlète est habituellement exposé semblait la meilleure façon de reproduire ses symptômes et/ou son obstruction bronchique. Vingt-cinq pour cent des demandes d'autorisation aux Jeux d'hiver de Salt Lake City ont été justifiées par un test d'effort. 5,2 % des athlètes ont demandé une demande d'autorisation Salt Lake City en 2002.⁷⁵²

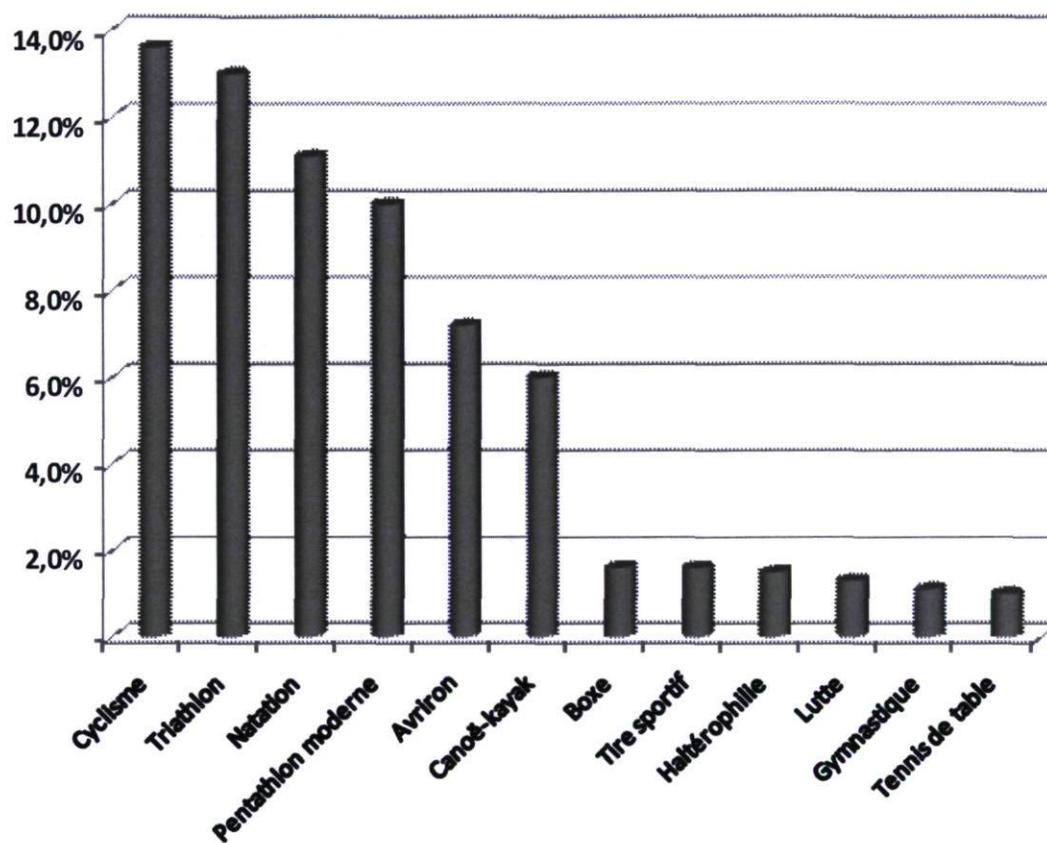
Aux Jeux d'Athènes, en 2004, 16 % des demandes d'autorisation ont été faites avec un test d'effort; 24 % des demandes avec le test d'HVE et 5,6 % avec une provocation par salin

hypertonique.⁷⁵³ 4,2 % des athlètes ont demandé une demande d'autorisation aux Jeux d'Athènes en 2004.⁷⁵²

Des études ont démontré clairement que les symptômes respiratoires ne prédisent pas automatiquement la présence d'HRB.^{605;654} De plus, plusieurs athlètes asymptomatiques peuvent avoir une BIE significative et pourraient probablement bénéficier d'une médication pour le traitement de l'asthme.^{754;755} Pour ces raisons, les tests objectifs sont considérés essentiels au diagnostic de l'asthme et de la BIE chez l'athlète.

Figure 15

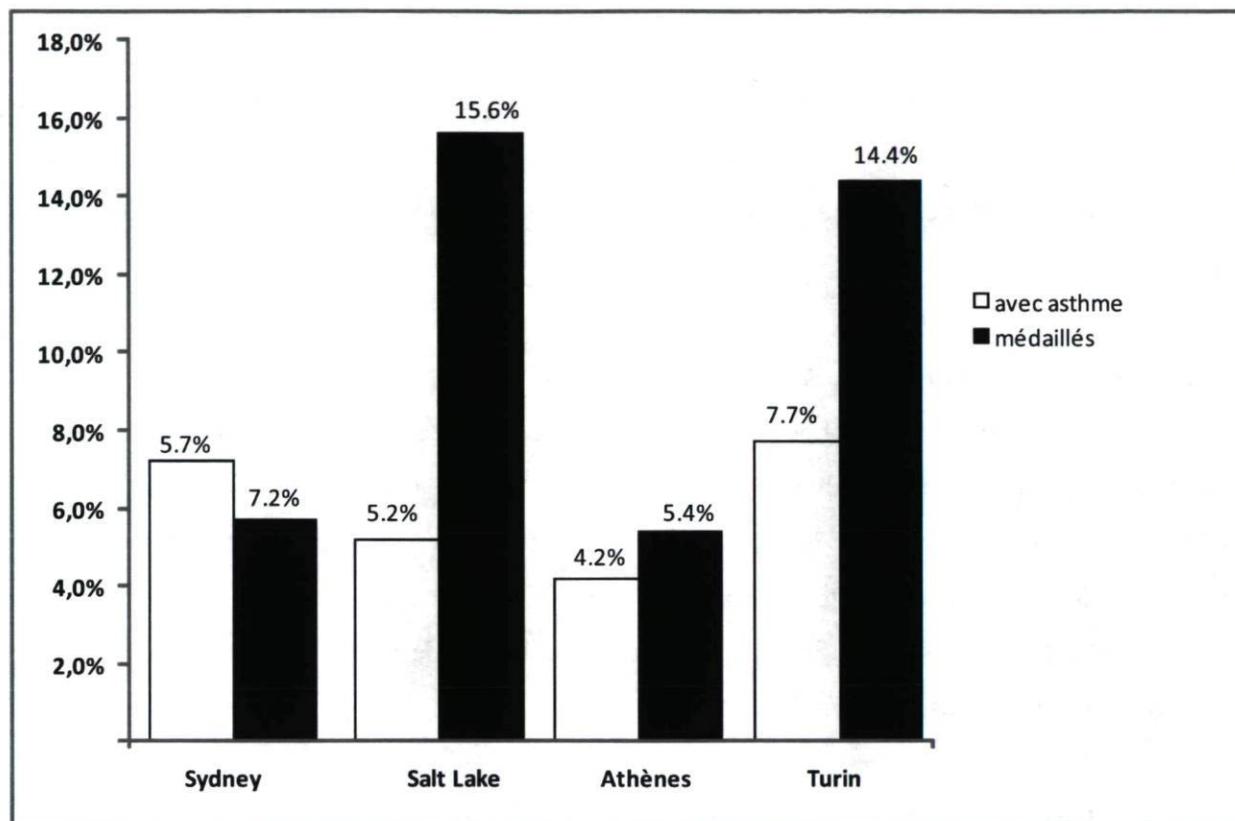
Athlètes d'endurance vs. athlètes de force-vitesse aux Jeux olympiques entre 1996 et 2004, pourcentage moyens des athlètes qui ont fait une d'autorisation d'usage thérapeutique (AUT) pour des β_2 -agonistes



Adapté de Fitch *et coll.*⁷⁵⁶

Figure 16

Pourcentage d'athlètes qui ont soumis une AUT (Sydney) ou qui ont une AUT approuvée (Salt Lake City, Athènes, Turin) pour l'utilisation de β_2 -agonistes et le pourcentage d'athlètes qui ont gagné une médaille parmi les athlètes des Jeux olympiques entre 2000 et 2006.



Adapté de Fitch *et coll.*⁷⁵⁶

9.1 Tests diagnostiques

Les tests de provocation bronchique directs incluent des agents pharmacologiques tels que la métacholine ou l'histamine, tandis que les tests de provocation bronchique indirecte incluent l'exercice, l'HVE, le mannitol, le salin hypertonique et l'adénosine monophosphate (AMP). La réponse à ces différents stimuli directs et indirects varie beaucoup d'une personne à l'autre. Quoiqu'il existe une corrélation entre ces divers tests, elle est souvent faible.^{757;758} Par contre, la réponse à la métacholine et à l'histamine est similaire, probablement parce que la réponse à ces agents est médiée via les récepteurs des muscles lisses bronchiques, tandis que la réponse des stimuli indirects dépend de la présence des cellules inflammatoires et de leurs médiateurs, en plus de la réactivité du muscle lisse bronchique. La période réfractaire est une caractéristique

commune des stimuli indirects. Cette période qui suit la provocation initiale fait en sorte que la réponse bronchique est diminuée à la suite d'une 2^{ème} provocation consécutive. Cette période réfractaire, ou tachyphylaxie, se produit chez environ 50 % des sujets et dure de deux à trois heures.⁵⁵²

9.1.1 La spirométrie

Les athlètes ont souvent des volumes et des débits normaux ou supra-normaux, ce qui n'exclut pas la possibilité d'un asthme. Le VEMS et ses changements en fonction de divers stimulus constituent la mesure de base la plus fréquemment utilisée pour évaluer le calibre des voies aériennes.⁷⁵⁹

9.1.2 Réversibilité aux bronchodilatateurs

Le test de réversibilité aux bronchodilatateurs est sans doute le test le plus simple pour démontrer une obstruction bronchique variable. Par contre, étant donné que la majorité des athlètes ont un VEMS de base supérieur à 100 % de la prédite et que la réversibilité est faible, il est souvent nécessaire de faire d'autres tests pour prouver le diagnostic d'asthme. À la suite de l'administration d'agonistes β_2 inhalés, une réversibilité supérieure ou égale à 12 % sera considérée comme un test positif.^{760;761}

9.1.3 Tests de provocation bronchique directe

Les provocations bronchiques directes agissent directement sur les récepteurs cholinergiques pour causer la contraction du muscle lisse bronchique.

9.1.3.1 Agents pharmacologiques

9.1.3.1.1 Métacholine

Les provocations bronchiques avec agents pharmacologiques pour évaluer l'HRB chez les sujets suspectés d'asthme, sont utilisées depuis plusieurs années.⁷⁶² La métacholine (provocholine) est l'agent pharmacologique le plus utilisé. Il a été démontré que, même chez des sujets sains, la métacholine peut causer une bronchoconstriction à partir d'une certaine dose⁷⁶³, d'où l'importance de définir à quelle dose une réponse positive différenciera les sujets asthmatiques des sujets sains. Chez les sujets sains, la réponse aux agents pharmacologiques peut survenir à la

suite d'une infections des voies respiratoires (asthme infectieux) ou lorsque la manœuvre du VEMS n'est pas précédée d'une inspiration forcée, ce qui n'est pas le cas chez l'asthmatique.^{764;765}

Pour ce test, la réactivité bronchique s'exprime en fonction de la concentration nécessaire pour produire une chute de 20 % du VEMS de base (CP₂₀). Selon, la valeur de la CP₂₀ la réactivité bronchique, tel que suggéré par l'American Thoracic Society (ATS), est considérée normale > 16 mg/ml, «limite» entre 4 et 16 mg/ml, légère entre 1 et 4 mg/ml, modérée entre 0,25 et 1 mg/ml et sévère < 0,25 mg/ml.⁷⁶⁶ La réactivité bronchique telle qu'évaluée par le test à la métacholine peut aussi s'exprimer en PD₂₀ (AHR : PD₂₀ < 1,000 µg).

Les critères pour l'HRB à la métacholine aux Jeux de Salt Lake City étaient une PD₂₀ inférieure ou égale à 200 µg ou une CP₂₀ inférieure ou égale 2 mg/ml pour les athlètes qui ne prenaient pas de corticostéroïdes inhalés et une PD₂₀ inférieure ou égale à 1,320 µg ou une CP₂₀ inférieure ou égale à 13,2 mg/ml pour les athlètes sous corticostéroïdes inhalés. Seulement 14 demandes d'application ont été soumises aux Jeux de Salt Lake City et un grand nombre de demandes ont été refusées. Aux Jeux d'Athènes, 31 % des demandes ont été faites avec le test à la métacholine.

Aux derniers Jeux de Vancouver, les critères pour l'HRB à la métacholine était une CP₂₀ inférieure ou égale à 4 mg/ml, pour les athlètes qui n'étaient pas traités avec des corticostéroïdes et une CP₂₀ inférieure ou égale à 16 mg/ml pour les athlètes sous corticostéroïdes inhalés depuis au moins 3 mois.⁷⁵⁶

Les stimuli directs ont l'avantage d'identifier les sujets asthmatiques même en l'absence d'inflammation.⁷⁶⁷ Donc, une réponse positive à la métacholine peut possiblement permettre d'identifier un sujet asthmatique qui n'a pas de BIE en raison du peu d'inflammation au moment du test, mais qui pourrait éventuellement développer des symptômes à l'effort à la suite d'une exposition à un allergène ou à la suite d'une infection virale.

Holzer *et coll.*⁶⁰⁶ a démontré que de 25 athlètes d'été qui étaient positifs à l'HVE, seulement neufs ont eu une chute de 20 % du VEMS à la métacholine à une moyenne de CP₂₀ d'environ

18mg/ml.⁶⁰⁵ En ce qui concerne les 25 athlètes qui étaient négatifs à l'HVE, aucun n'a été positif à la métacholine. Les agents pharmacologiques semblent donc avoir une faible sensibilité pour identifier les athlètes positifs à l'HVE.^{609;610} Ces observations paradoxales sur l'HRB pourraient être expliquées par le plus grand potentiel bronchoconstricteur des médiateurs impliqués dans la BIE, comparativement à la métacholine qui agit directement sur le muscle lisse bronchique. Il semble donc préférable de faire des provocations bronchiques indirectes chez les athlètes.

9.1.4 Tests de provocation bronchique indirecte

Certaines provocations bronchiques indirectes induisent un stimulus hyperosmolaire qui entraîne la libération de médiateurs par les cellules inflammatoires (mastocytes et éosinophiles) situés à la surface de la muqueuse bronchique. Ces médiateurs incluent les PGD₂, LTE₄ et l'histamine qui agissent sur les récepteurs du muscle lisse bronchique pour entraîner sa contraction.

9.1.4.1 Épreuve d'effort sur le terrain ou en laboratoire

Une réponse positive à l'épreuve d'effort est définie comme une chute post exercice du VEMS supérieure ou égale à 10 %.⁷⁶⁸ Cette valeur est justifiée par le coefficient de variation de 6 % pour des manœuvres répétées du VEMS.⁷⁶⁶ Le fait que cette chute doive être obtenue plus d'une fois est basé sur la possibilité que la fatigue des muscles respiratoires pourrait réduire l'effort maximal nécessaire au VEMS à la suite de l'exercice. Il est à noter que la fatigue des muscles respiratoires survient uniquement chez les athlètes qui pratiquent des sports d'endurance.⁷⁶⁹

Par contre, plusieurs auteurs ont suggéré que la valeur de chute du VEMS requise pour démontrer un BIE, pourrait être inférieure à 10 %. Helenius *et coll.*⁵⁸⁹ ont suggéré qu'une chute de 6,5 % représentait une valeur anormale chez 19 coureurs non atopiques. Rundell *et coll.*⁶⁵⁴ ont proposé une valeur similaire de 7 % basée sur 48 athlètes d'hiver asymptomatiques ou sans BIE.

La valeur de 10 % est probablement justifiée sur la base qu'une chute du VEMS supérieure ou égale à 10 % représentant un facteur potentiellement limitant pour la performance physique. Une diminution de ≥ 10 % du VEMS est souvent, mais pas toujours, associée à une diminution d'environ 26 % du débit moyen entre 25 et 75% de la CVF (DEMM₂₅₋₇₅).⁷⁷⁰ Par contre, le DEMM₂₅₋₇₅ n'est pas utilisé pour quantifier la BIE, car ce n'est pas un indice sensible chez les

athlètes, car il est très variable.⁷⁵⁴ Cependant, une diminution du débit expiratoire médian (DEM₅₀) peut, théoriquement, être associée à une diminution de la performance avec limitation du volume courant, particulièrement si le volume de réserve expiratoire est inchangé.

Une chute de 12 % du VEMS pourrait être proposée en raison du fait qu'elle représente environ deux fois le coefficient de variation de mesure du VEMS (6 %). Une valeur de 13 % a aussi été suggérée pour définir le BIE chez les enfants.⁷⁷¹ Une chute du VEMS de 12 % n'est pas acceptable chez l'athlète d'élite^{589;654} et pourrait empêcher un athlète avec une réponse limite d'être autorisé à utiliser des agonistes β_2 inhalés.

Malgré le fait que le test d'effort sur le terrain fut reconnu comme le test par excellence pour identifier une BIE, il peut être difficile à réaliser en raison de contraintes logistiques et environnementales. Pour les athlètes ayant un histoire d'asthme, il est possible de faire un test d'effort intense de huit minutes.^{768;772-774} Par contre, la sensibilité du test d'effort en laboratoire, pour identifier l'HRB, n'est que de 65 %.⁷⁷² Chez les athlètes, la sensibilité du test d'effort en laboratoire, pour identifier un BIE qui survient sur le terrain, est à peine de 25 %.⁷⁵¹

9.1.4.2 L'hyperventilation isocapnique

Le meilleur test (*gold standard*) pour identifier une BIE, est le test d'HVE.⁷⁷⁵⁻⁷⁷⁹ Brièvement, les sujets doivent ventiler un air contenant 5 % de CO₂ pendant six minutes. La ventilation-cible pendant les six minutes est de 30 fois le VEMS de base, ce qui représente environ 85 % de la ventilation maximale volontaire maximale (VMV).⁷⁸⁰ Ce niveau de ventilation est rarement atteint chez les sujets asthmatiques et les sujets sains non-athlètes⁷⁷², ce qui fait en sorte que ce test ne donnera pas de faux-négatif.

Le plus grand avantage de l'HVE, est la possibilité d'ajuster le temps, la ventilation et les conditions de l'air inspiré en fonction des conditions environnementales et du sport pratiqué par l'athlète.⁷⁸⁰ La chute significative du VEMS qui est utilisée pour l'HVE est $\geq 10\%$, la même que pour l'épreuve d'effort. Cette valeur est essentiellement basée sur l'étude de Hurwitz *et coll.*⁷⁷⁸ qui démontre qu'une chute du VEMS de 10 % avait une spécificité de 90 % pour identifier les sujets avec de l'asthme.

Mannix *et coll.*⁷⁸¹ ont été les premiers à rapporter la comparaison entre l'HVE et l'exercice chez l'athlète. Les auteurs ont conclu qu'une période de cinq minutes d'HVE était suffisante pour identifier la majorité des patineurs qui avaient une BIE et que l'HVE était plus efficace que le test sur le terrain. Holzer *et coll.*⁶⁰⁶ ont, quant à eux, analysé la réponse à l'HVE chez un groupe d'athlètes pratiquant des sports d'été. La ventilation moyenne atteinte par ces athlètes était de 127 ± 22 L/minute, ce qui représentait 94 ± 5 % de la VVM. Ceci confirme que les athlètes peuvent atteindre et à maintenir une ventilation élevée indépendamment de l'exercice.

La pertinence de l'HVE chez les athlètes pratiquant des sports d'hiver a été documentée par Rundell *et coll.*⁷⁸², qui ont comparé le test d'effort sur le terrain à 2°C, le test d'effort en laboratoire à 19 °C et le test d'HVE. Des dix-neuf athlètes avec une HRB, 58% ont été identifiés par une épreuve d'effort et 89% avec le test d'HVE. De ce fait, le test d'HVE a plus de chances d'identifier les athlètes avec une BIE que le test d'effort en air froid. Le test d'effort sur le terrain ne devrait donc probablement être utilisé que si l'HVE est négatif.

9.1.4.3 Aérosols hyperosmolaires

Un des mécanismes proposés causant l'obstruction bronchique chez les sujets asthmatiques est l'hyperosmolarité de l'épithélium bronchique, en réponse à la perte d'eau par l'évaporation due au fait que l'air inspiré n'est pas conditionné.^{551;567;783} Plusieurs études ont comparé les effets de l'exercice et de l'HVE aux aérosols hyperosmolaires et ont démontré que les asthmatiques étaient sensibles à tous ces stimuli.^{552;553;758;784-786} L'utilisation des aérosols hyperosmolaires a d'abord été faite chez les sujets asthmatiques, puis chez les athlètes.⁶⁰⁶ Il y a plusieurs avantages à utiliser les aérosols hyperosmolaires dans l'évaluation d'un athlète. Premièrement, les salins hyperosmolaires peuvent simuler certains symptômes qui sont liés à l'exercice et démontrer si ces derniers sont associés ou non à un bronchospasme. La toux, par exemple, survient fréquemment en réponse aux provocations hyperosmolaires chez le sujet sain et chez l'asthmatique⁷⁸⁷, mais la toux n'est pas nécessairement associée au bronchospasme lors du test au mannitol ou lors du test au salin 4,5 %.^{787;788} Les aérosols hyperosmolaires stimulent la libération et la clairance des sécrétions bronchiques.^{789;790} Les sécrétions abondantes sont un problème fréquent chez les athlètes d'hiver⁶⁵⁴ et sont habituellement éliminées par la toux.

Le second avantage est qu'une réponse positive aux aérosols hyperosmolaires identifie les sujets avec une inflammation bronchique consistante avec de l'asthme et suggère que ces sujets bénéficieraient d'un traitement avec des corticostéroïdes.^{791;792} De plus, il a été démontré que les sujets avec une réponse positive aux aérosols hyperosmolaires avaient aussi une réponse positive à l'HVE.^{553;758;785} Ensuite, un grand nombre de médiateurs inflammatoires sont libérés en réponse à l'hyperosmolarité⁶⁸⁹ et les sujets asthmatiques sont sensibles aux changements de l'osmolarité⁷⁹³, tandis que les sujets sains ne le sont généralement pas.⁷⁹⁴

Finalement, la réponse aux aérosols hyperosmolaires peut être réduite ou bloquée par différents médicaments : le sodium nedocromil^{795;796}, le cromoglycate sodique⁷⁹¹, le montelukast⁷⁹⁷ et les agonistes β_2 .⁷⁹⁸ La réponse est aussi diminuée avec un traitement à long terme de corticostéroïdes inhalés.^{792;799} Toutes ces caractéristiques indiquent une bonne spécificité pour identifier l'asthme et la BIE.

9.1.4.3.1 Salin 4,5 %

Le salin hyperosmolaire a été utilisé dans des études de prévalence de l'asthme surtout en Europe et en Australie.^{800;801} L'amplitude de la réponse au salin 4,5 % a été associée au nombre de mastocytes dans les biopsies.⁸⁰² L'équipement pour administrer un test de provocation au salin 4,5 % est peu dispendieux et facilement transportable. La mesure du VEMS se fait avant la provocation et 60 secondes après chaque inhalation de salin 4,5 %. Le temps d'inhalation est de une, deux, quatre et huit minutes. Une chute du VEMS de 12 % est visée.⁸⁰³ Il existe une bonne corrélation entre le salin 4,5 % et l'HVE.^{553;804}

9.1.4.3.2 Mannitol

Un nouveau test de provocation au mannitol a plus récemment été développé pour identifier l'asthme⁸⁰⁵ et la BIE.^{606;806} Le mannitol est une poudre sèche qui est inhalée en doses croissantes de 5, 10, 20, 40, 80 et 160 mg, le VEMS étant mesuré 60 secondes après l'inhalation. Une chute de 10 % du VEMS est considérée comme suggestive d'une BIE⁸⁰⁶ et une chute de 15 % du VEMS compatible avec un asthme qui nécessite la prise de corticostéroïdes inhalés.^{792;799}

Dans une étude faite chez des athlètes, tous les athlètes qui étaient positifs à l'HVE sauf un ont eu une réponse positive au mannitol, c'est-à-dire une chute de 10 % du VEMS et une BIE a été identifiée chez deux autres athlètes avec le mannitol. Une chute de 10 % du VEMS après mannitol a une sensibilité de 96 % et une spécificité de 92 % pour identifier les athlètes positifs au test d'HVE.⁶⁰⁶

9.2 Diagnostics différentiels de la bronchoconstriction induite par l'exercice

Il existe divers diagnostics différentiels à l'asthme d'effort chez les athlètes. Les dysfonctions du larynx induites par l'exercice (DLIE) sont une réponse anormale du larynx, qui englobe la dysfonction des cordes vocales ou dysfonction glottique (DCV)⁸⁰⁷, le prolapsus laryngé⁸⁰⁸, la laryngomalacie⁸⁰⁹ et le syndrome d'hyperventilation à l'effort.⁸¹⁰⁻⁸¹² D'autres conditions telles que l'insuffisance cardiaque (par exemple secondaire à des causes comme les valvulopathies ou la coarctation de l'aorte) peuvent entraîner de la dyspnée, de l'asthénie ou une tachypnée, lors d'un effort intense, et être confondues avec l'asthme.

Le syndrome de surentraînement est également inclus dans le diagnostic différentiel de la BIE, particulièrement lorsque la condition physique et les performances athlétiques ne sont pas celles attendues par l'athlète et/ou l'entraîneur. Des symptômes respiratoires mineurs causés par le surentraînement peuvent être à tort attribués à de l'asthme.

D'autres conditions spécifiques à l'athlète d'élite peuvent aussi être rencontrées, telles que l'hypoxémie artérielle causée par l'exercice et l'œdème pulmonaire qui est plutôt spécifique aux nageurs.

Toutes ces conditions doivent être considérées lors d'une suspicion d'asthme d'effort et des tests objectifs spécifiques doivent être réalisés. Malheureusement, plusieurs athlètes reçoivent une médication pour traiter l'asthme en l'absence de cette maladie. Les agonistes β_2 et les corticostéroïdes inhalés, ne sont bien sûr pas efficaces pour soulager les symptômes reliés aux DLIE.⁸¹³

9.2.1 Dysfonctions du larynx induites par l'exercice

Les DLIE sont des conditions plus communes chez les athlètes de sexe féminin de haut niveau âgées d'environ 15 ans.⁸¹³ Ces conditions se présentent généralement comme une obstruction extra-thoracique avec un stridor inspiratoire^{808;813;814} pendant l'effort, contrairement à la BIE où les symptômes surviennent plutôt après l'effort, lors de l'expiration, et ils sont dus à l'obstruction bronchique et peuvent durer plusieurs minutes.⁷⁵⁰ Le stridor inspiratoire est un bruit inspiratoire provenant de la région du larynx. Les symptômes surviennent seulement à l'effort intense et cessent habituellement cinq minutes après l'arrêt de l'effort.

9.2.1.1 Dysfonction des cordes vocales

La DCV est une cause bien connue de dyspnée, de sifflements et de stridor inspiratoire⁸¹⁰ souvent confondus avec les sifflements observés lors d'asthme d'effort.^{813;815} McFadden *et coll.*⁸¹⁵ ont été les premiers à rapporter la DCV chez sept athlètes d'élite qui avaient été référés pour un asthme d'effort et chez qui on avait observé un stridor inspiratoire marqué à l'effort, une absence de soulagement des symptômes à la suite de l'administration de agonistes β_2 et une réponse normale aux tests de provocation bronchique.

La laryngoscopie est considérée comme le *gold standard* pour le diagnostic de la DCV. Par contre, elle ne s'avère positive que lorsque le patient est symptomatique.⁸¹⁶ La présence de symptômes intermittents, qui peuvent n'apparaître qu'avec le stress d'une compétition, rend la laryngoscopie peu utile.^{815;816} Toutefois, la laryngoscopie permet l'examen du larynx et de la glotte et peut identifier des anomalies mécaniques ou la présence de reflux gastrique.

En présence de DCV, la courbe débit-volume, lors de la spirométrie, permet parfois de révéler une inflexion dans la courbe inspiratoire caractéristique d'une obstruction extrathoracique.⁸¹⁶ Rundell *et coll.*⁷⁵¹ ont aussi suggéré que le DCV pourrait être identifié chez les athlètes avec un stridor inspiratoire après l'effort, par l'auscultation minutieuse du larynx et des poumons par un médecin expérimenté.

Dans la cohorte de Brugman *et coll.*⁸¹⁷, la prévalence de DCV parmi 370 athlètes était de 5,1 % et de 8,3 % parmi les athlètes qui pratiquaient des sports extérieurs comparativement aux athlètes

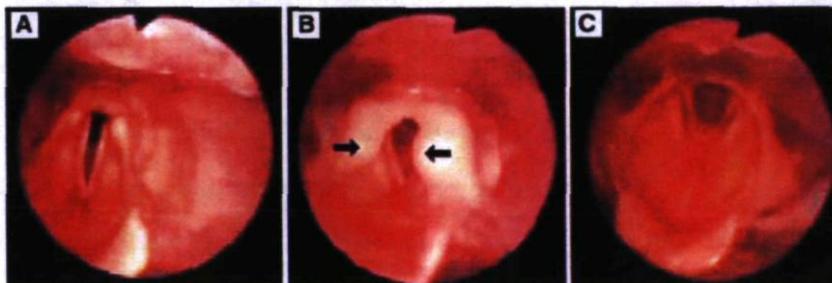
pratiquant des sports intérieurs. La prévalence de DCV de la population générale est estimée à 2,5 %. De plus, les auteurs ont observé que la DCV était concomitante avec la BIE dans 53 % des cas. Newman *et coll.*⁸¹⁶ ont aussi rapporté des résultats similaires : plus de la moitié des patients avec une DCV avaient aussi de l'asthme.

La DCV peut aussi être concomitante à une HRB à la métacholine et la métacholine peut déclencher la DCV.^{818;819} Certains irritants, allergènes ou l'air froid peuvent aussi déclencher la DCV.⁸²⁰ Cela met en évidence la difficulté à distinguer l'asthme de la DCV en se basant uniquement sur les symptômes ou sur les tests de provocation bronchique. Par contre, chez les sujets avec un stridor inspiratoire induit par l'exercice, la spirométrie post exercice peut être évocatrice. Dans le cas où un sujet est négatif pour une BIE, une chute de la CVF entre 9 et 14 % sans chute concomitante du VEMS (< 5 %) peut évoquer une DCV. Dans le cas où il y a une BIE identifiée, le ratio entre le débit expiratoire médian et le débit inspiratoire médian (DEM_{50}/DIM_{50}) > 1,5-2,0 (< 1 chez sujets normaux) est habituellement observé après l'effort, mais non avant.⁸¹⁵

Figure 17

**Dysfonction des cordes vocales induite par l'exercice (A),
laryngomalacie induite par l'exercice (B), larynx normal à l'effort (C)**

Exemple d'une dysfonction des cordes vocales induite par l'exercice (A), d'une laryngomalacie induite par l'exercice (B) et d'un larynx normal à l'effort (C)



Christensen *et coll.*⁸²¹

9.2.1.2 Laryngomalacie

Une autre condition qui peut engendrer un stridor inspiratoire à l'effort est la laryngomalacie. La laryngomalacie est reconnue comme la cause la plus commune de stridor inspiratoire chez l'enfant⁸²², avec des symptômes importants vers l'âge de 6 mois et une résolution complète vers l'âge de 2 à 4 ans.⁸²³ Son étiologie n'est pas bien connue, mais elle pourrait être due à une déficience au niveau du contrôle neurologique, à un surplus de tissu mou laryngé, à une hypotonie du larynx ou à un faible support cartilagineux.⁸²² Par contre, chez certains sujets, la laryngomalacie se présente⁸¹⁴ ou réapparaît plus tard dans l'enfance⁸²³ avec l'augmentation des activités physiques, par exemple le début des sports de compétition. Ce syndrome est nommé laryngomalacie induite par l'exercice (LIE)^{809;814} et il est caractérisé par une dyspnée sévère, un stridor et un sillement modéré pendant l'effort. Les symptômes ne sont pas soulagés par les β_2 agonistes, mais ils sont rapidement soulagés si l'intensité de l'effort diminue.

Les dysfonctions du larynx ont également été observées chez des athlètes sains chez qui l'effort très intense et les efforts inspiratoires causaient des mouvements anormaux de l'aryténoïde avec un affaissement du cartilage, engendrant une fermeture de la glotte.⁸²⁴ Ces changements ont été attribués à un trauma de l'aryténoïde. L'inspiration lors d'un effort très intense augmente le gradient de pression négative dans le pharynx, ce qui entraîne le collapsus des voies aériennes supérieures.⁸⁰⁸

9.2.2 Le reflux gastroœsophagien

Le reflux gastroœsophagien est également une cause possible de stridor inspiratoire à l'exercice et il est souvent en cause dans la DCV.⁸⁰⁷ La toux chronique et la dyspnée sont des symptômes fréquents du reflux gastroœsophagien. Powell *et coll.*⁸⁰⁷ ont observé, chez un groupe de 22 adolescents avec une DCV, que 19 d'entre eux avaient, au niveau de la glotte, des caractéristiques qui sont fréquemment retrouvées chez les sujets avec un reflux gastroœsophagien. Des résultats similaires ont aussi été observés par Patel *et coll.*⁸²⁵ qui ont observé que 7 % des sujets sportifs qui étaient négatifs aux tests de provocation bronchique (qui n'avaient pas de symptôme de reflux gastroœsophagien, mais qui rapportaient de la toux et de la dyspnée à l'effort), avaient des épisodes de reflux gastroœsophagien qui ont été révélés par une pHmétrie.

Il est connu que l'exercice est un facteur de risque pour le reflux gastroœsophagien, en raison d'une faible pression thoracique lors d'une respiration forcée combinée à une augmentation de la pression abdominale pendant l'exercice. Les récepteurs situés dans l'épithélium de la trachée seraient stimulés par le reflux gastroœsophagien et pourraient provoquer une bronchoconstriction réflexe.⁴⁷⁰

9.2.3 Syndrome d'hyperventilation

L'hyperventilation associée à l'exercice peut aussi être reliée à d'autres causes que l'obstruction bronchique.⁸¹⁰⁻⁸¹² Hammo *et coll.*⁸¹¹ ont évalué 32 enfants et adolescents âgés entre 8 et 18 ans qui avaient un diagnostic d'asthme à l'effort et une faible réponse aux agonistes β_2 . Le CO_2 en fin d'expiration a été mesuré pendant l'effort et les auteurs ont pu identifier un groupe de 11 sujets chez qui les symptômes respiratoires ont été associés à une hypocapnie plutôt qu'à un bronchospasme : la chute du VEMS était inférieure à 15 %, mais une chute significative de 23,2 % du CO_2 en fin d'expiration était observée, comparativement aux sujets témoins où la chute du CO_2 n'était que de 9,8 %. Ces sujets étaient donc diagnostiqués et traités à tort pour un asthme. Ces sujets rapportaient de la dyspnée et une oppression en fin d'effort, mais pas de toux ou de sifflements. Les auteurs ont aussi observé que les symptômes respiratoires survenaient en période où le volume d'entraînement et de compétitions était plus important.

Bien qu'on ne puisse pas exclure un mécanisme physiologique, tel que la compensation respiratoire, pour tamponner l'acide lactique à un effort très intense, ces observations peuvent soulever l'hypothèse d'anomalies ventilatoires à l'effort.^{812;826} La douleur thoracique associée à l'hyperventilation a également été décrite chez des adultes avec un test d'effort électriquement négatif et reproduite lors de la provocation d'une hypocapnie par une hyperventilation volontaire.^{811;827} Lowhagen *et coll.*⁸¹⁰ ont étudié 88 adultes lors d'un test d'effort maximal et ont observé que la principale raison d'arrêt de l'exercice dans le groupe non asthmatique était la douleur thoracique (35 %), les étourdissements et les engourdissements dans les bras et les jambes (20 %), symptômes souvent associés à l'hyperventilation.^{812;826}

9.2.4 Œdème pulmonaire

L'œdème pulmonaire survient chez des nageurs de très haut niveau à la suite d'un entraînement très intense. Cette condition a été observée chez 70 nageurs qui ont développé des symptômes typiques d'œdème pulmonaire (dyspnée importante, toux) et un syndrome restrictif lors du test de fonction pulmonaire. Ces anomalies ont été observées jusqu'à une semaine après l'entraînement.⁸²⁸

9.2.5 Hypoxémie artérielle

Une hypoxémie artérielle causée par l'exercice a été rapportée chez des athlètes de très haut niveau et il semble qu'elle soit due à une limitation de la diffusion et à une inégalité du rapport ventilation-perfusion.⁸²⁹ La diffusion incomplète de l'O₂ chez ces athlètes est probablement due au transit très rapide des globules rouges dans les capillaires pulmonaires. L'entraînement améliore la force et l'endurance musculaire et augmente les capacités inotropiques et chronotropiques du cœur. Par contre, les bronches ne subissent pas ce genre de changements avec l'entraînement. La capacité de diffusion et le volume de sang dans les capillaires pulmonaires demeurent inchangés chez les athlètes d'élite, alors que le débit pulmonaire total augmente avec la demande accrue en O₂.⁸³⁰ Il en résulte alors une hypoxémie artérielle, qui peut être confondue avec une BIE. Il semble que l'hypoxémie artérielle survient chez environ 50 % des athlètes de haut niveau.⁸³¹

10. TRAITEMENT DE LA BRONCHOCONSTRICTION INDUITE PAR L'EXERCICE ET DE L'ASTHME CHEZ L'ATHLÈTE

On reconnaît de plus en plus que l'asthme que développent les athlètes au cours de leur carrière sportive se manifeste sous forme d'un phénotype particulier, différent de l'asthme «classique», souvent d'origine allergique. Malgré le fait que les symptômes et les caractéristiques cliniques soient semblables, il existe de nombreuses différences, notamment au niveau de la réactivité et de l'inflammation bronchique.^{623;624} Encore peu d'études ont évalué si les athlètes asthmatiques répondent différemment à la médication pour traiter l'asthme en comparaison avec les asthmatiques «classiques». Toutefois, il n'existe pas de données claires qui indiquent une réponse différente, donc il n'y a pas de raisons de traiter les athlètes qui développent un asthme au cours de leur carrière sportive différemment des sujets asthmatiques non-athlètes.

Il a souvent été suggéré que la médication pour traiter l'asthme était peu efficace pour soulager les symptômes respiratoires et diminuer l'inflammation bronchique chez les athlètes.^{690;832} La difficulté à contrôler l'asthme ou la BIE peut être simplement due à un diagnostic incorrect. Plusieurs autres conditions peuvent mimer la BIE et être confondues avec l'asthme, si celui-ci n'est pas diagnostiqué sur la base de mesures objectives.

10.1 Agonistes β_2

Les médicaments qui sont les plus efficaces pour protéger contre la BIE sont les agonistes des adrénorécepteurs β_2 inhalés. Il a bien été démontré que les agonistes β_2 , comme la terbutaline ou le salbutamol administrés par voie orale, offrent une faible protection contre la BIE.^{833;834} Par contre, les agonistes β_2 inhalés d'action rapide protègent efficacement contre la BIE et leur effet est presque immédiatement complet et dure jusqu'à trois heures.^{835;836}

Le formotérol, un agoniste β_2 de longue durée d'action, offre une protection similaire au salbutamol deux heures après son inhalation et il dure jusqu'à quatre heures.⁸³⁷ Dans une étude d'Anderson *et coll.*⁸³⁸, il a été démontré que le salbutamol et le salmétérol offrent une protection similaire 30 minutes après l'inhalation, mais que le salmétérol, un agoniste β_2 de longue durée d'action, a un effet complet qui dure jusqu'à 6,5 heures et jusqu'à 9 heures chez des enfants asthmatiques. De plus, il a un effet protecteur partiel allant jusqu'à 12 heures.⁸³⁹

Des études ont par contre démontré que l'effet protecteur des agonistes β_2 était réduit lors d'un traitement continu, sur une période aussi courte qu'une semaine^{744-746;748} Simons *et coll.*⁷⁴⁷ ont trouvé une protection plus faible après quatre semaines de traitement de salmétérol. Cette tolérance semble plutôt affecter la durée de l'effet protecteur plutôt que son intensité.

Lorsque les β_2 -agonistes à action rapide sont utilisés plus de 3 fois par semaine, les corticostéroïdes inhalés doivent être introduits afin de réduire les épisodes de BIE et éviter les exacerbations d'asthme.⁸⁴⁰ Si l'introduction d'un corticostéroïde inhalé n'est pas suffisante pour contrôler l'asthme, l'ajout d'un bronchodilatateur de longue durée d'action peut être ajouté, mais toujours en association avec un corticostéroïde inhalé. Les antileucotriènes peuvent servir de

traitement supplémentaire aux corticostéroïdes inhalés, toutefois ils sont moins efficaces, mais peuvent être ajoutés si l'asthme n'est toujours pas contrôlé.⁸⁴¹

10.2 Glucocorticoïdes inhalés

Quatre semaines de traitement avec de la béclo méthasone en inhalation entraîne une réduction de 50 % de la BIE chez 18 adultes asthmatiques.⁸⁴² Un traitement de six semaines de budésonide diminue également la chute du VEMS post-exercice chez l'asthmatique de 22 % à 7 %.⁸⁴³ Waalkens *et coll.*⁸⁴⁴ et Joanasson *et coll.*⁸⁴⁵ ont aussi constaté une diminution de la BIE chez des enfants asthmatiques à la suite de 22 mois et de trois mois respectivement de traitement avec du budésonide inhalé.

Une seule dose de fluticasone 1mg réduit la BIE d'environ 50 %, comparativement au placebo, chez des enfants asthmatiques⁸⁴⁶ et un traitement de six semaines de fluticasone (0.1 mg BID et 0.25 BID) réduit la BIE de 60 %.⁸⁴⁷

10.3 Antileucotriènes

Un traitement de trois mois avec le montelukast semble efficace pour réduire la BIE de 45 % comparativement au placebo.⁶⁸⁶ Peroni *et coll.*⁸⁴⁸ ont démontré qu'une dose de montelukast est efficace pour protéger contre le BIE pendant 12 heures, tandis qu'aucun effet n'a été observé deux heures et 24 heures après son administration chez des enfants asthmatiques. Par contre, une autre étude a montré que deux jours de traitement avec du montelukast entraîne une réduction de 30 % de la BIE chez des enfants asthmatiques.⁸⁴⁹

10.4 Autres médicaments

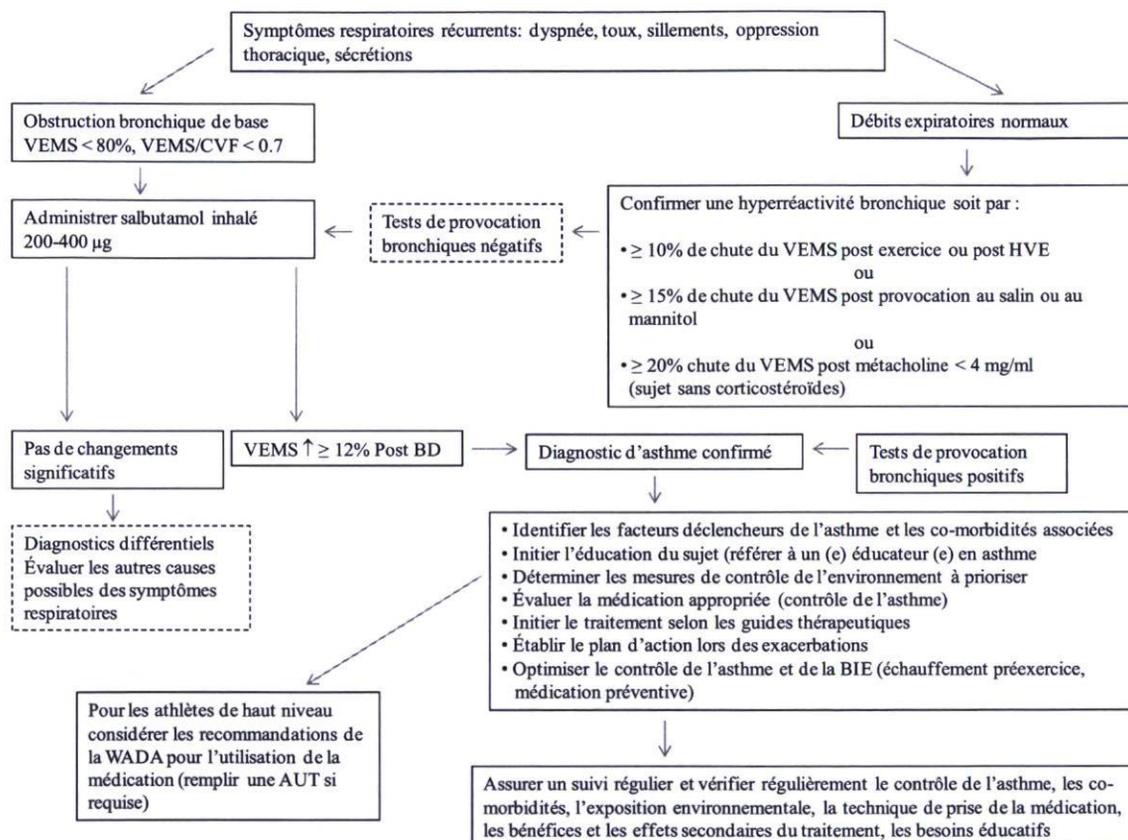
La littérature semble contradictoire concernant l'efficacité des anticholinergiques. Certaines études concluent que les anticholinergiques n'offrent pas de protection contre le BIE^{850;851}, tandis que d'autres ont montré une réduction de la BIE à la suite de la prise d'ipratropium.^{798;852-855}

Les antihistaminiques ne semblent pas offrir de protection contre le BIE.^{856;857} Les xanthines offrent une protection partielle contre le BIE.⁸⁵⁸ Les cromones (cromoglycate, nedocromil)

semblent diminuer le BIE d'environ 50 %.⁸⁵⁹ Les bloqueurs des canaux calciques (verapamil, nifedipine, diltiazem) ont montré un certain effet protecteur contre le BIE.⁸⁶⁰⁻⁸⁶³

Figure 18

Diagnostic, traitement et suivi de l'asthme chez l'athlète



Fitch *et coll.*⁷⁵⁶

10.5 Effets des médicaments pour traiter l'asthme sur la performance athlétique

La médication pour traiter l'asthme permet aux athlètes d'avoir des valeurs de fonction pulmonaire normales à l'effort en prévenant une chute des débits expiratoires qui les empêche de performer. L'augmentation de l'utilisation des médicaments pour traiter l'asthme chez les athlètes a bien sûr soulevé la question à savoir si ces médicaments augmentaient la performance physique des sujets non asthmatiques et, si c'était le cas, si cette médication devrait se retrouver sur la liste des produits dopants nécessitant une autorisation particulière.

Les agonistes β_2 ont été les médicaments les plus étudiés afin de savoir s'ils augmentaient les performances physiques. La décision d'avoir inclus les agonistes β_2 , au cours des années précédentes, sur la liste des produits dopants n'était pas basée sur le fait que ces médicaments amélioraient la performance, mais plutôt parce que les agonistes β_2 avaient des effets similaires aux catécholamines endogènes.

Plusieurs études ont été faites sur des athlètes de haut niveau et une étude chez des jeunes hommes en santé. L'objectif était de vérifier si l'endurance des sujets était augmentée par les β_2 -agonistes. Une étude a montré des effets bénéfiques de l'inhalation de salbutamol sur la durée de l'endurance.⁸⁶⁴ Dans les neuf autres études, aucune différence dans la durée de l'endurance n'a été observée entre les β_2 -agonistes (salbutamol et terbutaline) et les placebos.⁸⁶⁵⁻⁸⁷³ La fréquence cardiaque maximale, la saturation en O_2 et la VO_{2max} n'ont été affectées dans aucune des études. Dans une des études, une dose élevée de terbutaline (3 mg) a augmenté les niveaux plasmatiques de lactate et augmenté la diminution post exercice du potassium sérique beaucoup plus que le placebo.⁸⁶⁵ Dans les autres études, les concentrations de lactate n'ont pas été affectées.^{866;867;869;873} Les niveaux plasmatiques d'acides gras libres, de glycérol et de glucose n'ont pas été influencés par le salbutamol à faible dose (200 mcg) ni à haute dose (800 mcg).⁸⁷³ Goubault *et coll.*⁸⁷³ ont également mesuré la dyspnée, des paramètres psychométriques et les habiletés psychomotrices et sensorielles, mais aucun des ces paramètres n'a été influencés par le salbutamol.

D'autres études ont regardé l'effet des agonistes β_2 sur la puissance musculaire chez des sujets sains⁸⁷⁴ et sur des athlètes.^{867;867;868;873;875-877} Dans toutes les études, le salbutamol et le salmétérol n'ont pas influencé la puissance maximale, la charge de travail totale, la fatigue ni la force des jambes.

Il n'y a pas d'indication rapportant que les cromones et les corticostéroïdes inhalés augmentent la performance, mais les effets de ces médicaments ont été étudiés chez les sujets sains et les asthmatiques, mais pas chez les athlètes. Seuls Sue-Chu *et coll.*⁸⁷⁸ ont montré que le montelukast (antileucotriènes) n'avait pas d'effet sur la performance physique chez des athlètes d'endurance.

11. AUTRES PROBLÈMES RESPIRATOIRES CHEZ L'ATHLÈTE D'ÉLITE

11.1 La rhinite

Comme l'asthme, la prévalence de la rhinite a augmenté, passant d'environ 8 % dans les années 1980 à 17 % en 1996.⁵⁹³ La rhinite est très fréquente chez les athlètes, mais sa prévalence varie beaucoup d'une étude à l'autre, dépendamment des critères diagnostiques utilisés. Katelaris *et coll.*⁶⁹³ ont démontré que 56 % des athlètes présentaient un historique de symptômes de rhinoconjonctivite, que 41 % d'entre eux avaient un test cutané d'allergie positif à au moins un allergène saisonnier et que 29 % avaient un diagnostic de rhinoconjonctivite saisonnière (test d'allergie positif + symptômes). Dans une autre cohorte de 265 athlètes qui participaient aux Jeux Olympiques d'été de 2000 à Sydney, 32,6 % avaient un test d'allergie positif et 25,3 % avaient une rhinite.

La rhinite allergique a des effets négatifs sur les performances athlétiques lors de la saison des pollens. Les athlètes qui pratiquent des sports aquatiques ont davantage de symptômes que ceux qui pratiquent d'autres disciplines sportives.

Les athlètes qui sont traités en période d'allergie, avec des stéroïdes nasaux (une fois par jour pendant huit semaines) voient une amélioration significative de leurs symptômes, de leur qualité de vie et de leurs performances athlétiques.^{879;880} Dans une étude chez 83 athlètes qui avaient été référés pour des symptômes respiratoires, 55 % rapportaient de l'obstruction nasale; 54 % de la rhinorrhée; 50 % des éternuements et 43 % du prurit.

La présentation clinique et les mécanismes pathophysiologiques de la rhinite peuvent varier selon le sport pratiqué. Les rhinites du nageur, du skieur, du boxeur et des coureurs sont souvent considérées comme des entités cliniques distinctes.⁸⁸¹ L'asthme et la rhinite allergique coexistent fréquemment.^{882;883} Même en l'absence d'atopie⁸⁸⁴, des symptômes de rhinite sont rapportés chez 80 à 90 % des asthmatiques et les symptômes d'asthme chez 19 à 38 % des sujets avec rhinite allergique.⁸⁸⁵ Certaines études indiquent que plus de 40 % des sujets qui souffrent de rhinite allergique peuvent avoir de l'asthme et que la rhinite allergique précède souvent le

développement de l'asthme.⁸⁸⁶ De plus, plusieurs sujets avec une rhinite ont aussi une HRB, ce qui peut être un facteur de risque au développement de l'asthme.⁸⁸⁷

Les sujets avec une rhinite montrent habituellement une activité éosinophilique augmentée au niveau des voies aériennes supérieures et inférieures.^{888;889} Chez ces sujets, une provocation allergénique peut engendrer une HRB, ce qui suggère que les voies aériennes supérieures et inférieures partagent des caractéristiques inflammatoires communes.⁸⁹⁰ Le traitement adéquat de la rhinite améliore aussi le contrôle de l'asthme, renforçant également le lien entre ces deux conditions. Il a été démontré que les corticostéroïdes nasaux préviennent l'augmentation de l'HRB et les symptômes d'asthme associés à la saison des pollens.⁸⁹¹ Chez les sujets avec une rhinite annuelle, les corticostéroïdes nasaux ont aussi montré leur efficacité pour contribuer à réduire les symptômes d'asthme, la BIE et la réactivité bronchique à la métacholine.^{892;893} En plus d'être sécuritaires et efficaces, les corticostéroïdes nasaux et inhalés sont autorisés par l'AMA et la CM-CIO.

Les mécanismes pathophysiologiques de la relation entre les voies aériennes supérieures et inférieures, ce qu'on nomme par le concept des voies aériennes unifiées, ne sont pas encore totalement compris, mais plusieurs mécanismes différents ont été proposés.⁸⁹⁴

La BIE est très fréquente chez les sujets avec une rhinite allergique. De plus, la BIE est souvent sous-diagnostiquée chez les enfants et chez les athlètes en raison de volumes expiratoires normaux et d'une histoire négative d'asthme.^{654;895;896} Sur la base de ces données, chaque athlète avec une rhinite devrait être dépisté pour l'asthme et la BIE.^{881;894} Le dépistage standardisé de l'asthme chez l'athlète avec une rhinite devrait inclure un test de réversibilité bronchique, un test de provocation bronchique à la métacholine, ainsi qu'un test de spirométrie pré et post effort sur le terrain, dans l'environnement habituel de l'athlète ou en laboratoire. Le débit inspiratoire nasal effectué sur le terrain ou en laboratoire pendant l'effort, ainsi qu'une évaluation nasale spécifique (rhinomanométrie fonctionnelle et rhinométrie acoustique) peut être utile pour le diagnostic de la rhinite causée par l'exercice. Ces mesures devraient être effectuées avant le début de l'intervention thérapeutique.

11.2 La toux post-exercice

La toux est un symptôme fréquent et elle est habituellement reliée aux infections des voies aériennes supérieures et inférieures ou à l'asthme, mais elle peut également être due à différentes expositions environnementales. Chez les athlètes d'élite, particulièrement ceux qui s'entraînent en air froid, la toux est un symptôme respiratoire fréquemment rapporté.⁶⁵⁴ Chez les athlètes, la toux survient principalement après l'effort, pour une durée variable pouvant aller de quelques minutes à plusieurs heures.

La toux est un réflexe qui a pour fonction de protéger les voies aériennes contre les diverses particules et d'éliminer les sécrétions. La toux peut être également due à une irritation ou à une inflammation des voies aériennes associée à une hypersensibilité du réflexe de toux entraînant une réponse anormale à des stimuli comme le froid et la pollution. La toux est un réflexe qui est déclenché lorsque les récepteurs sensoriels localisés sous et entre les cellules épithéliales, dans les voies aériennes supérieures et inférieures, sont activés. Ces récepteurs génèrent un signal qui rejoint le système nerveux central; la plupart de ces voies afférentes sont des récepteurs à adaptation rapide (RARs) associés à des fibres myélinisées du nerf vague qui peuvent être directement stimulés par des agents qui provoquent la toux. Les autres récepteurs sont associés aux fibres C nonmyélinisées. Lorsque ceux-ci sont activés, ils libèrent des tachykinines telles que des neurokines A et B et la substance P, entraînant une inflammation neurogénique et causant une vasodilatation, une exsudation, des lésions au niveau de cellules épithéliales, la sécrétion de mucus et la contraction des muscles lisses bronchiques.⁸⁹⁷ Tous ces événements stimulent alors les RARs et provoquent la toux. Le rôle des tachykinines est bien établi par les études (chez l'animal) qui démontrent que l'utilisation des antagonistes des tachykinines bloquent la toux. Le seuil du réflexe de toux dépend d'une interaction complexe entre les RARs et les fibres C, ainsi que des composantes centrales.⁸⁹⁷

Une toux productive est considérée comme un mécanisme de défense, tandis qu'une toux non productive est souvent plutôt le résultat d'une augmentation de la sensibilité du réflexe de toux suivant l'exposition à des agents irritants ou sensibilisants.^{898;899} Les médiateurs inflammatoires, comme les prostaglandines, peuvent moduler la sensibilité du réflexe de toux, mais peu de choses sont connues concernant les mécanismes par lesquels l'inflammation influence la toux. Les

prostaglandines E_2 (PGE_2) et $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) peuvent augmenter la réponse de la toux causée par la capsaïcine, suggérant qu'elles augmentent l'excitabilité des nerfs, donc le réflexe de toux.^{900;901}

Les mécanismes neurogéniques peuvent être impliqués dans la bronchoconstriction et dans l'augmentation de la réactivité bronchique post exercice. Les neuropeptides, comme la substance P, semblent contribuer à l'augmentation de la réactivité bronchique provoquée par une exposition à l'ozone.⁹⁰² Hazbun *et coll.*⁹⁰³ ont démontré une augmentation significative de la substance P et des PG $F_{2\alpha}$ chez des sujets sains exposés à l'ozone.

Chez les sujets allergiques et/ou asthmatiques, la toux peut résulter de la libération de médiateurs par les mastocytes, d'une réaction inflammatoire bronchique, de l'écoulement nasal postérieur ou de l'HRB. La toux peut être le seul symptôme rapporté par un sujet asthmatique, particulièrement dans la BIE.^{904;905}

Une hypersensibilité du réflexe de toux est une explication possible pour les symptômes respiratoires occasionnés par différents irritants et peut être documentée par une réponse augmentée à la capsaïcine, laquelle provoque la toux afin de permettre d'évaluer le degré de sensibilité du réflexe de toux.^{898;899}

La réponse à la capsaïcine chez les sujets asthmatiques ou chez les sujets avec une MPOC est variable.^{906;907} Chez les sujets sains, la capsaïcine a peu ou pas d'effet sur la fonction pulmonaire.⁹⁰⁶ La sensibilité à la capsaïcine augmente lors d'une infection des voies respiratoires et varie en fonction du sexe : les femmes ont une sensibilité augmentée du réflexe de toux comparativement aux hommes.^{908;909}

Heir *et coll.*⁵⁸⁸ ont observé une prévalence d'asthme de 14 % chez 153 skieurs de fond et 86 % d'entre eux rapportaient des symptômes respiratoires, dont le plus fréquent était la toux.⁹¹⁰ Rundell *et coll.*⁶⁵⁴ ont également démontré que la toux était le symptôme le plus fréquemment rapporté par les athlètes avec une BIE. Malgré le fait que la BIE peut être associée à des symptômes respiratoires, elle peut survenir en l'absence de symptômes respiratoires. Les

symptômes respiratoires ne sont pas nécessairement spécifiques à la BIE et peuvent survenir en présence ou en l'absence d'obstruction bronchique.⁵³⁶

Il a été démontré que le montelukast offrait une protection contre la BIE⁹¹¹, mais qu'il ne permettait pas d'améliorer globalement les symptômes respiratoires chez les athlètes.⁹¹² Sue-Chu *et coll.*⁶⁹⁰ ont évalué les effets d'un corticostéroïde inhalé, le budésonide, chez des skieurs de fond et ont observé que les symptômes respiratoires sont demeurés inchangés chez 68 % d'entre eux.

Parmi les autres causes de toux hivernale chez les athlètes, on peut retrouver la toux post-infectieuse à la suite d'une infection virale des voies aériennes supérieures ou inférieures. Les infections des voies aériennes supérieures sont d'ailleurs la cause la plus commune de toux chronique ou aigüe⁹¹³⁻⁹¹⁵ dans la population générale et leur prévalence semble accrue chez l'athlète.⁹¹⁶ Dans ce contexte, la toux peut être due à plusieurs mécanismes, incluant l'écoulement nasal postérieur des sécrétions avec stimulation des voies réflexes nerveuses afférentes du larynx et du pharynx⁹¹⁷, l'augmentation de la sensibilité des nerfs sensitifs causant une augmentation du réflexe tussigène⁹¹⁸, quoiqu'on a aussi suggéré un effet au niveau du système nerveux central, possiblement via le système cholinergique.⁹¹⁹

La toux associée à un problème des voies aériennes supérieures de type rhinosinusite ou pharyngite est reconnue comme l'étiologie la plus commune de la toux chronique, aussi appelée toux rebelle. Cette toux, est due à l'écoulement nasal postérieur, que l'on nomme le syndrome de toux originant des voies aériennes supérieures (STOVAS). Les symptômes sont parfois peu évidents, ils peuvent être décrits par une sensation d'écoulement de sécrétions à l'arrière-gorge, une rhinorrhée antérieure ou une impression d'irritation des voies aériennes supérieures.⁹²⁰ À l'examen physique, on peut retrouver des signes de pharyngite avec parfois une muqueuse pharyngée d'apparence granuleuse. La radiographie des sinus peut démontrer des signes de sinusite. Le STOVAS pourrait être une cause fréquente de toux chez l'athlète, quoique ceci reste encore à étudier.

Chez les athlètes, on retrouve fréquemment une neutrophilie systémique et bronchique, associée à l'entraînement intense lui-même^{632;652}, ce qui est également observé chez les sujets avec une infection respiratoire. Cette neutrophilie est possiblement impliquée dans la toux provoquée par l'exercice ou par l'infection, mais les mécanismes par lesquels cet effet pourrait se produire sont incertains. Finalement, il est possible que certains médiateurs neurogéniques puissent jouer un rôle dans la toux de l'athlète même si, ici encore, il n'y a pas de données sur le sujet.⁸⁹⁷

Banner *et coll.*⁹²¹ ont suggéré que, chez le sujet sain, l'effet prédominant de l'hyperventilation d'air froid était la toux, en présence ou non d'HRB, et que l'intensité de la toux n'était pas nécessairement liée à un bronchospasme. La toux et la bronchoconstriction induite par l'air froid ne sont pas nécessairement reliées aux mêmes mécanismes. La toux est produite via le système neurologique, tandis que la bronchoconstriction implique une réponse cellulaire à un milieu hyperosmolaire^{922;923}. Néanmoins, Banner *et coll.*⁹²¹ ont suggéré que les récepteurs de la toux pourraient également répondre à des stimuli thermiques et osmotiques, ainsi qu'à différents médiateurs produits lors de l'hyperventilation d'effort. En effet, Ternesten-Hasseus *et coll.*⁹²⁴ ont observé qu'un exercice en air froid augmentait la sensibilité du réflexe de toux chez des sujets avec de la dyspnée à l'effort, mais sans bronchoconstriction.

12. PRÉVENTION DES PROBLÈMES RESPIRATOIRES

12.1 Reconnaissance précoce

Les athlètes reconnaissent peu les symptômes causés par les allergies respiratoires.⁹²⁵ Une meilleure éducation des entraîneurs et des athlètes devrait être faite concernant les symptômes de congestion nasale, de rhinorrhée, d'éternuement et de démangeaisons. Les athlètes symptomatiques devraient avoir un test d'allergie cutané, afin d'objectiver les allergies et ainsi d'obtenir un plan de traitement en accord avec les règles antidopages. L'identification des facteurs déclenchant les allergies est aussi très importante dans l'élaboration du plan de traitement.⁸⁷⁹

Certains suggèrent que tous les athlètes qui sont susceptibles de participer aux Jeux Olympiques, surtout lorsque les Jeux ont lieu en période de pollinisation, devraient être dépistés pour les allergies respiratoires, mais d'autres études sont nécessaires afin d'avoir des recommandations

spécifiques pour le dépistage des allergies chez l'athlète d'élite.⁹²⁵ Chez les sujets allergiques, particulièrement chez les allergiques asthmatiques, la BIE est très fréquente, mais les athlètes ne reconnaissent pas les difficultés respiratoires et ne les rapportent pas de façon spontanée. En raison des implications sérieuses d'un asthme ou d'une BIE non reconnus, des tests objectifs devraient être faits chez les athlètes allergiques.⁸⁷⁹

La BIE est très fréquente, autant chez les athlètes amateurs que chez les athlètes d'élite, plus particulièrement chez les athlètes qui pratiquent des sports d'hiver d'endurance. La BIE se présente généralement par des symptômes de toux, de dyspnée, d'oppression ou de douleur thoracique et des sillements pendant ou après l'effort. Dans certains cas, les symptômes sont atypiques tels que crampes, douleur à l'abdomen, maux de tête ou fatigue, ce qui peut laisser croire que l'athlète n'est tout simplement pas en forme.

Il est très important que les athlètes et les entraîneurs aient une bonne connaissance des symptômes de la BIE et, lorsqu'elle est suspectée, des tests objectifs et une évaluation médicale spécialisée sont essentiels.⁷⁵⁰

Malgré le fait que plusieurs études suggèrent que la BIE n'est pas souvent reconnue par les athlètes, son dépistage ne fait généralement pas partie des programmes de dépistage pré-participation aux sports. En raison des risques pour la santé d'une BIE non reconnue, par exemple l'hypoxémie d'effort, ainsi que son impact sur les performances, plusieurs auteurs revendiquent que le dépistage de la BIE soit intégré aux programmes de dépistage pré-participation aux sports.

Hammerman *et coll.*⁹²⁶ ont examiné différentes méthodes pour dépister la BIE chez les athlètes étudiants de niveau secondaire. Les auteurs ont trouvé que le questionnaire et la mesure du débit de pointe n'étaient pas de bons outils, tandis que le test d'effort à la course était un bon test pour identifier les athlètes avec une BIE. Hallstrand *et coll.*⁹²⁷ ont montré qu'un examen physique et l'histoire médicale ne sont pas efficaces pour dépister une BIE. Rundell *et coll.*⁷⁵¹ ont également démontré que les symptômes rapportés par les athlètes n'étaient pas non plus efficaces pour détecter une BIE. Ceci confirme donc la nécessité de tests objectifs.

Des études randomisées sur un grand nombre de sujets sont nécessaires afin de déterminer les meilleures stratégies pour dépister la BIE chez les athlètes, ainsi que le coût-bénéfice d'un tel dépistage. Le dépistage précoce et le diagnostic juste sont les premiers pas vers un bon contrôle de la maladie.

12.2 Prévention et suivi

La rhinite, la rhinoconjonctivite allergique ainsi que l'asthme sont les conditions les plus fréquentes chez les athlètes. La rhinite et la rhinoconjonctivite allergique sont plus fréquentes entre l'âge de 10 ans et de 25 ans, la tranche d'âge où l'on retrouve la majorité des athlètes. La BIE peut survenir à tous les âges, mais elle est plus fréquente chez les jeunes en raison de leur plus grand degré d'activité physique. La rhinite et la BIE peuvent entraîner des symptômes incommodants et avoir un impact négatif sur la qualité de vie, allant jusqu'à compromettre les performances athlétiques.

Le traitement des allergies et des troubles respiratoires pose plusieurs défis, car le contrôle de l'environnement est souvent impossible. Les athlètes sont exposés aux allergènes, aux polluants et à divers irritants pendant l'entraînement et les compétitions. En raison de la ventilation élevée à l'effort, le volume d'air et, par le fait même, la quantité d'allergènes et d'irritants qui atteignent les poumons est énorme.⁸⁷⁹ De plus, les traitements pharmacologiques doivent être conformes aux règles de l'AMA et procurer un contrôle des symptômes avec le moins d'effets secondaires possibles, afin de ne pas nuire aux performances athlétiques. Les athlètes hésitent souvent à prendre quelque médication que ce soit. Il n'est pas rare qu'ils évitent de prendre une médication qui leur est prescrit, même si celle-ci est permise. Plusieurs athlètes de haut niveau ont un style de vie plutôt nomade en raison des compétitions et des camps d'entraînement, ce qui peut entraîner une mauvaise l'observance au traitement et aux mesures environnementales préventives.⁸⁸⁰

Chez tous les sujets qui souffrent d'asthme et d'allergie, y compris les athlètes, le dépistage précoce, l'éducation et les stratégies de prévention, ainsi que l'observance aux traitements pharmacologiques sont essentiels au traitement adéquat et optimal.

12.2.1 Prévention primaire

La prévention primaire propose des interventions qui sont faites avant l'apparition de la maladie, afin de la prévenir.

Il y a quelques années, l'une des stratégies de prévention des allergies était d'éviter, en bas âge, tout contact avec les allergènes potentiels, ce qui devait prévenir une première sensibilisation avec les allergènes respiratoires et alimentaires. On croyait qu'une première sensibilisation aux allergènes alimentaires était un facteur de risque au développement d'allergies respiratoires et, par conséquent, au développement de l'asthme et de la rhinite.⁹²⁸ Par contre, des études plus récentes suggèrent plutôt un rôle protecteur de certaines expositions.⁹²⁹⁻⁹³²

L'hypothèse de l'hygiène, propre aux pays industrialisés, suggère que l'exposition en bas âge à différents microorganismes, empêche la réponse allergique et prévient le développement des allergies.⁹³³ Cette hypothèse de l'hygiène est appuyée par des études épidémiologiques qui ont comparé des populations qui avaient ce type d'exposition à d'autres populations qui n'en avaient pas.⁹³⁴ Par contre, les résultats ne sont pas concluants.

Des études ont démontré que l'immunothérapie chez les individus avec une seule allergie réduisait le développement subséquent de nouvelles allergies à la suite d'un suivi de 3 à 4 ans.⁹³⁵ Mais, encore là, les résultats ne sont pas clairs et d'autres études sont nécessaires afin de préciser si l'immunothérapie peut être efficace comme prévention primaire.

Les autres stratégies dans la prévention de l'asthme incluent l'absence d'exposition à la fumée de cigarette. Les effets de la fumée de cigarette chez l'enfant ont été largement étudiés et ont bien démontré des effets néfastes. Le tabagisme de la mère pendant la grossesse diminue la fonction pulmonaire des enfants.⁹³⁶ De plus, le tabagisme pendant la grossesse et pendant la petite enfance augmente le risque de sillements respiratoires et double le risque que les enfants aient de sérieuses infections respiratoires qui requièrent une hospitalisation.⁹³⁷ Certains ont démontré que l'allaitement maternel a un effet protecteur contre le développement de l'asthme⁹³⁸, mais une autre étude a démontré que l'allaitement maternel diminuait plutôt les risques de sillements respiratoires, mais augmentait le risque d'asthme à l'âge de 6 ans.⁹³⁹

Il n'y a pas de preuve que la pollution atmosphérique contribue au développement de l'asthme. Des études faites dans des villes européennes peu polluées et dans d'autres très polluées ont montré plus de toux et de bronchites dans les villes très polluées, mais pas plus d'asthme ou d'allergie.⁹⁴⁰

Finalement, il existe peu de preuves d'un effet protecteur au développement de l'asthme par des modifications alimentaires telles que la réduction de la consommation de sel, l'augmentation de la consommation de légumes frais ou d'huile de poisson.^{941;942}

12.2.2 Prévention secondaire

Chez les sujets sensibilisés, il est habituellement recommandé d'éviter l'exposition aux allergènes, afin de ne pas aggraver les symptômes. Pour les athlètes, cette recommandation s'applique à l'environnement de la maison et à celui du lieu d'entraînement. Pour les sportifs amateurs, il est facile d'ajuster la pratique sportive afin de minimiser l'exposition aux allergènes; par contre, pour les athlètes d'élite, les options sont plus limitées. De plus, l'entraînement augmente l'exposition aux allergènes en raison de la ventilation élevée à l'exercice.⁸⁷⁹ Les athlètes qui pratiquent des sports extérieurs d'été sont plus sujets à avoir des symptômes d'allergies respiratoires et à voir leurs performances affectées pendant la saison des pollens.⁶⁹³

Pour les athlètes allergiques, il faut, dans la mesure du possible, éviter de s'entraîner à l'extérieur lors de journées où l'indice de pollen est très élevé. Malgré le fait que la quantité de pollen dans l'air soit simple à mesurer, il n'existe pas de courbe dose-réponse ou de dose minimale qui occasionne des symptômes. Les symptômes d'allergie varient beaucoup d'une personne à l'autre en fréquence et en intensité et également au cours de la saison des pollens.^{693;925} Par contre, en ce qui concerne les installations intérieures, il est possible d'installer des filtres au système de ventilation qui pourront empêcher les allergènes de pénétrer.

Les acariens constituent un des principaux allergènes que l'on retrouve à l'intérieur des maisons et des installations sportives. Plusieurs stratégies peuvent être appliquées pour réduire leur exposition: des housses anti-acariens pour la literie, le lavage hebdomadaire à l'eau chaude de la

literie, l'absence de tapis et de peluches et le maintien d'un faible taux d'humidité (environ 40 %).

Pour les athlètes sensibilisés aux animaux, il est préférable d'éviter d'être en contact avec ceux-ci, mais la faisabilité de cette mesure est parfois limitée par l'attachement que les gens ont pour leur animal.

Chez les athlètes de sports équestres, on retrouve une faible prévalence d'atopie, probablement en raison d'une sélection naturelle pour les sujets non atopiques, car l'exposition aux allergènes est très importante. D'autre part, chez les nageurs, l'incidence d'atopie est plutôt élevée, car l'environnement de la piscine est un milieu peu allergène, ce qui encourage probablement les sujets atopiques à choisir ce sport.⁸⁷⁹ Par contre, l'exposition au chlore peut provoquer d'autres symptômes comme la congestion nasale, particulièrement chez les sujets avec une rhinite allergique.⁹⁴³

12.2.2.1 Assainissement de l'environnement

La BIE dépend de l'intensité de l'exercice, car l'exercice intense requiert une ventilation élevée pour répondre aux besoins métaboliques et cette ventilation élevée est l'élément clé de la pathophysiologie de la BIE.⁷⁷³ La réponse bronchique est aussi influencée par les conditions environnementales : l'air froid et sec favorise davantage la bronchoconstriction, tandis que l'air chaud et humide la minimise.^{944;945} La différence de température pendant et après l'effort semble aussi influencer la sévérité de la bronchoconstriction : l'inhalation d'air chaud à la suite d'un effort en air froid semble favoriser la bronchoconstriction, tandis que l'inhalation d'air froid post effort également effectué en air froid semble diminuer la bronchoconstriction.⁵⁶⁴

L'hyperventilation à l'effort augmente l'exposition aux allergènes et aux polluants extérieurs (particules, dioxyde de soufre, oxyde d'azote, l'ozone) et intérieurs (monoxyde de carbone, oxyde nitrique, dioxyde d'azote) et peut augmenter la sévérité de la BIE.

Certains auteurs ont rapporté les effets bénéfiques de couvrir le nez et la bouche à l'aide d'un masque pour l'entraînement en air froid.^{946,947} Le remplacement des resurfaçuses à gaz par des resurfaçuses électriques pourrait également être bénéfique.

L'exercice peut causer une tachyphylaxie à la BIE.⁹⁴⁸ En fait, l'échauffement préalable à l'exercice principal peut diminuer la réponse des bronches à un exercice subséquent (période réfractaire). L'échauffement doit être très progressif et suffisamment long, à environ 80 % de la VO_{2max} , avant l'exercice principal. La période réfractaire à un bronchospasme varie de 40 minutes à plus de trois heures.⁹⁴⁹ Il est important de noter que les bronches sont réfractaires à l'exercice, mais pas aux autres stimuli.⁹⁵⁰

Le retour au calme et la diminution progressive de l'intensité de l'effort semblent aussi avoir des effets bénéfiques en réchauffant les bronches plus graduellement, ce qui occasionne une vasodilatation et un œdème moins importants, contrairement à l'arrêt brusque et soudain de l'effort.⁹⁵¹

L'intensité de la BIE dépend également du degré de réactivité bronchique. Chez les athlètes avec un asthme persistant, la réactivité bronchique est augmentée. Son traitement est donc très important, car l'intensité de la BIE est proportionnelle au degré de réactivité bronchique non-allergique de base. Les infections virales peuvent augmenter la réactivité bronchique et également la sévérité de la BIE.⁹⁵²

L'amélioration de la condition physique diminue la ventilation-minute pour un même effort et une plus faible ventilation-minute permet de diminuer la sévérité de la BIE. Par contre, pour une même ventilation-minute, la BIE est la même chez des sujets entraînés par rapport à des sujets sédentaires, ce qui implique que l'entraînement est bénéfique pour les sujets asthmatiques, mais qu'il ne diminue pas la réactivité bronchique.⁹⁵³

12.2.2.2 Traitements pharmacologiques

Parfois, les mesures d'évitement des facteurs environnementaux ne suffisent pas à contrôler les symptômes d'allergie et d'asthme. Étant donné que le contrôle de l'environnement est d'autant plus difficile chez les athlètes d'élite, la médication devient une partie importante du traitement.

Chez les athlètes, il est particulièrement important de choisir une médication qui permet un bon contrôle tout en ayant le minimum d'effets secondaires, afin de ne pas influencer les performances et de respecter les règlements anti-dopage.

Chez les athlètes qui souffrent de rhinite allergique, les corticostéroïdes nasaux sont les médicaments qui offrent le meilleur effet. Les corticostéroïdes nasaux sont efficaces pour réduire la congestion nasale, la rhinorrhée, les éternuements et les démangeaisons. Katelaris *et coll.*⁸⁸⁰ ont démontré une amélioration des symptômes, de la qualité de vie et des scores de performances chez des athlètes traités avec du budésonide.

Les antihistaminiques sont efficaces pour diminuer les symptômes de rhinoconjonctivite associés aux allergies. Il est recommandé de les prendre au besoin. Par contre, chez les athlètes qui souffrent d'allergies saisonnières et de symptômes incommodes, il est suggéré de prendre des antihistaminiques sans somnolence (de dernière génération) de façon quotidienne. Il faut toutefois éviter les antihistaminiques qui sont associés à la pseudoéphédrine, car ces produits sont interdits par l'AMA.

La BIE peut être prévenue par l'utilisation avant l'effort d'agonistes β_2 inhalés de courte durée d'action. Deux à quatre bouffées d'agonistes β_2 inhalés, 30 minutes avant l'exercice, sont recommandées. Leur effet est rapide, soit en moins de 10 minutes, et il dure entre quatre à six heures.⁴⁷⁰ Les agonistes β_2 inhalés de longue action offrent également une bonne protection contre la BIE. Ils doivent être pris au moins 30 minutes avant l'effort et leur effet dure entre dix et 12 heures.⁴⁷⁰ Par contre, des études ont montré que l'utilisation régulière et prolongée des β_2 agonistes inhalés de courte et de longue action est associée à une réduction de l'effet protecteur, plutôt en termes de durée (tachyphylaxie).^{571;952;954}

Les effets secondaires sont habituellement liés à la dose et associés à la stimulation des récepteurs à adrénérgiques extrapulmonaires. Les principaux effets secondaires sont : les tremblements par la stimulation des récepteurs β des muscles squelettiques, ainsi que des palpitations et une tachycardie attribuées à la stimulation cardiaque (réflexe secondaire à la vasodilatation périphérique et probablement aussi à la stimulation des récepteurs β_1 cardiaques). Ces effets ont, par contre, tendance à disparaître avec la prise répétée du médicament. Toutefois, l'administration intraveineuse de salbutamol peut entraîner des effets plus marqués et prolongés tels qu'une tachycardie, une hypokaliémie et une hyperglycémie.⁴⁷⁰

Les bronchodilatateurs de courte durée d'action sont indiqués pour le traitement et la prévention des symptômes d'asthme aigus et ils doivent être utilisés au besoin.⁵⁸³ Si leur utilisation augmente, c'est qu'il y a généralement une perte de maîtrise de l'asthme requérant une introduction ou une augmentation d'une médication anti-inflammatoire.

Les bronchodilatateurs de longue durée d'action doivent être toujours utilisés en association avec un traitement anti-inflammatoire lorsque l'asthme n'est pas bien contrôlé, avec une dose optimale de corticostéroïdes inhalés, particulièrement en présence de symptômes nocturnes.

Les anticholinergiques (Atrovent) ont un effet bronchodilatateur plus lent que les agonistes β , leur effet maximal étant atteint environ 90 minutes après l'administration pour durer entre trois et cinq heures.⁵⁸⁴ Il est indiqué lorsque le sujet demeure symptomatique malgré le traitement avec agonistes β_2 et corticostéroïdes inhalés ou chez les sujets intolérants aux autres bronchodilatateurs.⁴⁷⁰ Ces effets secondaires (sécheresse de la bouche, vision trouble, rétention urinaire) sont plutôt rares en raison de sa faible absorption au niveau systémique.⁵⁸⁵

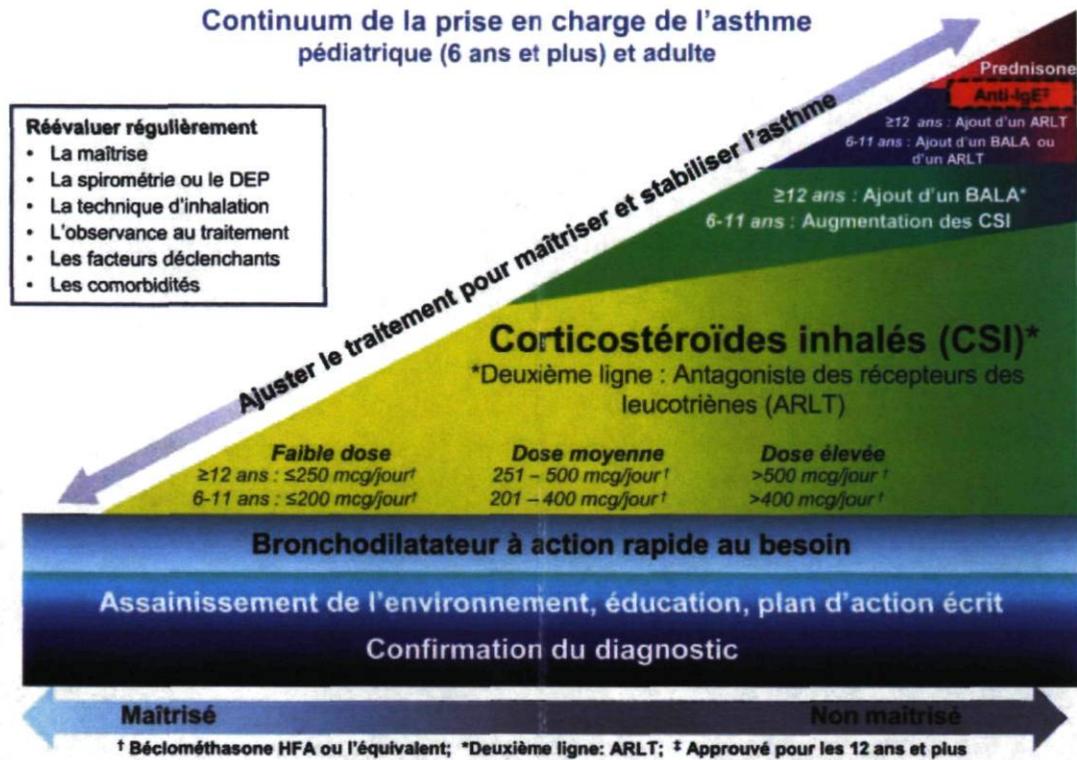
Les corticostéroïdes inhalés inhibent la cascade inflammatoire, dont plusieurs étapes du métabolisme de l'acide arachidonique, l'accumulation et l'activation de plusieurs cellules inflammatoires, la production d'interleukines, de prostaglandines et de leucotriènes⁹⁵⁵; ils empêchent aussi l'augmentation de la perméabilité vasculaire, ils augmentent la réponse adrénérgique des agonistes β_2 du muscle lisse bronchique. Les corticostéroïdes inhalés peuvent

également réduire les réactions asthmatiques allergiques et diminuer la réactivité bronchique à long terme.⁵⁸⁶

Les effets secondaires des corticostéroïdes inhalés sont la dysphonie (voix rauque) et la candidose bucco-pharyngée (infection à champignons), mais cet effet peut être souvent évité en se rinçant la bouche après la prise du médicament. Par inhalation, les corticostéroïdes n'ont pas les effets importants des corticostéroïdes systémiques tels que l'ostéoporose et le retard de croissance chez l'enfant. Les corticostéroïdes inhalés sont indiqués lorsque les bronchodilatateurs β_2 -agonistes sont utilisés plus de trois fois par semaine. La dose minimale qui permet une bonne maîtrise des symptômes doit toujours être recherchée. Les corticostéroïdes systémiques, comme la prednisone, sont utilisés dans les cas d'asthme très sévères.⁴⁷⁰

Les anti-leucotriènes ont également montré un effet protecteur contre la BIE.^{956;957} Une seule dose de montelukast (10 mg) a montré une protection à l'intérieur d'une heure et jusqu'à douze heures après l'administration. De plus, il ne semble pas être associé à une tachyphylaxie, même après plusieurs mois d'utilisation.^{850;958}

Figure 19
Continuum de la prise en charge de l'asthme



Lignes directrices canadiennes en santé respiratoire 2010. Société canadienne de thoracologie

Tableau 21
Médications pour le traitement de l'asthme selon les règles de l'AMA

<i>Noms commerciaux</i>	<i>Noms génériques</i>	<i>Règlements antidopage</i>
Corticostéroïdes inhalés		
Flovent	Fluticasone	Permis
Pulmicort	Budésonide	Permis
Alvesco	Ciclésonide	Permis
Q-Var	Béclométhasone	Permis
β₂ courte action		
Ventolin	Salbutamol	Permis (limite de 1600 µg/24h)
Bricanyl	Terbutaline	Interdit AUT
Airomir	Salbutamol	Permis
β₂ longue action		
Oxeze	Formotérol	Interdit AUT
Serevent	Salmétérol	Permis
Combinaisons		
Advair	Salmétérol/Fluticasone	Permis
Symbicort	Formotérol/Budésonide	Interdit AUT
Antileucotriènes		
Singulair	Montélukast	Permis
Anticholinergiques		
Atrovent	Bromure ipratropium	Permis
Spiriva	Bromure tiotropium	Permis

AUT: Autorisation d'usage thérapeutique au Centre canadien pour l'éthique dans le sport (CCES) et aux Fédérations sportives internationales, ainsi qu'à la Commission médicale du Comité international olympique (CM-CIO) lors des Jeux. Ces organismes sont supervisés par l'Agence mondiale antidopage (AMA).

12.2.2.3 Immunothérapie

L'efficacité clinique de l'immunothérapie aux allergènes, chez les patients avec une rhinite allergique, a été démontrée, mais reste un traitement marginal de l'asthme en raison de la présence d'autres options thérapeutique, à son effet variable d'un sujet à l'autre, et des difficultés liées à son administration (effets secondaires, coût, durée). Suite à ce traitement, les symptômes d'allergie peuvent être atténués et l'utilisation de la médication réduite.⁹⁵⁹ L'immunothérapie, en raison de ses effets à long terme, peut être efficace chez les athlètes allergiques chez qui le contrôle de l'environnement et la médication ne sont pas suffisants pour contrôler adéquatement les symptômes.^{879;960} Le rapport risque-bénéfice devrait être considéré pour chacun des cas et les athlètes devraient éviter de s'entraîner dans les heures suivant les injections. Tel que mentionné plus haut, certaines réserves sont évoquées en ce qui a trait à l'immunothérapie chez les sujets asthmatiques, car l'asthme peut s'exacerber.⁹⁶¹ De plus certaines études ont montré l'efficacité de l'immunothérapie chez des sujets asthmatiques⁹⁶²⁻⁹⁶⁴, tandis que d'autres n'ont pas démontré de preuve clinique de l'amélioration de l'asthme.^{965;966}

13. DÉPISTAGE MÉDICAL PRÉPARTICIPATION AUX SPORTS

La participation aux sports d'élite, en plus de la performance et du dépassement de soi, est aussi importante dans une perspective de santé. Il n'y a pas de doute que l'exercice physique régulier réduit les risques de mortalité prématurée, de maladie coronarienne, d'HTA, de cancer du colon, d'obésité et de diabète. Sarna *et coll.*⁹⁶⁷ ont rapporté que les athlètes d'élite finlandais de sports d'endurance ou de force avaient une espérance de vie plus élevée que des sujets sédentaires (75,6 vs. 69,9 ans), ainsi qu'un taux d'hospitalisation plus faible en âge plus avancé (maladie coronarienne, maladies pulmonaires et cancer), mais ces athlètes étaient hospitalisés plus souvent pour des blessures musculosquelettiques.⁹⁶⁸ Toutefois, le sport de haut niveau, nous amène à s'interroger sur les bénéfices et les risques pour la santé.

Une des priorités du Comité international olympique (CIO) est de protéger la santé de l'athlète. Aux Jeux olympiques de Beijing (Pékin), 10 500 athlètes provenant de 204 pays ont pris part aux compétitions. Le CIO avait mis sur pied un système de surveillance des blessures, d'abord aux Jeux d'Athènes pour les sports d'équipe et, ensuite, aux Jeux de Beijing, pour tous les athlètes. À Beijing, ce programme a montré que 10% des athlètes avaient subi une blessure.⁹⁶⁹ Aux Jeux de

Londres (tout comme ce fut le cas à Vancouver), ce programme de surveillance couvrira aussi les maladies autres que musculo-squelettiques. Cette surveillance se veut un prérequis au développement de programmes de prévention de la santé de l'athlète.⁹⁷⁰ En mars 2009, le CIO a rassemblé un groupe d'experts afin de formuler des recommandations pour l'évaluation préparticipation aux sports (EPPS) chez l'athlète d'élite. L'objectif de ce groupe d'experts était de réviser les bénéfices et les effets négatifs des EPPS.

Les EPPS sont utilisées afin d'évaluer les conditions médicales et musculosquelettiques qui pourraient prédisposer les athlètes à des blessures avant leur participation aux sports de compétition. Le premier objectif est de détecter des conditions médicales potentiellement fatales ou invalidantes, surtout celles qui sont associées aux morts subites d'origine cardiovasculaire, qui rendraient la participation de l'athlète à son sport non sécuritaire. Par exemple, la cardiomyopathie hypertrophique, qui peut être asymptomatique jusqu'à ce qu'une arythmie fatale survienne, peut être détectée par un bilan cardiologique complet. Les EPPS servent aussi d'outil pour un suivi continu de la santé de l'athlète et permettent d'obtenir des données sur différents facteurs de risque.

Le dépistage est une stratégie utilisée pour dépister dans une population une maladie ou une condition médicale présentant ou non des symptômes.⁹⁷¹ Le but est d'identifier une condition pathologique précocement afin d'intervenir tôt dans son développement et ainsi réduire la morbidité qui y est associée et, éventuellement, la mortalité. Pour s'assurer que les programmes de dépistage apportent des bénéfices, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a émis des critères pour évaluer les programmes de dépistage.⁹⁷² Les principaux critères à propos du dépistage doivent concerner un problème de santé important (sévérité de la condition ou une fréquence élevée), que ce problème soit dépisté à un stade précoce et que le traitement au début de la maladie soit plus profitable que dans un stade plus avancé de la maladie.

D'un point de vue de la santé publique, il n'existe pas jusqu'à maintenant de preuves qui suggèrent des tests de dépistage spécifiques pour les athlètes d'élite, sauf ceux indiqués pour la population générale. Ceci s'explique principalement par le faible risque de conditions sévères dans cette population. Le peu de tests appropriés pour le dépistage est aussi une limitation

importante. Les tests de dépistage doivent être fiables, sensibles, spécifiques et abordables. Par contre, les EPPS ont également pour but de s'assurer que les problèmes de santé soient pris en charge de façon adéquate et de déterminer s'il existe un risque pour l'athlète de prendre part à l'entraînement ou à la compétition.

Plusieurs conditions médicales sont asymptomatiques et, mêmes si elles ne présentent pas des risques importants pour la santé, peuvent altérer la performance comme par exemple, le déficit en ferritine qui est très fréquent, surtout chez les athlètes de sexe féminin.¹⁰⁷ Des évaluations périodiques permettent de dépister ce genre de problèmes et donnent l'occasion d'identifier des barrières à la performance. Les EPPS permettent également à l'athlète de développer une relation de confiance avec un professionnel de la santé qui sera impliqué tout au long de sa carrière. C'est une occasion d'éduquer l'athlète et l'entraîneur sur les problèmes de santé et les comportements de santé qui y sont associés. Les EPPS sont aussi une occasion de mettre à jour les AUT aux organismes nationaux et internationaux pour les médicaments et les suppléments nutritionnels. De façon générale, les EPPS devraient idéalement être effectuées dans une période de plan annuel d'entraînement, telle que la période de repos, qui alloue suffisamment de temps pour le traitement des blessures ou la prise en charge d'une nouvelle condition médicale. Finalement, les EPPS représentent une excellente occasion d'analyser les caractéristiques qui placent les athlètes à risque de blessures ou de maladie en fonction du sport pratiqué, du genre ou de l'âge.

Plusieurs études se sont attardées aux résultats des évaluations de dépistage chez les athlètes du niveau secondaire (moyenne d'âge de 15 ans) et elles ont montré une faible prévalence de conditions médicales nécessitant la restriction de la pratique sportive.⁹⁷³⁻⁹⁸⁰ Moins de 1 % des athlètes américains de niveau secondaire ont échoué les évaluations de dépistage pré-participation aux sports.⁹⁸¹ L'étude de Lively *et coll.*⁹⁸¹ a rapporté les résultats d'évaluation de dépistage fait chez des étudiants de niveau collégial (moyenne d'âge de 19 ans), quatre-vingt-six pour cent ont passé l'évaluation sans que l'on trouve une condition médicale ou orthopédique particulières. Chez 13,9 % une restriction partielle aux sports fut nécessaire et chez 0,2 % une restriction complète aux sports fut nécessaire en raison d'une condition médicale sérieuse. Les anomalies cardiovasculaires étaient responsables de 35,9 % des cas qui ont nécessité une restriction partielle ou complète, et la condition la plus fréquente était l'HTA ($\geq 140/90$ mmHg). Ensuite, trois cas

d'arythmie, trois cas de souffle cardiaque et un cas de maladie cardiaque congénitale ont été découverts.

13.1 Dépistage des conditions cardiaques

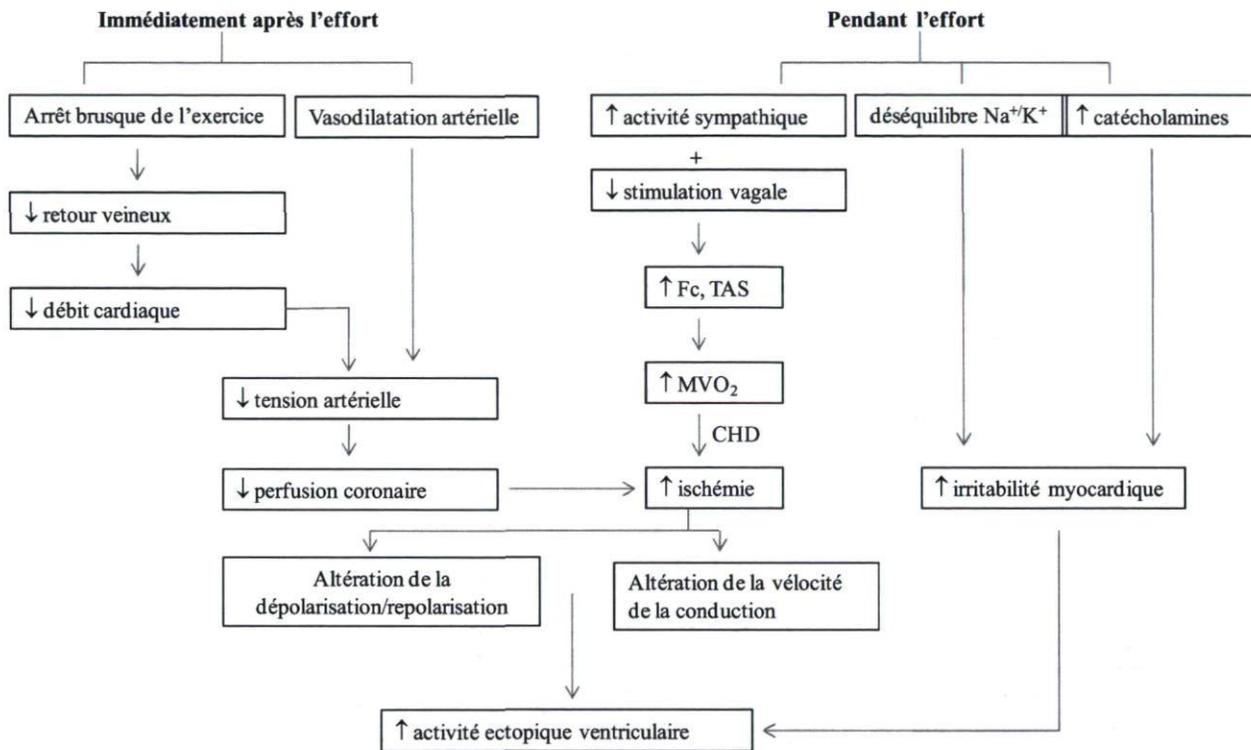
Le but des EPPS en cardiologie est de détecter des maladies cardiovasculaires, surtout celles qui prédisposent aux risques de mort subite. Les morts subites à l'effort sont souvent la première et, malheureusement, la dernière manifestation d'une maladie cardiovasculaire sous-jacente qui a évolué de façon silencieuse. L'entraînement de haut niveau est associé à un risque accru de mort subite d'origine cardiaque, avec un risque relatif 2,8 fois plus élevé chez les athlètes comparativement aux sujets non-athlètes.⁹⁸² Il est important de noter que ce n'est pas l'entraînement lui-même qui est la cause de cette incidence plus élevée, mais que la combinaison d'un effort intense chez des athlètes présentant une maladie cardiovasculaire sous-jacente peut conduire, le plus souvent, à une arythmie fatale.⁹⁸³ Le risque relatif diffère selon la maladie. Il est plus élevé dans les cas de cardiomyopathie, comme la cardiomyopathie hypertrophique, la maladie arythmogène du ventricule droit ou les anomalies des artères coronaires.⁹⁸²

Par leur participation à des efforts physiques très intenses, les athlètes sont potentiellement vulnérables aux morts subites reliées à l'exercice. Contrairement aux adultes où les morts subites cardiovasculaires se produisent tôt le matin, chez les jeunes, elles surviennent surtout en après-midi ou en début de soirée et elles sont associées à l'entraînement ou aux compétitions.²³² Le risque de mort subite cardiovasculaire chez l'athlète augmente avec l'âge et il est plus élevé chez les hommes. La prévalence de mort subite cardiovasculaire chez les athlètes américains de niveaux secondaire et collégial (12 à 24 ans) est estimée à moins de 1 sur 100 000 par année^{269;984}, tandis qu'en Italie, la prévalence annuelle est d'environ de 3 sur 100 000 athlètes (12 à 35 ans).⁹⁸²

La majorité des athlètes qui décèdent subitement n'ont jamais présenté de symptômes antérieurement.²⁶⁹ Par conséquent, l'EPPS représente la seule stratégie capable d'identifier les athlètes avec une maladie cardiaque silencieuse, permettant ainsi de réduire les risques de mort subite et la progression de la maladie. Identifier les athlètes asymptomatiques avec une maladie cardiaque est important, car la mort subite peut être prévenue dans une certaine mesure en

restreignant la pratique du sport de haut niveau^{245;985}, mais aussi par le traitement pharmacologique ou chirurgical précoce de la maladie.⁹⁸⁵

Figure 20. Altérations physiologiques survenant à l'exercice intense et pendant la récupération



Adapté de Thompson *et coll.*²⁶⁰

L'American Heart Association (AHA) recommande le dépistage cardiovasculaire avant la participation athlétique et ensuite un suivi tous les 2 à 4 ans pour les jeunes de niveaux secondaire et collégial.^{986;987} L'évaluation doit inclure l'histoire personnelle et familiale et un examen physique axé sur les conditions médicales associées aux événements qui peuvent survenir à l'effort.⁹⁸⁶ Il n'existe pas de consensus sur l'utilisation de l'ECG : l'AHA ne recommande pas systématiquement l'utilisation de l'ECG lors du dépistage^{988;989}, tandis que la Société européenne de cardiologie⁹⁹⁰ et le CIO⁹⁹¹ le recommande comme examen de routine lors des évaluations de préparticipation.⁹⁹⁰ Toutefois, de récentes données appuient le rôle de l'ECG dans la réduction du risque de mortalité chez les athlètes.⁹⁹² L'ECG est anormal chez la plupart des individus avec une CMH (plus de 90%) et chez ceux avec une maladie arythmogène du

ventricule droit (plus de 80%). L'ECG permet aussi d'identifier les athlètes avec un syndrome de Wolfe-Parkinson-White, des canalopathies telles que le syndrome du QT long et le syndrome de Brugada.^{993;994} Il a été démontré que l'ECG ajouté à l'examen et à l'histoire médicale augmente la capacité d'identifier des troubles cardiaques.^{993;994}

Jusqu'à présent, l'échocardiographie n'est pas indiquée dans les EPPS, sauf si des anomalies sont observées à l'ECG. Chez les athlètes de plus de 35 ans, le test d'effort avec ECG semble efficace pour détecter les anomalies cardiaques⁹⁹⁵ et il est recommandé pour tous les athlètes qui présentent un profil cardiovasculaire à risque.²⁶⁰ Par contre, plusieurs critiques sont portées sur l'ECG, car il n'existe pas de grandes cohortes d'athlètes testés et non testés.⁹⁸³ L'évaluation de plusieurs milliers d'athlètes seraient nécessaire étant donné la faible prévalence des cardiomyopathies, et ceux-ci devraient être suivis pendant plusieurs années, soit au moins 20 ans étant donné leur jeune âge lors de l'évaluation initiale.⁹⁸³

Tableau 22
Histoire médicale personnelle et familiale pour le dépistage des maladies cardiaques

Histoire familiale de mort subite cardiovasculaire avant l'âge de 50 ans
Histoire familiale de cardiomyopathie, maladie coronarienne, syndrome de Marfan, syndrome du QT long, arythmies sévères ou autre maladie cardiovasculaire
Syncope ou quasi syncope
Douleur ou inconfort thoracique à l'effort
Dyspnée ou fatigue très importante pour l'intensité de l'effort
Palpitations ou rythme cardiaque irrégulier

Adapté de Ljungqvist *et coll.*⁹⁸³

Tableau 23
Examen physique pour le dépistage des maladies cardiaques

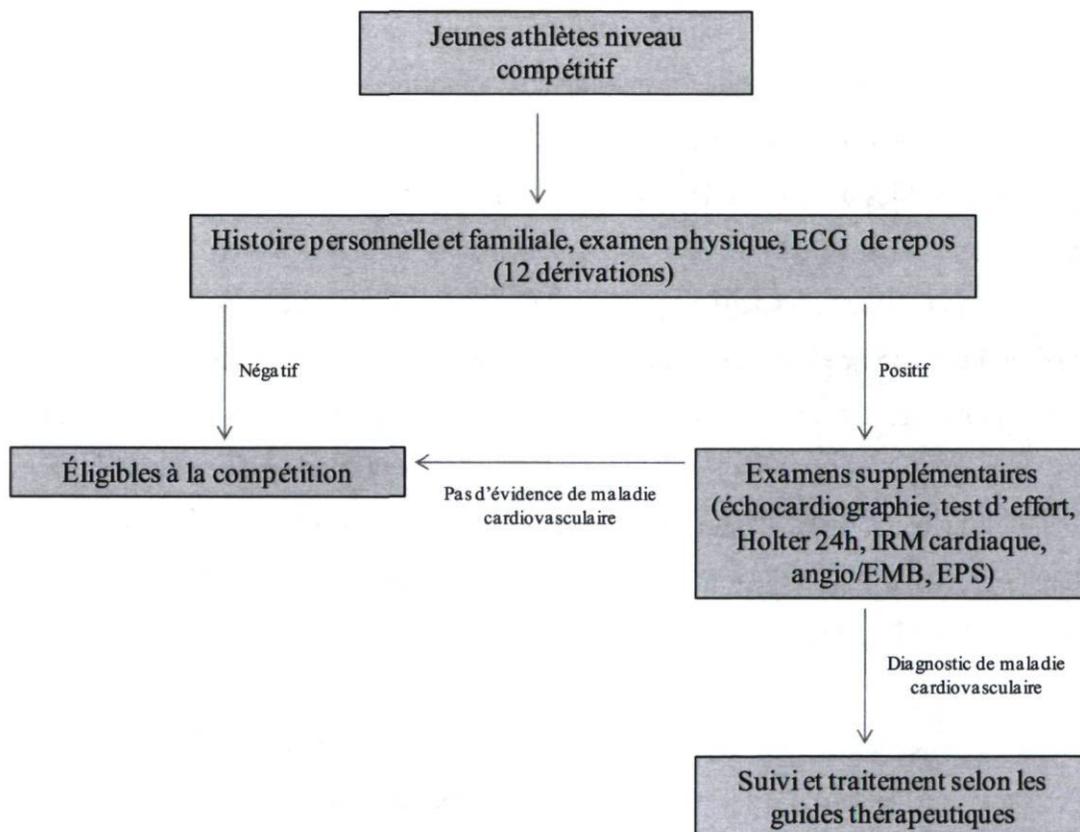
Caractéristiques musculosquelettiques ou articulaires du syndrome de Marfan
Pouls artériel fémoral diminué ou retardé
Click au milieu ou en fin de systole
B2 anormal
Souffle cardiaque (grade systolique >2/6 et tous les grades diastoliques)
Rythme cardiaque irrégulier
Tension artérielle bilatérale > 140/90 mm Hg à plus d'une occasion (brachial)

Adapté de Ljungqvist *et coll.*⁹⁸³

Les recommandations européennes sont largement inspirées de l'étude d'observation qui a été conduite dans la région de Veneto en Italie.⁹⁹² Depuis 1982, l'Italie impose l'évaluation préparticipation avec ECG à tous les athlètes. L'incidence annuelle des morts subites chez les athlètes de 12 à 35 ans a diminué de 89% avec le dépistage, soit de 3,6 à 0,4 par 100 000 athlètes. Il n'y a pas eu de diminution des décès chez les non-athlètes, ce qui suggère que le dépistage est à l'origine de cette diminution. Jusqu'à maintenant, cette étude procure la meilleure preuve de l'utilité du dépistage pré-participation chez les athlètes, mais elle a certaines limitations.⁹⁹⁶

Figure 21

Protocole du dépistage cardiovasculaire de l'étude italienne



IRM : imagerie par résonance magnétique, angio EMB : angiographie de contraste / biopsie endomyocardique, EPS : étude électrophysiologique avec stimulation ventriculaire

Adapté de Corrado *et coll.*⁹⁹⁷

13.1.1 Limitations du dépistage en cardiologie

L'étude italienne présente cependant certaines limitations à son interprétation. D'abord, l'étude ne compare pas les athlètes dépistés et ceux non dépistés, puisqu'il s'agit d'une étude observationnelle et elle n'a pas comparé le dépistage avec et sans ECG. Ensuite, il existe des différences de prévalence des maladies cardiaques entre l'Italie et les autres pays. Aux États-Unis, la principale cause de mort subite reliée à l'exercice est la CMH,^{232;984} tandis qu'en Italie, il s'agit de la maladie arythmogène du ventricule droit.⁹⁸⁵ De plus, le taux annuel des décès en Italie avant l'initiation du dépistage était élevé (1 sur 27 000 athlètes) comparativement à d'autres études.⁹⁸⁴ Finalement, il est possible qu'il existe des différences de population entre les athlètes et les sujets non-athlètes qui provenaient uniquement de la région de Veneto, en Italie.²⁶⁰

Deux pour cent des athlètes italiens présentaient une condition cardiaque potentiellement fatale, soit une prévalence plus élevée que la prévalence rapportée aux États-Unis en dépistant avec l'ECG (0,4%)⁹⁹⁸ et avec l'échocardiographie (0,5%).⁹⁹⁹ Par contre, ces 2 populations d'athlètes ne sont pas comparables au niveau de l'âge et du genre, car les athlètes masculins et les athlètes plus âgés sont plus à risque de mortalité cardiovasculaire.^{982;984} Aux États-Unis, le taux de mort subite cardiovasculaire chez les jeunes athlètes de niveaux secondaire et collégial est 5 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes (0,75/100000 vs. 0,13/100000 athlètes/année). Les athlètes masculins âgés de 20 à 24 ans ont un taux de décès 2 fois plus élevé que les athlètes masculins âgés de 12 à 19 ans (1,45/100000 vs. 0,66/100000 athlètes/année).⁹⁸⁴ Le taux de mortalité des athlètes italiens était probablement plus élevé au début de l'étude (3,6/100000 athlètes/année) à cause de l'inclusion prédominante d'athlètes masculins (82%) et également plus âgés de l'ordre de 12 à 35 ans.⁹⁸²

L'étude italienne porte sur des sujets provenant d'une région géographique bien spécifique (Veneto), tandis que le taux de mortalité de mort subite cardiovasculaire provenant des États-Unis est basé essentiellement sur une analyse rétrospective de collecte de données faite par le National Center for Catastrophic Sport Injury Research (NCCSIR) chez les athlètes de niveau collégial et secondaire.^{984;996} Quoique que cette source d'information soit la meilleure aux États-Unis, sa fiabilité pour estimer le taux de mortalité cardiovasculaire chez les athlètes n'est pas de 100%, car la collecte de données est basée sur des rapports non officiels.⁹⁹⁷ Effectivement, il est

peu probable que tous les cas de mort subite cardiovasculaire chez l'athlète soient rapportés au NCCSIR, ce qui a sans doute pour conséquence de sous-estimer le taux de mortalité.⁹⁸⁴ De plus, l'estimation de la prévalence de morts subites cardiovasculaires ne reflète pas le nombre réel d'athlètes actifs à chaque année. Il s'agit plutôt du nombre de participants divisé par une estimation du nombre moyen de sports auxquels participent chacun des athlètes de niveau secondaire et collégial.⁹⁹⁷

L'absence de décès chez les 2% d'athlètes italiens⁹⁹⁷ qui ont été disqualifiés du sport de compétition soulève une question. Ces athlètes étaient-ils vraiment à risque d'évènements cardiaques reliés à l'exercice? Il est peu probable que ces athlètes aient complètement arrêté leur pratique sportive pour d'adopter un mode de vie sédentaire afin d'éviter les risques de morts subites. La disqualification pour certaines conditions est prudente et permet d'évaluer le pronostic de la maladie, mais le pronostic de la plupart des maladies cardiaques est basé sur l'étude des sujets symptomatiques, symptômes qui ont conduit au diagnostic. Il n'existe pas de données sur des sujets asymptomatiques chez qui on a posé un diagnostic à la suite d'un dépistage. Le pronostic pourrait être différent chez ce groupe de sujets. Les programmes de dépistage vont probablement exclure des athlètes qui ne présentent pas vraiment un risque augmenté et ainsi les empêcher de participer à leur sport. Dans l'étude de VanCamp *et coll.*⁹⁸⁴, 10 des 55 athlètes qui sont décédés ne présentaient pas d'ECG anormal. Par contre, il y a une forte relation cause-effet entre l'implantation du programme et la diminution de la mortalité (89%), ce qui ne fait pas beaucoup de doutes sur l'efficacité du dépistage à identifier les athlètes à risque et sa capacité à sauver des vies.⁹⁹⁷

L'AHA¹⁰⁰⁰ et l'American College of Sports Medicine (ACSM)¹⁰⁰¹ recommandent un test d'effort maximal chez tous les sujets souffrant d'une maladie cardiaque connue. Les lignes directrices en ce qui a trait à l'éligibilité aux sports de compétition chez les adultes et les enfants sont présentées dans la 36th Bethesda Conference.¹⁰⁰²

Des données suggèrent que plusieurs individus qui ont des évènements cardiaques reliés à l'exercice ont éprouvé des symptômes avant-coureurs qui ont été ignorés par eux-mêmes ou leur médecin.^{232;1003-1005} Des 134 jeunes athlètes qui sont décédés de façon subite à l'exercice, 121

(90%) sont décédés pendant ou immédiatement après l'effort; 24 (18%) ont probablement eu des symptômes reliés à leur condition cardiaque dans les 36 mois qui ont précédé leur décès.²³² De même, chez les sujets d'âge adulte, 50% des coureurs¹⁰⁰³, 75% des joueurs de squash¹⁰⁰⁶ et 81% des marathoniens¹⁰⁰⁴ qui sont décédés subitement pendant l'effort ont probablement eu des symptômes dans la semaine avant leur décès. La plupart des individus ont rapporté leurs symptômes seulement à leurs proches, et seulement quelques-uns ont consulté un médecin. Il est donc important pour les athlètes d'être attentifs à leurs symptômes et d'obtenir un avis médical.

Sofi *et coll.*⁹⁹⁵ ont analysés une série de données sur l'évaluation cardiovasculaire incluant un ECG de repos et à l'effort. Les auteurs sont en faveur de la réalisation d'un ECG d'effort pour détecter des anomalies cardiaques, comme les arythmies supraventriculaires et la maladie coronarienne, surtout parmi les sujets d'âge moyen et les sujets plus âgés. Une proportion considérable des sujets qui ont été disqualifiés pour des troubles cardiaques ne montrait aucune anomalie ou ne montrait que des anomalies bénignes sur l'ECG de repos, mais ces altérations pathologiques étaient clairement visibles à l'ECG d'effort. Pelliccia *et coll.*¹⁰⁰⁵ ont montré que certains types de repolarisation, généralement anodins chez les athlètes, pourraient représenter l'expression initiale d'une maladie sous-jacente et devraient justifier une investigation plus approfondie.

L'utilisation systématique de l'ECG n'est pas encore largement acceptée et soulève plusieurs questions importantes non résolues d'un point de vue clinique et éthique.⁹⁹⁵ D'abord, l'importance clinique des changements observés à l'ECG chez les athlètes n'est pas complètement établie. L'implantation de L'ECG de façon systématique résulterait en un grand nombre de faux positifs entraînant des tests supplémentaires, de l'anxiété pour les athlètes ainsi que des coûts importants.⁹⁹⁵

13.1.2 Sensibilité du dépistage en cardiologie

La majorité des conditions cardiaques responsables des morts subites cardiovasculaires sont cliniquement silencieuses et elles sont rarement diagnostiquées sur la base de symptômes.^{260;269;984;985;990;1007} C'est ce qui explique qu'un programme de dépistage basé seulement sur l'histoire médicale et familiale et sur l'examen physique est peu efficace pour

identifier un athlète à risque de mort subite cardiovasculaire.²³¹ Le programme de dépistage italien a montré que l'ajout de l'ECG avait augmenté substantiellement l'habileté à identifier des athlètes asymptomatiques qui avaient potentiellement des maladies cardiaques fatales.⁹⁹⁷ Parmi 33 735 athlètes qui ont participé au dépistage préparticipation en Italie, 3016 (8,9%) ont été référés pour des examens supplémentaires, principalement pour une échocardiographie, et 621 ont été disqualifiés (1,8%) en raison d'une condition cardiaque.⁹⁸⁵ Des 22 athlètes avec un diagnostic de CMH, tous asymptomatiques, 18 (82%) montraient une ou des anomalies à l'ECG à l'évaluation initiale et 5 (23%) avaient des extra-systoles ventriculaires. Inversement, seulement 5 (23%) des athlètes avaient une histoire familiale de CMH ou un souffle cardiaque ou les deux.

De plus, l'ECG permet de dépister d'autres maladies, telles que le syndrome du QT long, le syndrome de Brugada, le syndrome de Wolff-Parkinson-White et la cardiomyopathie dilatée, qui sont responsables d'environ deux tiers des événements fatals, incluant la CMH, chez les athlètes aux États-Unis et en Italie.⁹⁹⁰ Par contre, la possibilité de dépister une maladie coronarienne prématurée ou une anomalie des artères coronaires est limitée par la rareté des signes d'ischémie à l'ECG de repos, mais l'ECG d'effort peut augmenter les chances de voir des signes d'ischémie myocardique.^{985;990} L'utilisation de l'ECG d'effort est par contre limitée par sa faible sensibilité/spécificité pour la maladie coronarienne et les anomalies des artères coronaires chez les jeunes athlètes.⁹⁸⁵

13.1.3 Spécificité du dépistage en cardiologie

Le dépistage n'a pas pour but de poser un diagnostic. Il sépare les sujets qui ont probablement une maladie de ceux qui n'en ont probablement pas. Les sujets chez qui on suspecte une maladie seront subséquentement référés pour d'autres examens afin de confirmer le diagnostic.⁹⁹⁷ Traditionnellement, l'ECG est considéré comme un outil de dépistage non spécifique et non rentable chez les athlètes en raison de son taux élevé de faux positifs.²³¹ Les adaptations cardiaques qui surviennent chez l'athlète en raison de l'entraînement intensif chevauchent les anomalies à l'ECG que l'on observe dans différentes maladies cardiaques.^{231;993} Néanmoins, l'expérience italienne a réfuté cette idée que l'ECG est non spécifique. Parmi les 42 386 athlètes qui ont initialement été soumis à un dépistage à l'aide de l'ECG, de l'histoire et de l'examen médical, le pourcentage de faux positifs qui ont nécessité des examens supplémentaires n'a pas

excédé 9%.⁹⁹² Évidemment, l'interprétation appropriée de l'ECG chez l'athlète joue un rôle crucial dans le dépistage cardiovasculaire.^{990;993} La mauvaise interprétation par des cardiologues inexpérimentés réduit l'utilité du dépistage et peut entraîner des examens médicaux supplémentaires ainsi qu'une disqualification non nécessaire du sport de compétition.

13.1.4 Réduction de la mortalité cardiovasculaire

L'importance d'identifier les athlètes asymptomatiques souffrant d'une maladie cardiaque repose sur la possibilité de prévenir les morts subites cardiovasculaires en modifiant certaines habitudes de vie, notamment en restreignant la pratique de sports de compétition et, selon les cas, en préconisant un traitement pharmacologique ou chirurgical.⁹⁹⁷ Les athlètes qui ne sont plus éligibles aux sports de compétition en raison d'une condition cardiaque particulière semblent montrer une bonne évolution clinique. Par exemple, dans l'étude de Corrado *et coll.*⁹⁸⁵, aucun des 22 athlètes asymptomatiques qui ont été disqualifiés du sport de compétition en raison d'une CMH ne sont décédés pendant la période de suivi de 7,8 ans. Par contre, 3 d'entre eux ont eu des arythmies sévères qui ont été traitées avec succès. Évidemment, l'évolution favorable de ces athlètes résulte de la disqualification du sport de compétition et du suivi médical étroit.

Finalement, il semble que le dépistage cardiovasculaire incluant l'ECG semble le moyen le plus efficace pour dépister les athlètes les plus à risque de mort subite cardiovasculaire. Aux États-Unis, le dépistage cardiovasculaire est traditionnellement basé sur l'histoire médicale personnelle et familiale sans l'ECG. L'AHA, reconnaît que ce dépistage implique d'importantes limitations dans la détection des anomalies cardiovasculaires potentiellement fatales chez les jeunes athlètes.²³¹ Glover *et coll.*¹⁰⁰⁸ ont démontré que des 134 athlètes qui sont décédés subitement et qui avaient participé au programme de dépistage, incluant seulement l'histoire médicale personnelle et familiale, seulement 3% avaient été suspectés d'avoir une maladie cardiaque et moins de 1% ont reçu un diagnostic précis. Le programme de dépistage italien a montré que l'ECG faisait la différence. Parmi les 22 athlètes italiens avec une CMH détectée grâce à l'ECG, seulement 5% auraient fait l'objet d'un tel dépistage sur la base de l'histoire médicale, des symptômes ou d'une anomalie à l'examen physique.⁹⁹⁰

Il est aussi important de considérer que la présence d'un défibrillateur automatisé externe dans les installations sportives, ainsi que la formation des entraîneurs à la réanimation cardiorespiratoire

peuvent sauver des vies. Drezner *et coll.*¹⁰⁰⁹ ont rapporté que seulement 11% des athlètes avec une cardiomyopathie survivaient à un arrêt cardiaque en dépit de témoins, d'un temps de réanimation adéquat ou d'une défibrillation rapide.

Évidemment, le dépistage systématique de tous les athlètes a un impact socioéconomique important, sujet qui dépasse largement les objectifs de cette thèse. Les stratégies pour implanter un programme de dépistage dépendent du statut économique et du bagage culturel de chaque pays. En Italie, le dépistage est possible grâce au système national de santé publique qui est développé en termes de soins de santé et de services de prévention, avec des coûts limités par un programme de dépistage cardiovasculaire de masse.⁹⁹⁰ Ces frais sont assurés par l'athlète lui-même ou par son équipe, à l'exception des athlètes de moins de 18 ans qui sont couverts par le système public. Il faut également tenir compte du coût des infrastructures et du personnel qualifié pour faire ce dépistage.

Tableau 24
Prédicteurs de disqualifications parmi les athlètes avec un ECG de repos normal

Variabes	Odds ratio (IC 95%)	P
Sexe (H:F)	0,61 (0,20 à 1,85)	0,4
Âge 30-50 ans	2,38 (1,07 à 5,92)	0,02
Âge > 50 ans	4,49 (1,68 à 11,05)	0,003
IMC	1,03 (0,93 à 1,13)	0,6
Histoire familiale	1,06 (0,87 à 2,34)	0,8
TAD (mmHg)	1,01 (0,97 à 1,05)	0,7
TAS (mmHg)	0,99 (0,97 à 1,02)	0,6
Types de sports pratiqués	0,94 (0,83 à 1,06)	0,3
Fc (bpm)	0,99 (0,96 à 1,01)	0,3
Habitude tabagique	0,59 (0,28 à 1,29)	0,2

IMC : Indice de masse corporelle

TAD : Tension artérielle diastolique

TAS : Tension artérielle systolique

Fc (bpm) : Fréquence cardiaque (battements par minute)

Sofi et coll.⁹⁹⁵

Tableau 25
Causes de disqualification du sport de compétition suite au dépistage

Causes	Nbr (%)	Âge moyen (± SD; interval)
Maladies valvulaires	47 (23,9)	39,9 (14,3;18-64)
Arhymies	36 (18,4)	35,4 (13,4;12-71)
Maladie coronarienne	17 (8,7)	40,5 (13,9;18-83)
Troubles de conduction	13 (6,6)	33,7 (19,6;17-69)
Hypertension artérielle	37 (18,9)	42,8 (11,3;20-73)
Cardiomyopathies	9 (4,6)	28,4 (13,8;8-63)
Autres	37 (18,9)	38,9 (16,4;15-72)

Sofi et coll.⁹⁹⁵

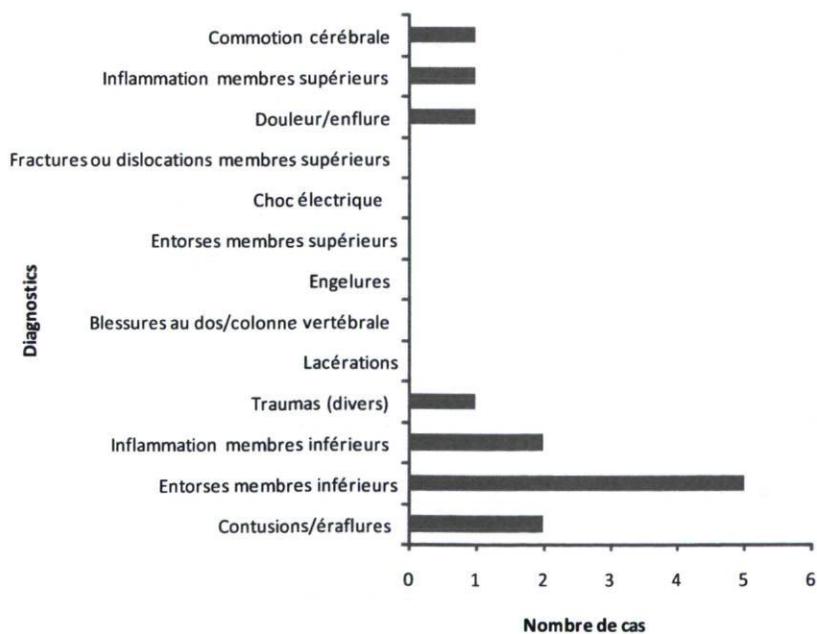
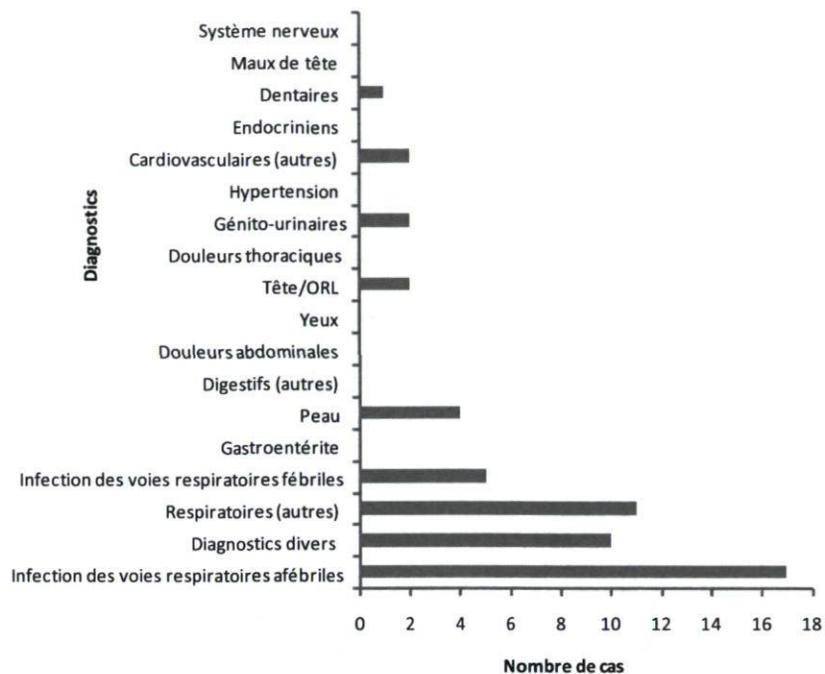
Tableau 26
Dépistage préparticipation aux sports dans différents pays européens

Pays	Associations médicales ou sportives	Athlètes ciblés	Protocole de dépistage
Allemagne	Association allemande de médecine du sport, Fédérations sportives nationales	Athlètes professionnels dans tous les sports	Histoire et examen médicaux, ECG, échocardiographie et test d'effort requis
Angleterre	Association britannique de tennis sur gazon et de football	Athlètes de compétition	Histoire et examen médicaux, ECG requis
Belgique	Fédérations sportives nationales	Athlètes en cyclisme et sports de motocross	Histoire et examen médicaux, ECG requis
Écosse	Département de santé du gouvernement	Athlètes de compétition de football à partir de 16 ans	Histoire et examen médicaux, ECG requis
Espagne	Conseil du gouvernement sur le sport de haut niveau	Athlètes de compétition dans tous les sports	Histoire et examen médicaux, ECG recommandé
France	Ministère du Sport, Société française de cardiologie	Athlètes professionnels dans tous les sports	Histoire et examen médicaux, ECG, échocardiographie et test d'effort requis
Grèce	Collège grec de médecine du sport, Fédérations sportives nationales	Athlètes de compétition dans tous les sports	Histoire et examen médicaux, ECG recommandé
Luxembourg	Ministère national du Sport, Comité médical olympique, Association nationale des médecins sportifs	Athlètes de compétition dans tous les sports	Histoire et examen médicaux, ECG requis
Pays-Bas	Groupe de travail sur la prévention et la réhabilitation cardiovasculaire, Comité olympique national, Fédérations sportives nationales, Société de cardiologie des Pays-Bas	Athlètes de compétition dans tous les sports et athlètes d'élite en cyclisme, plongée et sports de vol	Histoire et examen médicaux, ECG requis
Pologne	Ministère du Sport et du Tourisme, Ministère de la Santé, Société polonaise de cardiologie, Fédérations sportives	Athlètes de compétition de moins de 23 ans dans tous les sports et les membres des équipes nationales	Histoire et examen médicaux, ECG requis
Suède	Conseil national de la santé et du bien-être, Fédérations sportives nationales	Athlètes d'élite de tous les sports	Histoire et examen médicaux, ECG recommandé
Norvège	Comité de l'association médicale de football norvégien	Athlètes professionnels de football	Histoire et examen médicaux, ECG et échocardiographie requis

13.2 Dépistage des conditions médicales non cardiaques

Jusqu'à maintenant, les programmes de dépistage de problèmes de santé chez les athlètes ont surtout porté sur l'évaluation cardiovasculaire^{990;1010}, musculosquelettique¹⁰¹¹ et sur les blessures à la tête.¹⁰¹² Par contre, d'autres domaines sont aussi très importants dans le contexte du sport de haut niveau. Parmi ceux-ci, on note le bilan hématologique¹⁰¹³, les maladies pulmonaires, particulièrement l'asthme induit par l'exercice¹⁰¹⁴, et les problèmes spécifiques à l'athlète féminine.¹⁰¹⁵ Wetterhall *et coll.*¹⁰¹⁶ ont rapporté que 50 % des 1 804 athlètes qui ont consulté l'équipe médicale, aux Jeux Olympiques de 1996, étaient traités pour des blessures musculosquelettiques. Au Jeux Olympiques d'hiver de 2002, les diagnostics de problèmes respiratoires étaient plus fréquents que les traumatismes.¹⁰¹⁷ Bien que l'identification de certaines conditions non cardiaques est généralement incluse dans les programmes de dépistage existants^{998;1018-1022} elles ne reçoivent pas encore suffisamment d'attention. Dans deux études portant sur l'équipe olympique d'Afrique du Sud aux Jeux d'Athènes et de Sydney, les diagnostics les plus fréquents étaient des problèmes oto-rhino-laryngologiques (ORL) et des problèmes respiratoires.^{1023;1024} Certaines de ces conditions sont persistantes et peuvent interférer avec les performances des athlètes, et plusieurs pourraient être identifiées lors des évaluations de dépistage.^{977;981}

Tableau 27
Problèmes médicaux chez les athlètes en Jeux olympiques de 2002



Adapté de Grissom *et coll.*¹⁰¹⁷

13.2.1 Système respiratoire

La prévalence d'asthme chez les athlètes est élevée, et varie de 3,7 à 22,8 % chez les athlètes de sports d'été et de 2,8 à 54,8 % chez les athlètes de sports d'hiver.^{1025;1026} Cette prévalence est jusqu'à cinq fois plus élevée que chez la population générale.^{855;896} Lorsque les symptômes d'asthme ne sont pas reconnus ou que l'asthme est mal maîtrisé, cette situation peut affecter la qualité de vie et les performances athlétiques, limiter la participation aux sports et même dans des cas extrêmes, conduire au décès lors de l'entraînement ou de la compétition.¹⁰²⁷⁻¹⁰³¹ Hallstrand *et coll.*¹⁰³⁰ ont montré que les athlètes asthmatiques de niveau secondaire qui avaient le plus de symptômes d'asthme avaient une condition physique et une qualité de vie plus faibles comparativement aux athlètes non asthmatiques ou aux athlètes qui avaient peu de symptômes d'asthme.

Aux États-Unis, entre 1993 et 2000, 61 décès reliés à l'exercice ont été attribués à l'asthme.¹⁰³¹ Plus de 80 % de ces décès sont survenus chez des athlètes âgés de moins de 21 ans, avec une plus grande proportion chez les athlètes âgés entre 10 et 14 ans. De plus, près de 10 % des décès reliés à l'asthme sont survenus chez des athlètes sans histoire d'asthme.¹⁰³¹ L'étude de Becker *et coll.*¹⁰³¹ a rapporté qu'il y avait eu plus de décès à l'exercice causés par une crise d'asthme chez les athlètes masculins âgés entre 10 à 20 ans. Il y avait un ratio de décès 2 :1 pour les hommes comparativement aux femmes, ce qui est différent de ce qui est rapporté dans la population générale (ratio 1,5 :1).¹⁰³² Généralement, les décès causés par l'asthme surviennent chez les asthmatiques sévères avec une faible observance de la médication prescrite et chez ceux qui ont été hospitalisés récemment pour une crise d'asthme.¹⁰³³

La reconnaissance et le traitement précoces des symptômes d'asthme peuvent améliorer la santé, la qualité de vie et les performances athlétiques, autant chez les athlètes avec un asthme chronique que chez ceux avec seulement un asthme d'effort. Malheureusement, plusieurs athlètes ignorent que l'essoufflement, la toux, l'oppression thoracique et les sifflements peuvent être dus à l'asthme et peuvent attribuer à tort ces symptômes à une pauvre condition physique.¹⁰³⁴ Rupp *et coll.*⁸⁹⁵ ont rapporté que 29 % des athlètes de niveau secondaire sans asthme connu avaient une chute du VEMS supérieure ou égale à 15 % après un effort. Plus de 10 % des athlètes de niveau secondaire ont un asthme non diagnostiqué.⁸⁹⁵

Effectivement, il existe une divergence entre la prévalence d'HRB ou de BIE rapportée chez les athlètes avec la prévalence des diagnostics d'asthme auto-rapportés ou fait par un médecin et les symptômes respiratoires.¹⁰³⁵ Il semble que chez les athlètes, les troubles respiratoires ne sont pas souvent associés à des symptômes respiratoires incommodants ou du moins ces symptômes peuvent être considérés comme normaux.¹⁰³⁶ Pour cette raison, l'asthme est probablement sous-diagnostiqué chez les athlètes, sans doute parce que ceux-ci perçoivent peu leurs symptômes en raison de l'exercice intense pratiqué depuis plusieurs années.

Bien que la nature non spécifique des symptômes peut conduire à un surdiagnostic de l'AIE, elle peut aussi conduire à des diagnostics erronés. Dans l'étude de Parsons *et coll.*¹⁰³⁷, 25 % des athlètes n'avaient pas rapporté de symptômes, mais ils ont été diagnostiqués avec un AIE. Il a été documenté que les asthmatiques ne perçoivent pas très bien les bronchospasmes.¹⁰³⁸ Il est possible qu'un phénomène similaire survienne chez les athlètes qui ne sont pas connus asthmatiques, car en l'absence de symptômes rapportés, il a été démontré qu'il était inapproprié d'exclure l'AIE chez ces athlètes.⁶⁵⁴ Les tests objectifs pourraient probablement diminuer le nombre de diagnostic d'AIE inadéquats qui sont basés uniquement sur les symptômes aussi bien que le nombre de diagnostics erronés qui sont faits lorsqu'on attribut l'AIE à des manifestations normales dues à l'exercice intense. De plus, l'identification des jeunes athlètes asymptomatiques avec un AIE est important, l'AIE dans l'enfance et l'adolescence pouvant prédire le développement subséquent d'un asthme chez l'adulte.¹⁰³⁹ D'où l'importance de diagnostiquer l'AIE chez ceux qui ne rapportent pas de symptômes, car cela peut avoir une grande importance clinique.

Les symptômes de l'AIE incluent la dyspnée, la sensation de manquer d'air, les sifflements des voies respiratoires, l'oppression thoracique, les sécrétions et la toux.^{654;896} Par contre, d'autres conditions cliniques peuvent provoquer des symptômes similaires.¹⁰⁴⁰ La dyspnée, par exemple, est associée à plusieurs maladies.^{1041;1042} En fait, l'AIE est plutôt rare chez les sujets qui se plaignent de dyspnée à l'exercice. Chez les patients qui présentent une dyspnée à l'effort, seulement 7 à 24 % ont véritablement un AIE.^{1043;1044} De la même façon, les sifflements peuvent être un symptôme d'une autre anomalie des voies aériennes.

La dyspnée est liée à l'augmentation de la ventilation qui accompagne l'exercice intense et qui est nécessaire à la suite de l'augmentation de la demande métabolique. La ventilation-minute augmente davantage au-delà seuil aérobie, moment où le lactate commence à s'accumuler. Des athlètes déconditionnés, lors de la saison de repos par exemple, peuvent avoir des seuils de lactate plus bas et expérimenter de la dyspnée à des efforts moins importants. Il est également possible que certains athlètes ne soient pas suffisamment entraînés comparativement à leurs collègues, ce qui peut faire suspecter un AIE en raison d'une dyspnée plus importante pour un même effort. Le déconditionnement semble être une étiologie fréquente de dyspnée à l'exercice chez les enfants et les adolescents.¹⁰⁴² Des études ont démontré qu'environ 17 à 23 % des adolescents qui se plaignaient de dyspnée à l'effort avaient en fait une condition cardiorespiratoire diminuée.^{1043;1045}

L'obstruction des voies aériennes supérieures peut causer des symptômes tels que le souffle court, une augmentation de l'effort lors de l'inspiration, des stridors ou des sifflements. Chez plusieurs sujets, l'obstruction des voies aériennes supérieures est dynamique et est présente seulement pendant l'effort. La prévalence de dysfonction des cordes vocales varie entre cinq à 15 % des patients qui sont référés pour une dyspnée à l'effort.^{813;1045}

Tableau 28
Probabilité d'une BIE selon les caractéristiques de l'allergie et de l'asthme

Caractéristiques	OR	95% IC	Sensibilité	Spécificité	p value
Diagnostiques connus					
Rhinite allergique	2,35	0,99-5,60	0,42	0,77	0,05
Asthme	2,20	0,88-5,47	0,33	0,81	0,08
Bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE)	2,47	0,99-6,18	0,33	0,83	0,05
Symptômes d'asthme (jamais)	2,53	0,78-8,25	0,17	0,93	0,11
Symptômes de BIE (occasionnels)	1,42	0,53-3,80	0,25	0,81	0,48
Toux ou sillement (en présence d'air froid, de fumée, de poussières ou de moisissures)	1,98	0,77-5,08	0,29	0,83	0,15
Oppression thoracique, toux, sillements lors de la course (jamais)	3,96	1,40-11,23	0,25	0,92	0,01
Symptômes respiratoires lors d'une infection des voies respiratoires	1,84	0,64-5,31	0,21	0,88	0,25
Histoire familiale d'asthme ou d'allergie	1,39	0,60-3,23	0,50	0,58	0,44
Déjà pris médication pour le traitement de l'asthme	2,16	0,80-5,87	0,25	0,87	0,12
Membre de la famille qui fume la cigarette	1,51	0,57-4,03	0,25	0,82	0,41

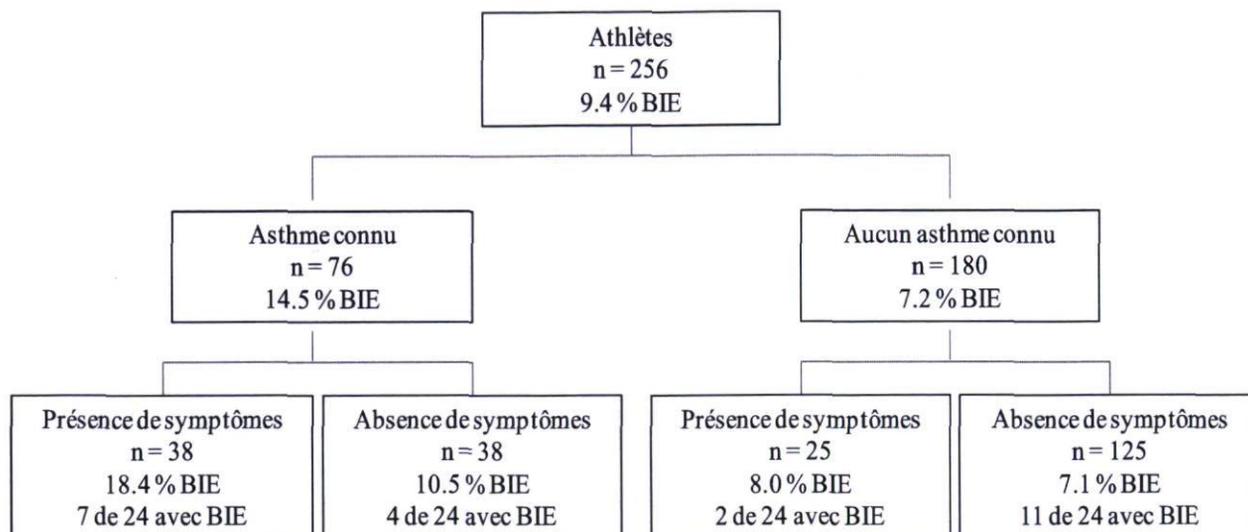
Adapté de Hallstrand *et al.*⁹²⁷

Tableau 29
Prévalence de la BIE en fonction des caractéristiques de l'asthme et de l'allergie

Caractéristiques	Dépistage positif		Dépistage négatif	
	n	% avec BIE	n	% avec BIE
Diagnostiques connus				
Rhinite allergique	64	15,6	192	7,3
Asthme	51	15,7	205	7,8
Bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE)	47	17	209	7,7
Symptômes d'asthme (jamais)	21	19	235	8,5
Symptômes de BIE (occasionnels)	50	12	206	8,7
Toux ou sillement (en présence d'air froid, de fumée, de poussières ou de moisissures)	47	14,9	209	8,1
Oppression thoracique, toux, sillements lors de la course (jamais)	24	25	232	7,8
Symptômes respiratoires lors d'une infection des voies respiratoires	34	14,7	222	8,6
Diagnostic de sinusite connu	15	13,3	241	9,1
Histoire familiale d'asthme ou d'allergie	109	11	147	8,2
Démangeaison des yeux fréquente	27	7,4	229	9,6
Infection des voies respiratoires supérieures récentes	89	10,1	167	9
Déjà absent de l'école en raison de l'asthme	8	12,5	248	9,3
Déjà pris médication pour le traitement de l'asthme	37	16,2	219	8,2
Membre de la famille qui fume la cigarette	48	12,5	208	8,7

Adapté de Hallstrand *et al.*⁹²⁷

Figure 22
Efficacité du dépistage de la BIE



Adapté de Hallstrand *et al.*⁹²⁷

13.2.1.1 Dépistage

Chez les enfants, l'AIE peut survenir avant d'autres manifestations cliniques de l'asthme et peut être un précurseur au développement d'un asthme chronique.¹⁰⁴⁶ Lorsque non traité, l'AIE peut entraîner une hypoxémie et une cyanose pendant l'effort.¹⁰⁴⁷ Le dépistage de l'AIE n'est généralement pas inclus dans les évaluations pré participation aux sports.¹⁰⁴⁸⁻¹⁰⁵⁰ L'AIE semble plus fréquent chez les adolescents sportifs que ce qui est reconnu par l'histoire médicale.¹⁰⁵¹⁻¹⁰⁵³

Hallstrand *et coll.*⁹²⁷ ont démontré que l'AIE était fréquent chez les adolescents athlètes de niveau secondaire et que le dépistage par l'examen médical et l'histoire médicale ne permettait pas de détecter adéquatement l'AIE. 39,5 % des athlètes avaient un diagnostic ou des symptômes respiratoires qui suggéraient un AIE, mais seulement 12,9 % avaient vraiment un AIE, qui a été objectivé à l'aide de spirométries postexercice. Parmi les athlètes qui n'avaient pas de symptômes d'asthme, 7,8 % se sont avérés avoir un AIE. Parmi les athlètes qui n'avaient pas d'asthme ou d'allergie connus, 7,2 % se sont avérés avoir un AIE à la suite de l'épreuve d'effort. Les athlètes

qui avaient eu un dépistage négatif à la suite de toutes les questions concernant les symptômes de l'asthme ou une histoire d'asthme ou d'allergie représentaient 45,8 % des adolescents avec un AIE.

Les résultats de cette étude suggèrent que le dépistage de l'AIE à l'aide de mesures objectives comme la spirométrie post-exercice pourrait être ajouté systématiquement au dépistage pré participation. Sans l'identification ni le traitement appropriés, les athlètes avec un AIE peuvent développer un bronchospasme sévère à l'effort. Certains individus avec un AIE peuvent avoir une chute du VEMS supérieure ou égale à 50 % de leurs valeurs de base et, dans certain cas, développer une cyanose.¹⁰⁴⁷

Effectivement, il existe une faible corrélation entre les symptômes et les mesures objectives qui prouvent un AIE.^{654;1014;1036} Des études récentes ont démontré le manque de spécificité et de sensibilité des diagnostics basés sur les symptômes.¹⁰³⁷ L'usage de tests objectifs pour diagnostiquer l'asthme induit par l'exercice est essentiel, car plusieurs autres conditions peuvent mimer les symptômes de l'AIE, tels que la dysfonction des cordes vocales, des troubles cardiaques ou des troubles de reflux gastroœsophagien. Hallstrand *et coll.*⁹²⁷ ont identifié, lors d'un dépistage, que 40 % des participants avaient des symptômes ou un diagnostic qui suggéraient un AIE, mais que seulement 13 % avaient eu des tests objectifs pour documenter l'AIE. Parsons *et coll.*¹⁰³⁷ ont aussi démontré que 35 % des athlètes qui se plaignaient de symptômes respiratoires à l'effort ont été diagnostiqués avec un AIE à la suite de tests spécifiques. L'absence d'un diagnostic exact, sans mesure objective, peut potentiellement exposer les athlètes à une exacerbation de leur asthme ou encore à l'utilisation non nécessaire de leur médication, et ainsi entraîner des effets secondaires indésirables.^{855;896}

Parsons *et coll.*¹⁰⁵⁴ ont évalué, à l'aide d'un sondage auprès des entraîneurs, comment l'AIE était diagnostiqué et suivi chez les athlètes du National Collegiate Athletic Association (NCAA). Seulement 22 % des entraîneurs rapportent avoir un pneumologue parmi le personnel de leur programme sportif, 20 % indiquent avoir un plan de traitement écrit pour l'asthme et un protocole d'urgence en cas de crise d'asthme. Les programmes dans lesquels on retrouve un pneumologue sont 2,6 fois plus susceptibles d'avoir ce genre de protocole. Ensuite, seulement 17 % indiquent

que des tests objectifs pour diagnostiquer l'asthme ont été faits chez les athlètes qui se plaignaient de dyspnée à l'effort. Par contre, les programmes qui incluent un pneumologue dans leur personnel étaient 2,1 fois plus susceptibles de prendre des mesures objectives pour diagnostiquer l'asthme. De plus, seulement 61 % des entraîneurs ont rapporté que la médication de secours était disponible lors de l'entraînement et 59 % ont rapporté qu'elle était disponible lors des compétitions. Encore une fois, les programmes avec un pneumologue étaient 1,6 fois plus susceptibles d'avoir de la médication de secours disponible aux entraînements et sept fois plus lors d'une compétition.

La rhinite allergique est une condition qui nécessite d'être dépistée, car sa prévalence est significativement plus élevée chez les athlètes que dans la population générale^{693;1055;1056} et des allergies chroniques ou aiguës peuvent affecter la performance⁸⁷⁹, par exemple en diminuant la qualité du sommeil.

Les infections des voies aériennes supérieures et inférieures sont aussi très présentes chez les athlètes.^{1057;1058} La plus forte prévalence des infections chez les athlètes s'explique en partie par le fait que l'entraînement intensif et les compétitions provoquent une baisse des fonctions immunes, ce qui prédispose davantage les athlètes aux différentes infections.^{1058;1059} Il est aussi à noter que lors d'épisodes infectieux, la participation aux sports est contre-indiquée en raison du risque accru de myocardite virale ou de dommages à la rate, qui peut être augmentée de volume lors d'infection.^{1060;1061}

13.2.1.2 Éducation

Il n'est généralement pas possible de prédire quel athlète va présenter un bronchospasme important pendant l'entraînement ou une compétition. Toutefois, il est primordial que les entraîneurs et le personnel œuvrant auprès des athlètes soit préparés à gérer de tels épisodes lorsqu'ils surviennent. Le National Athletic Trainers' Association recommande que les programmes de sportifs incorporent un plan d'action pour intervenir et référer rapidement les athlètes qui éprouvent des symptômes respiratoires importants à l'effort.¹⁰⁶² Cette association recommande aussi que chaque athlète ait sa médication de secours à chaque entraînement et à chaque compétition et que les entraîneurs aient également une médication de secours

(bronchodilatateurs courte action) pour chaque athlète connu comme étant asthmatique, afin de pouvoir intervenir lors d'une urgence.¹⁰⁶²

Les guides thérapeutiques pour l'asthme mettent l'accent sur l'éducation du patient et sur le plan de traitement écrit pour améliorer l'évolution clinique du sujet asthmatique.^{1062;1063} De plus, plusieurs preuves appuient la nécessité de mesures objectives de la fonction pulmonaire. Un diagnostic d'asthme à l'effort basé seulement sur les symptômes est souvent inexact.^{654;1037} L'évaluation par un pneumologue inclut plus souvent un diagnostic posé sur la base de mesures objectives¹⁰⁶⁴ et un traitement de l'asthme basé sur les guides thérapeutiques, en comparaison avec une évaluation en soins de première ligne.¹⁰⁶⁵ Les guides thérapeutiques pour l'asthme rappellent l'importance des bronchodilatateurs de secours en traitement ou en prévention des épisodes d'AIE.^{1062;1063;1066;1067}

La maîtrise adéquate de l'asthme est essentiel pour minimiser l'AIE. Il a été démontré qu'obtenir un bon contrôle de l'asthme, par exemple à l'aide de corticostéroïdes inhalés, résulte à une meilleure tolérance à l'exercice et réduit la tendance à développer un AIE.¹⁰⁶⁸ Par contre, autant chez les adultes que chez les enfants, le taux d'observance à la médication adéquate pour traiter l'asthme est généralement aussi faible que 50 %.¹⁰⁶⁹ Seulement un patient sur trois qui possèdent un inhalateur en poudre l'utilise correctement et plusieurs d'entre eux n'ont jamais reçu d'instructions adéquates sur la façon de l'utiliser.¹⁰⁶⁹ Pour cette raison l'éducation aux sujets est primordiale.

13.2.2 Hématologie et fer

La ferritine est un marqueur des réserves en fer de l'organisme. C'est un constituant important de l'hémoglobine et un composant nécessaire à plusieurs enzymes.¹⁰⁷⁰ La ferritine peut être augmentée en présence de pathologies du foie, d'infections, de conditions inflammatoires, d'insuffisance rénale, de maladies cardiovasculaires, d'une consommation élevée d'alcool et un âge avancé.¹⁰⁷ Les athlètes d'endurance sont particulièrement à risque de déficit en fer. Le taux de ferritine diminue avec l'entraînement. Il est souvent bas chez les athlètes.¹⁰⁷ Dans la population en général, les adolescents et les femmes sont aussi plus à risque.¹⁰⁷¹ La prévalence de

déficit en fer est plus bas chez les athlètes d'élite que chez les plus jeunes athlètes qui font de l'entraînement intensif.¹⁰⁷²

Étonnamment, il y a peu d'études prospectives qui ont évalué l'utilité du dépistage hématologique et du fer chez les athlètes. Une seule étude rétrospective chez 1 067 athlètes de niveau collégial ont évalué l'utilité du dépistage des différentes variables hématologiques.¹⁰⁷³ Le bilan hématologique est très important, car un grand nombre d'athlètes, surtout des athlètes de sexe féminin, ont des déficits importants en ferritine, qui peuvent conduire à l'anémie s'ils ne sont pas pris en charge.¹⁰¹³

Chez les athlètes comme dans la population en général, l'anémie est associée au déficit en fer. La prévalence de l'anémie associée au déficit en fer est faible, environ 3 %, et est similaire chez les athlètes et chez les individus non entraînés.¹⁰⁷⁴ Les conséquences de l'anémie incluent une réduction de l'endurance et de la charge de travail maximale.¹⁰⁷⁵ Le niveau de ferritine nécessaire afin d'avoir recours à des suppléments est controversé. Un niveau de 12µg/L a été corrélé avec l'absence de réserves de fer dans la moelle osseuse.¹⁰⁷⁶ D'autres données suggèrent qu'un niveau inférieur à 16 ou 20µg/L serait une limite adéquate, mais la valeur la plus commune est de 35µg/L.¹⁰⁷⁷ Certaines données de la littérature indiquent qu'il semble plus utile de dépister les femmes athlètes, car elles semblent plus susceptibles d'avoir de faibles réserves en fer, notamment en raison des menstruations. Une étude incluant 37 188 femmes en bonne santé a montré que dans le groupe d'âge de 12 à 32 ans, 7 % des femmes avaient les valeurs de ferritine les plus basses, 145 des femmes menstruées avaient des valeurs de ferritine inférieures à 15µg/L.¹⁰⁷⁸ Fogelholm *et coll.*¹⁰⁷⁴ ont résumé le résultat de six études qui ont évalué la prévalence du déficit en fer chez des femmes (limite de 12 à 20µg/L); 37 % des athlètes de sexe féminin et 23 % des sujets non-athlètes avaient un déficit en fer.

Hinton *et coll.*¹⁰⁷⁹ ont regardé les effets de la prise de suppléments de fer (100 mg/jour) chez 42 femmes non-athlètes avec un déficit en fer (ferritine < 16µg/L), mais non anémiques (hémoglobine [Hb] > 12 g/dL). À la suite de six semaines de prise de suppléments et d'entraînement, la ferritine et la performance (mesurée par le temps pour faire un 15 km de vélo) ont augmenté de façon plus importante dans le groupe avec suppléments que dans le groupe avec

placebo. Les changements dans l'Hb et la ferritine ont contribué à l'amélioration de la performance.

Freidmann *et coll.*¹⁰⁸⁰ ont évalué les effets d'une prise de suppléments de fer (200 mg/jour) pendant 12 semaines chez 40 jeunes athlètes avec un déficit en fer (ferritine <20 µg/L et une hémoglobine normale (Homme : Hb > 13,5 g/dL et femme : > 11,7 g/dL). La ferritine a augmenté de 20 µg/L après 12 semaines chez les athlètes qui avaient reçu des suppléments comparativement à ceux qui avaient reçu le placebo. La VO₂max a aussi significativement augmenté dans le groupe avec prise de supplément. Cela suggère que chez de jeunes athlètes avec un déficit en fer et une Hb normale, la prise de supplément de fer engendre une augmentation de la capacité aérobie et de l'endurance.

Ces études suggèrent que d'un point de vue de la performance, il est approprié de maintenir les niveaux de ferritine supérieurs à 20 µg/L, et, par conséquent, ce paramètre devrait être inclus lors des évaluations de pré-participation.¹⁰¹³

Par contre, les suppléments de fer ne doivent pas être pris sans supervision médicale. Deugnier *et coll.*¹⁰⁸¹ ont montré qu'un tiers des cyclistes français avaient une hyperferritinémie. D'autres études ont montré que les athlètes d'élite prenaient souvent des doses de suppléments plus élevées que la dose recommandée.¹⁰⁸¹⁻¹⁰⁸³ Des taux élevés de fer sont des facteurs de risques pour des cancers du foie¹⁰⁸⁴ et sont associés à des anomalies du système immunitaire.¹⁰⁸⁵

Une baisse transitoire de l'Hb est observée particulièrement chez les athlètes qui débutent un programme d'entraînement. Ce phénomène est décrit comme l'anémie du sport¹⁰⁸⁶ et elle est plus fréquente chez les athlètes d'endurance. Cette anémie est temporaire et des études ont montré que la majorité des athlètes ont une Hb normale et qu'elle revient à la normale à la fin de la période de compétition.¹⁰⁸⁷ De plus, d'autres études ont montré que moins de 8 % des athlètes ont une Hb inférieure à 14 g/dL chez les hommes et à 12 g/dL chez les femmes. L'entraînement augmente le volume plasmatique et stimule la production d'érythropoïétine.^{1088;1089} L'augmentation du volume plasmatique survient plus rapidement et de façon plus importante que l'augmentation de la masse des globules rouges. Une étude chez des coureurs de longue distance d'élite a montré

que le volume plasmatique pouvait être augmenté de presque un litre (environ 20 %) comparativement à des coureurs novices, où l'augmentation était d'environ 300 ml.¹⁰⁸⁸ L'augmentation de la masse des globules rouges est de 10 à 18 % et cette augmentation est due à l'augmentation de l'érythropoïétine.²⁰⁸

14. HYPOTHÈSES ET BUTS

Les problèmes cardiorespiratoires sont fréquemment rencontrés chez les athlètes de haut niveau. Par contre, ces différentes pathologies telles que l'asthme ou l'HTA ne sont encore bien caractérisées chez l'athlète et peuvent être associées à des symptômes incommodants à l'effort ou être asymptomatiques, mais peuvent affecter les performances athlétiques et la santé.

Nous croyons qu'il y a une prévalence élevée de problèmes cardiorespiratoires chez les athlètes de haut niveau et ces problèmes sont souvent sous-diagnostiqués. Nous émettons également l'hypothèse que l'entraînement intense et répété en air froid contribue à une augmentation transitoire de la réactivité bronchique et du réflexe de toux et entraîne un remodelage et/ou une inflammation bronchique, ce qui expliquerait les symptômes respiratoires fréquemment rapportés par les athlètes d'hiver qui pratiquent des sports d'endurance.

L'entraînement physique module le SNA, augmente l'activité parasympathique et diminue l'activité sympathique, ce qui a un effet cardioprotecteur. Néanmoins, les athlètes peuvent aussi souffrir des diverses pathologies cardiaques qui, associées à l'entraînement intense, requièrent une attention particulière. Ces pathologies étant souvent asymptomatiques, il est nécessaire de les dépister dès le début de la carrière sportive de l'athlète. Cependant, nous croyons qu'il y a des différences entre la tension artérielle, la variabilité cardiaque et le profil lipidique mesurés en période de repos comparativement à la période d'entraînement intense chez les athlètes, ce qui pourrait influencer l'évaluation clinique.

Notre programme d'étude comporte quatre buts principaux:

- 1) Évaluer les effets, sur la réactivité et sur l'inflammation bronchique, de l'exposition saisonnière à l'air froid chez les athlètes pratiquant des sports d'hiver. Cette étude permettra de savoir, si on documente des changements significatifs de la réactivité et/ou l'inflammation bronchique et si ceux-ci sont transitoires ou permanents.
- 2) Évaluer les effets, sur la sensibilité du réflexe de toux, de l'exposition saisonnière à l'air froid chez les athlètes pratiquant des sports d'hiver. Cette étude permettra de déterminer si l'air froid est

un modulateur des récepteurs tussigènes et explique la prévalence très élevée de toux rapportée pendant la saison hivernale par les athlètes.

3) Évaluer la prévalence des problèmes respiratoires, cardiovasculaires et métaboliques afin d'enrichir les données sur la valeur potentielle d'un dépistage cardiorespiratoire chez les athlètes de haut niveau.

4) Évaluer les changements de la variabilité cardiaque, de la tension artérielle et du profil lipidique entre une période de repos et une période d'entraînement chez de jeunes athlètes. Cette étude permettra de savoir si une période de repos de trois semaines amène des changements des ces différents paramètres et savoir si l'évaluation clinique peut en être influencée.

Chapitre II

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP.

Influence of cold air on airways

Soumis à l'American Journal of Respiratory Critical Care Medicine

Résumé

Une proportion significative de la population mondiale vit dans un environnement où les températures extérieures sont en-dessous du point de congélation plusieurs semaines ou plusieurs mois par année. Le climat froid et la neige permettent la pratique de plusieurs sports. Cependant, les personnes qui travaillent à l'extérieur et les athlètes qui pratiquent des sports d'hiver extérieurs peuvent ressentir des symptômes respiratoires incommodants, particulièrement s'ils souffrent d'une maladie respiratoire. Les athlètes d'hiver ont une prévalence élevée d'asthme qui est probablement associée aux dommages épithéliaux, secondaires à l'inflammation et au remodelage bronchique, tel qu'il a été démontré par des modèles animaux d'exposition à l'air froid et par les études de biopsies bronchiques chez les skieurs de fond. Dans cet article, nous avons effectué une revue de la littérature concernant les effets de l'air froid sur le système respiratoire, ainsi que les mécanismes par lesquels l'exposition à l'air conduit à des altérations de la fonction pulmonaire et favorise le développement de l'asthme chez l'athlète. Néanmoins, cette revue démontre que des études supplémentaires sont nécessaires à la compréhension des mécanismes de développement des troubles respiratoires chez l'athlète, particulièrement en ce qui a trait aux symptômes respiratoires. Il reste également à déterminer des moyens de minimiser les effets néfastes de l'exposition chronique des voies aériennes à l'air froid.

Title: Influence of cold air on airways

Authors: Julie Turmel, Ph.D.
Valérie Bougault, PhD.
Paul Poirier, MD, PhD, FRCPC
Louis-Philippe Boulet, MD, FRCPC

From: Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, IUCPQ,
Centre de Recherche.

Address for correspondence:

Dr Louis-Philippe Boulet
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, IUCPQ
2725, Chemin Ste-Foy
Québec, Canada, G1V 4G5
Tel: 418.656.4747 Fax: 418.656.4762
E-mail: lpboulet@med.ulaval.ca

This research was supported by local funds

Keywords: Athletes, asthma, exercise, cold air, airway hyperresponsiveness

Abstract

A significant proportion of the world population lives in environments where outdoors temperature is at subfreezing levels for many weeks or months yearly. Cold climate and snow allow enjoying a variety of sports, but outdoors workers or athletes training in the cold may experience troublesome respiratory symptoms, particularly if they suffer from airway diseases. Athletes practicing winter sports have a high prevalence of asthma, possibly in relation with cold air induced-airway epithelial damage, secondary airway inflammatory and remodelling processes, as suggested by studies on animal models and reports showing significant structural changes in airways of cross-country skiers. We performed a systematic search for publications regarding the effects of cold air on the respiratory system and on mechanisms by which cold air exposure could lead to alterations in the pulmonary function or promote the development of conditions such as asthma, particularly in elite athletes. Further studies are needed to better understand the mechanisms involved in the development or worsening of respiratory disorders in athletes, and particularly to determine how to minimize the impacts of chronic exposure to cold air on airways.

1. Introduction

Populations living in regions with a cold climate suffer from a physiological stress, especially during the winter season. The cold environment may affect outdoor work or training tolerance and enhance the risk of cold-related injuries.¹ Cold air exposure can trigger numerous cardiovascular, endocrine and metabolic adaptative mechanisms; it can be associated with an increased production of blood red cells and platelets, and an increase in thyroid and adrenocortical hormones in response to sympathetic nervous system stimulation.²

Whether acute or chronic, cold air exposure may particularly impact the respiratory system. Cold air inhalation frequently induces respiratory symptoms in healthy subjects and particularly in patients suffering from airway diseases, such as allergic rhinitis, asthma or chronic pulmonary obstructive disease (COPD). Not only can repeated exercising or working in a cold environment can induce symptoms but we have increasing evidences that it may affect lung function and promote the development of airway conditions such as asthma.³⁻⁵

We aim to describe the effects of cold air on the airways of healthy subjects, and those with asthma, or COPD. The determinants and mechanisms by which cold air environment may induce respiratory ailments are also reviewed. Finally, we report current management of respiratory disorders in regard to cold air exposure, and provide perspectives for future research. A particular attention is paid to winter sport athletes exercising in cold air environment as they are highly exposed to the influences of inhaling large amounts of cold air.

2. Prevalence of respiratory diseases in Nordic countries

In the general population living in the north, the prevalence of respiratory symptoms is high in winter (25-29%).⁶ In Sweden, a higher prevalence of asthma was found in the north (6.8%) than in the south (5.5%), but to the contrary, bronchitis symptoms occurred more frequently in the south.⁷ A study conducted in Finland revealed that respiratory symptoms were more prevalent in the north of the country and the highest prevalence of COPD was detected in outdoor workers, especially among smokers.⁴ Kotaniemi *et al.*⁸ also found that the risk for symptoms of bronchitis and exercise-induced symptoms in cold environment was higher in outdoor workers.

3. Arctic Circle Populations

Populations living in northern regions are chronically exposed to cold air. In Canadian arctic residents, it is difficult to evaluate the effects of cold air, due to the confounding effects of pollutants and smoking exposure⁹, respiratory infection¹⁰, obesity and sedentarity.¹¹ Inuits have a high incidence of respiratory infections and bronchiectasis.¹⁰ In the past, these populations had a high level of physical fitness related to traditional hunting and fishing.⁹ Rode *et al.*¹² studied lung function ageing of residents of Igloolik (Canadian Arctic) over a period of 20 years. The author's showed a trend towards an accelerated decline in forced expiratory volume in one second (FEV₁) in men. The most likely explanations include smoking, inhalation of cold air during snowmobile operation, alterations of chest mechanics associated with spinal compression, and deterioration of physical fitness both in men and women. Schaefer *et al.*¹³ also studied Inuits in Arctic Bay (north-eastern arctic) and Inuvik (western arctic). They observed that men from Arctic Bay frequently had respiratory function abnormalities, sometimes becoming severe after 25 years of age. The forced mid-expiratory flow (FMEF) fell to less than 50% of the predicted value by age 40. In contrast, the Inuvik man from more urbanized centres maintained values above the normal respiratory function until age of 40 years. FMEF remained normal except for those over 60 years who had been hunting in the Arctic coast. In this study, the authors observed no differences in smoking habits between the populations and suggested that frequent and lengthy exposure to extremely cold air during hard physical work, requiring maximum ventilation and bypassing nasal passages, are probably the prime factor in the development of chronic obstructive disease in these populations.

4. Mechanisms by which cold can affect airway function and structure

During tidal breathing through the nose, the inspired air temperature is close to body temperature and fully humidified by the time it reaches the posterior pharynx. Indeed, the lower airways play a minor role in the air conditioning process, even in cold environment.^{14;15} However, during exercise, when ventilation increases near 40 L/min, mouth breathing begins¹⁶ and the intrathoracic airways are forced to contribute significantly to the thermal energy required to heat and humidify the inspired air.¹⁷ After a brief description of these possible mechanisms, studies exploring these last will be provided according to the type of exposure and population studied. Mechanisms by which hyperventilation of cold air can affect airway are shown in figure 1.

4.1 Epithelial damage

Airway epithelium is involved in the conditioning of cold and/or dry inspired air. Anderson *et al.*¹⁸ suggested that not only airways respiratory heat exchange could contribute to exercise-induced asthma (EIA), but that water loss and subsequent airway hypertonicity could be the stimulus responsible for the bronchoconstrictive response observed in EIA. Water loss induced by exercise could lead to a transient bronchial mucosa dehydration¹⁹ leading to a mucosal fluid hyperosmolarity which activate mast cells through the osmotic gradient leading to the release of pro-inflammatory mediators such as prostaglandins and leukotrienes²⁰ or constriction of airways smooth muscle through cholinergic receptors stimulation.²⁰ Hypertonicity of the airway milieu following the water loss during hyperpnea would favour bronchoconstriction, but the exact mechanism of induction is uncertain.^{20;21} We do not know however if repeated marked dehydration of the airways such as following cold air exposure, could be involved in changes in airway/lung function.

4.2 Vascular changes

Bronchial blood circulation can also contribute to EIA, being an important source of water for the airways. In response to increased osmolarity, bronchial flow increases in an attempt to reduce dehydration and to increase mediator's clearance.²² In addition to hyperosmolarity, the airways rewarming after exercise may also contribute to this phenomenon. Airway rewarming is a physiological consequence of airway cooling and water loss following exercise. The increased bronchial permeability and the resulting oedema can promote bronchoconstriction.^{22;23} It is possible that the increased vasculature associated with airway inflammatory conditions such as asthma could influence responses to cold but it is also unknown if repeated cold air exposure could trigger angiogenesis as a mean to increase the efficacy of conditioning inspired air.

4.3 Airway inflammation and remodelling

For most respiratory diseases, inflammation and structural changes are considered key-mechanisms in the expression and/or development of these former. As it will be shown in the next lines, we now have evidences that these mechanisms can be triggered by cold air exposure and possibly play a role in cold air-induced airway function changes.

4.4. Animal models

Animal models in horses or dogs have shown that strenuous exercise in non-frigid air could induce a significant inflammatory response in the lower airways, but this does not seem to be significant in human non-athletes.^{31,36-41} Davis *et al.*²⁴ used racing Alaskan sled dogs as models to explore cold air induced airway injury. An increased prevalence of lower airway features similar to asthma was observed with cold air inhalation; the authors observed that 81% of the dogs had abnormal accumulations of intraluminal debris on bronchoscopic samples, and increased nucleated macrophage and eosinophil counts in BAL compared with sedentary control dogs. These observations support the hypothesis that hyperpnoea of cold air can damage peripheral airways.

5. Influence of cold air on the respiratory system on various population

In normal subjects, facial exposure or inhalation of cold air can induce a sensation of breathlessness, and in the presence of COPD or asthma, it can cause acute airway bronchoconstriction.^{25;26}

5.1 Healthy subjects

Facial skin exposure to cold can induce a mild bronchial narrowing reflex in both asthmatics and normal subjects, but the impact is small and generally not associated with respiratory symptoms.²⁷⁻²⁹ Breathing cold air at rest has no or a modest effect on airways³⁰⁻³² but may induce a transient increase in airway responsiveness in healthy subjects.³³ Gavhed *et al.*³⁴ showed that FEV₁ and forced vital capacity (FVC) decreased by 3 % after exposures to cold air for 50 minutes at -5°C and also after 20 minutes at -10°C, in healthy subjects at rest. The changes in FEV₁ and FVC could be due to an increase in airway resistance following a secondary reflex initiated by facial cooling, involving the afferent trigeminal nerves and the efferent vagus nerves.²⁸

However, recurrent hyperpnoea of cold air can possibly induce deleterious changes in lung function.³⁵ Indeed, low temperature and low water content of inhaled air have been suspected to have a slight bronchoconstrictive effect.^{17;36,39} In healthy subjects, O'Cain *et al.*³⁷ reported that EVH with cold air resulted in a significant reduction in FEV₁, but Julia-Serda *et al.*³⁸ observed no bronchoconstriction after EVH. O'Cain *et al.*³⁷ used higher levels of minute ventilation (123

L/min) than Julia-Serda *et al.*³⁸ (64 L/min), a difference which could explain the differences between studies. The results of Julia-Serda are however in agreement with others who reported little or no change in pulmonary function tests in healthy subjects after EVH with cold air.^{31;39}

Regarding inflammatory changes, Larsson *et al.*⁴⁰ have shown that a short time exposure (2 hours) to cold air (-23°C) induced an increase in the number of granulocytes and macrophages in the lower airways of healthy subjects, without influencing other inflammatory indices such as cellular activation, plasma leakage or pro-inflammatory cytokines.

Banner *et al.*⁴¹ suggested that in many normal subjects, the predominant effect of hyperpnoea in cold air might be cough, proportional to the degree of respiratory heat exchange. These authors also showed that the tussive response to hyperpnoea in cold air does not require the presence of AHR and the magnitude of the cough frequency was not related to the degree of provoked bronchoconstriction as inhaled albuterol inhibited bronchoconstriction but had no effect on cough.⁴¹ Cough and bronchoconstriction induced by cold air inhalation therefore may not be related to the same mechanisms. Cough is produced through neural pathways in contrast to bronchoconstriction which mostly involve a cellular response to hyperosmotic stimulus following an increase in respiratory heat⁴² and water loss⁴³, although cholinergic mechanisms may be involved. Banner *et al.*⁴¹ suggested that the cough receptor may also respond to thermal stimuli or to mediators that are produced or released as a consequence of airway cooling. Indeed, Ternesten-Hasseus *et al.*⁴⁴ found that exercise provocation of cold air, increased capsaicin cough sensitivity and decreased end-tidal CO₂ in a group of subjects with exercise-induced dyspnea but no bronchoconstriction.

5. 2 Asthma

In addition to more frequent respiratory infections and indoors exposures, the influence of cold air exposure subjects in subjects suffering from a chronic airway disease may possibly explain why winter is associated with increased respiratory morbidity and mortality.⁴⁵ In asthmatic subjects, hyperpnea of cold air can result in bronchoconstriction.^{31;46;47} Hyperpnoea with cold air has been suggested as a diagnostic test for asthma, and the magnitude of bronchoconstriction correlates with the degree of airway responsiveness.^{31;43}

McLane *et al.*⁴⁷ demonstrated that the upper and lower airways of asthmatic subjects exhibit a complex pattern of response to hyperpnoea with cold air. Briefly, transient exposures of the lower respiratory tract to large thermal loads resulted in bronchial narrowing and increased nasal resistance. Millqvist *et al.*⁴⁸ showed that in asthmatic patients with history of cold air sensitive asthma, cold air bronchoprovocation caused a slight airway obstruction while warm air induced a slight dilatation of the lower airways. Otherwise, Dosman *et al.*⁴⁹ showed that cold air inhalation, at rest, increased transiently airway response to histamine both in healthy and in asthmatic individuals. McDonald *et al.*⁵⁰ demonstrated that a sustained reduction in skin temperatures of the head and chest produced airflow limitation in asthmatic subjects, although combination of skin and airway cooling had no additive effects.

5.3 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Patients with COPD often complain of dyspnea induced by cold weather. The main feature of COPD is airway obstruction, associated with lung hyperinflation, and increased dyspnea in cold weather might be due to cold air-induced bronchoconstriction, either from cooling of the face skin through a vagal reflex^{28;51} and/or from insufficient heat exchange capacity of the upper airway, all having direct influences on the lower airways.⁵¹ COPD patients do not usually respond to cold air hyperventilation.^{46;52;53} Arnup *et al.*⁴⁶ measured changes in FEV₁ induced by isocapnic hyperpnoea of subfreezing dry air. Only 6 of 26 patients responded to cold air hyperpnoea with at least 20% decrease in FEV₁. Ramsdale *et al.*⁵² also demonstrated that unlike asthmatics⁵³, most subjects with COPD did not develop bronchoconstriction following cold air challenge. Koskela *et al.*⁵¹ showed that, in patients with stable COPD, cooling of the face could induce bronchoconstriction as could near-maximal hyperventilation of cold air. Responses to facial cooling were surprisingly marked in the healthy, elderly subjects, with a mean fall in FEV₁ of 10%. These authors suggested that bronchial response to facial cooling increases with age possibly due to the increased parasympathetic tone associated with COPD.^{54;55}

5.4 Outdoor workers

Data regarding respiratory function following work in the cold is sparse. Respiratory symptoms and pulmonary obstruction triggered by cold exposure may lead to a decrease in working capacity. Workers of the food industry can be exposed transiently to cold stores for fish and meat,

frozen dried products (-55°C), or deep frozen products (-28°C), and storage, in addition to preparation and transportation of fresh alimentary products (+2°C to +12°C). Air temperature is not the only consideration. The cooling effect of wind (wind-chill factor), humidity, radiation, and physical activity and clothing are very important to consider.

At low level of physical activity, nasal and mouth breathing allow to tolerate a much lower air temperature, between -40°C to -50°C, before symptoms of respiratory distress develop, although discomfort may be experienced at higher temperatures.⁵⁶ To reduce cold stress, a mouth-borne heat exchanger may be useful in pre-rewarming and moisturing cold air.⁵⁷ Jammes *et al.*⁵ examined daily exposure of subjects who spent 6h daily, 6 days per week in cold stores (-3 to +10°C) and spent approximately 25% of that time at +3°C. They observed a progressive decrease in FEV₁ and increase in central airway resistance as well as an increase in bronchial response to carbachol, in addition to various respiratory symptoms. Reijula *et al.*⁵⁸ studied reindeer herders and showed that 14% of them experienced dyspnea when inhaling cold air, but no significant differences in respiratory symptoms or pulmonary function were observed between full-time reindeer herders and the control group.

5.5 Outdoor athletes

Epithelial cells recovered in bronchoalveolar lavage (BAL) have been used as a marker of mucosal injury in human and animals.^{59;60} Cold air hyperventilation leads to peripheral airway cooling, dessication and mucosal injury. Anderson *et al.*^{61;62} suggested that hyperventilation increases airway surface fluid osmolarity, stimulating local mediator release and initiating airway narrowing via smooth muscle constriction. Bougault *et al.*⁶³ observed that the majority of cold-air athletes had evidences of bronchial epithelial damage, as in swimmers, possibly contributing to the development of AHR. Chronic and acute effects of cold air in athletes are shown in table 1 and 2.

In endurance sports events such as cross-country skiing, a minimum temperature of about -20°C is often recommended to allow the competition to take place.⁵⁶ Sandsund *et al.*⁶⁴ investigated the effects of whole-body exposure to ambient temperatures of -15°C and -23°C in elite non-

asthmatic cross-country skiers. Time to exhaustion was significantly shorter in the cold environment. No difference was found in maximal oxygen uptake ($\text{VO}_{2\text{max}}$) and heart rate (Hr), suggesting that aerobic capacity is not altered by cold exposure.

Athletes have very high levels of ventilation and, during intense exercise, the ventilation rate may rise up to 200 L/min. Not only asthma, AHR and exercise-induced bronchoconstriction (EIB) are more frequent in athletes than in the general population, but a diagnosis of asthma is more prevalent in athletes who train in a cold air environment.⁶⁵ Wilber *et al.*⁶⁶ determined that the prevalence of EIB among U.S. Olympic winter sports athletes was 23%. The highest prevalence (50%) was found in cross-country skiers. Inhaled corticosteroids seemed to be less effective in this population to antagonize airway inflammation⁶⁷ or asthma-like symptoms.³ This may be due to the lack or to a different type of airway inflammation in this population compared to non-athlete asthmatic subjects.^{60;68;69} The study of Vergès *et al.*⁷⁰ showed that athletes with EIB only, AHR only or both showed no difference in airway inflammation and in airflow limitation during exercise.

Cross-country skiing

Cross-country skiers are among the most frequently exposed athletes to cold dry air. Pohjantahti *et al.*⁶⁷ observed an asthma prevalence of 42% in elite cross-country skiers compared to 11% in non athletic control subjects. Moreover, Larsson *et al.*³ observed that 80% of cross-country skiers had asthma symptoms, AHR or both. Thus, exposure to cold air may not only lead to a transient increase in AHR but possibly to persistent asthma, as in this study, symptoms and AHR were also present to the same degree during the resting season as in the winter. In this regard, Vergès *et al.*⁷¹ reported an accelerated decline in lung function and progressive airway obstruction in 3 cross-country skiers followed for 9-12 years of their competitive career. These observations suggest that repeated chronic hyperventilation of cold dry air, for several years, may induce permanent airway dysfunction and damage.

Sue-Chu *et al.*⁶⁰ found that the macroscopic inflammatory index in the proximal airways of cross-country skiers was three-fold greater than for males non-athletes. In BAL, skiers had increased

total cell count, lymphocyte percentages, mast cells percentages and pro-inflammatory cytokine tumour necrosis factor- α (TNF- α) while neutrophil and eosinophil counts were similar. It is possible that asthma-like symptoms and AHR in these athletes with so called *ski-asthma* may be a normal physiological response to external stimuli.⁶⁰ However, Karjalainen *et al.*⁶⁹ observed a mucosal inflammatory cellular infiltrate and increased subepithelial tenascin deposition in the proximal airways of young, competitive cross-country skiers. Therefore, prolonged repeated exposure of the airways to inadequately conditioned air may possibly induce airway inflammation and structural changes in competitive skiers. Sue-Chu *et al.*⁶⁸ also analyzed endobronchial biopsies from 44 cross-country skiers and 12 healthy control subjects. The skiers had a higher prevalence of respiratory allergy (18%), asthma-like symptoms (59%), β 2-agonist use (25%) and AHR to methacholine (79%). Lymphoid aggregates were identified in 64% of skiers and in 25% of control subjects and were seen more frequently in skiers using β 2-agonists (91 vs. 55%) and with AHR (71 vs. 33%).

Indoor sports: ice rink and arena

Regarding indoors ice sports, the effect of indoor pollutants and allergens can impact airways in addition to cold. Indeed, Rundell *et al.*⁷² showed that internal combustion fossil fuelled machines, for ice surfacing in arenas, release a large quantity of air pollutants. Helenius *et al.*⁷³ reported the presence of mite and cat allergens in five indoor arenas in Helsinki, their level occasionally exceeding the threshold for sensitisation or symptom induction, mostly in relation to inadequate air cleaning from insufficient arena ventilation.

Hockey players

Ice hockey players may be at increased risk for asthma or exercise-induced asthma as they exercise in arenas where the air is cold (5-10°C) and often of poor quality. Leuppi *et al.*⁷⁴ compared ice hockey players with floor ball players and with the general Swiss population. They found a positive response to methacholine in 34.6% of the ice hockey players vs. 20.8% of the floor ball players. Asthma was diagnosed in 19.2% of the hockey players and 4.2% of the floor ball players while it was 6.8% in the Swiss population. EIA was found in 11.5% of the hockey players and 4.2% of the floor ball players. The authors suggested that strenuous exercise at low temperatures may be a risk factor for the development of AHR in ice hockey players.

The prevalence of asthma and EIB in indoor rink athletes⁷⁴⁻⁷⁶ exceeds the estimates for non-athletes or athletes who train in warm weather.⁷⁷⁻⁷⁹ High exercise-induced ventilation of cold dry air is considered to be the causal mechanism explaining this observation⁸⁰ although ice rink air quality may also contribute to such airway dysfunction. Hourly ice resurfacing by internal combustion fossil fuelled machines can produce high levels of carbon monoxide (CO), nitrogen dioxide (NO₂) and ultrafine and fine particulate matter with aerodynamic diameter of 0.02-1 micron (PM₁).⁸¹⁻⁸³ Ice rinks ambient air contains levels of PM₁ 20-fold above the outside air.⁸³ Rundell *et al.*⁷² observed that 39.5% of elite female ice hockey players presented asthma-like symptoms and that 21% had EIB. Only cough was significantly related to EIB, but a relationship between low baseline lung function and asthma like-symptoms were found. Otherwise, Lumme *et al.*⁸⁰ found that 24% of the elite ice hockey players had AHR compared to 11% in the control group. Current asthma was also observed in 15% of the athletes compared to 2% of the control subjects; in sputum samples, ice hockey players had significantly higher eosinophils (2.6% vs. 0.2%) and neutrophils count (80.9% vs. 29.9%).

Figure skating

Figure skaters may be at increased risk for EIB, since they often perform extremely intense exercise, close to 100% of predicted maximum heart rate, in cold air (7 to 10°C) during 4-5 minute periods (long program duration), and for longer periods during training sessions. Mannix *et al.*⁸⁴ studied figure skaters for EIB, as defined as a fall in FEV₁ of 10% or greater, before and after a long program. Post-exercise spirometry revealed the presence of EIB in 35% of them and 44% of those figure skaters with EIB had a decrease in FEV₁ of 15% or greater. Mannix *et al.*⁷⁵ also showed that EVH was better to identify EIB than on-ice exercise testing in figure skaters. Twelve had a positive EVH test, 9 a positive in-ice test and 5 were positive on both tests. Finally, Provost-Craig *et al.*⁷⁶ showed that the incidence of EIB in a group of 100 figure skaters training in juvenile to elite national, international and Olympic teams was 30%.

Speed skaters

Little is known about respiratory health of speed skaters athletes. However, this interesting group exercises at very high-levels intensity in cold air and in indoor arenas, therefore being exposed both to cold air and to indoor pollutants. Maksud *et al.*⁸⁵ looking at pulmonary function of

members of the 1968 male United States Olympic Speed Skating Team, in comparison to a group of well-trained skaters who were not enrolled in the Olympic team and to non-athletes, found that the Olympic athletes had a higher vital capacity (VC), an increased functional residual capacity (FRC) and a higher total lung capacity (TLC). The larger TLC reported in athletes⁸⁶ may reflect a genetic predisposition.

Exercising in the cold at high altitude

As mentioned previously, EIB is not due to exercise *per se*, but rather to cooling and drying of the airway following increased ventilation.²⁰ At high altitude, at rest or for a given level of exercise, the ventilation increases compared to sea level, due to low ambient oxygen partial pressure. Thus, when exercising at high altitude, the increased ventilation related to these hypoxic conditions further increases the propensity of cold/dry air inhalation to cause EIB and respiratory symptoms in asthmatic subjects.⁸⁷

6. Assessment of airway function in athletes exposed to cold air

The diagnosis of asthma or EIB is suspected on symptoms reported but this has been shown to be unreliable in athletes.⁸⁸ The majority of athletes have normal spirometric values and no significant bronchodilator response, defined as an increase $FEV_1 \geq 12\%$ following inhalation of β_2 -agonists. In this case, bronchoprovocation testing allows to assess the presence of AHR. The most common measurement recommended is FEV_1 and its change in response to a stimulus. Exercise field testing is also recommended as a more sensitive way to identify EIB in cold weather athletes than exercise performed under laboratory conditions of temperature and humidity.^{13;66;84} Other bronchial provocation tests in the laboratory are used to identify EIB in athletes, such as EVH.⁸⁹⁻⁹³ The same cut-off value for the percent fall in FEV_1 is used for EVH as for exercise, i.e. 10%.⁹² Methacholine challenge is usually considered positive in steroid-naïve treated athletes if PC_{20} is ≤ 4 mg/ml, or ≤ 16 mg/ml for those taking inhaled corticosteroids for at least 3 months.⁹⁴ Of importance, an athlete negative to methacholine, may show a positive response to EVH or exercise.⁹⁵

7. Treatment of asthma and exercise-induced asthma in winter athletes

Preventive measures can reduce respiratory symptoms in normal subjects or in individuals with airway diseases. Apart from avoiding such exposure, mechanical barriers such as scarves, hoods or masks can reduce the effect of inhaled cold air. In athletes, the effectiveness of different face masks has been assessed. Some use a breathing filter with heat and moisture exchange⁹⁶⁻⁹⁹ while another uses porous cellulose fabric¹⁰⁰ to prevent cold air effects. These masks were tested in healthy and asthmatic subjects who exercised at temperatures between -10°C and -13 °C. Heat and moisture exchanging filter had a protective effect against exercise-induced bronchoconstriction and could be valued in asthmatic subjects. No such studies were performed in athletes but we can assume that the ventilation reached by athletes when they train may be too high for this type of mask which generates a certain resistance.

The treatment of asthma in athletes is similar to asthma in the general population.¹⁰¹ Previously, elite athletes were allowed to use asthma medications if they provided Therapeutic Use Exemption (TUE). This regulation has been changed recently, salbutamol and salmeterol requiring no more TUE, but terbutaline and formoterol still requires a TUE. Inhaled corticosteroids require only a declaration of use to the authorities concerned.¹⁰² Inhaled β_2 -agonists offer a partial or complete protection against EIB¹⁰³, but continuous treatment induces tolerance of its protective effects, particularly in regard to the duration of the protective effect rather than with its magnitude.^{104;105} Many studies show that current inhaled β_2 -agonists have no beneficial effects on endurance performance or power output.^{95;106} Treatment with corticosteroids can progressively reduce AHR and EIB and leukotriene antagonists offer a partial protection against EIB¹⁰⁷⁻¹¹⁰ but they have been found to be less effective to prevent respiratory symptoms in athletes. Helenius *et al.*¹¹¹ showed that montelukast was of limited benefit in the treatment of asthma-like symptoms, AHR and airway inflammation in highly-trained ice hockey players while Rundell *et al.*¹¹² showed that montelukast attenuated bronchoconstriction in physically active subjects. Recent data suggest a protective effect of beclomethasone and ciclesonide in athletes. Kippelen *et al.*¹¹³ showed that a single dose of beclomethasone has an acute protective effect on the bronchial response to hyperpnoea in athletes with EIB and this was associated with decreased excretion of urinary mediators suggesting that beclomethasone blunted the mast cell activation.

Koya *et al.*¹¹⁴ reported better asthma symptoms control with ciclesoide compared to montelukast, in asthmatics athletes, as it had been shown in non-athletes for other corticosteroids.

The above discrepancy between the excellent effect of drugs on EIB and the difficulty to control respiratory symptoms in athletes is puzzling. It may suggest that such symptoms are not only related to bronchoconstriction. This is in keeping with the notion that often respiratory symptoms do not correlate well to pulmonary function tests in this population.^{101;115}

Prevention of respiratory problems in asthmatic athletes should include: 1) early recognition, 2) adapted educational interventions, 3) preventive strategies, including avoidance of relevant allergens and respiratory irritants whenever possible and, 4) individualized medication according to current guidelines. Allergic rhinoconjunctivitis can have a significant impact on quality of life and may affect athlete's performance.¹¹⁶ However, environmental control is often difficult, especially for those training outdoors, due to the difficulty to avoid allergens and pollutants exposure. For athletes who train indoors, proper ventilation and appropriate filters of training spaces, and electric instead of fuel-powered resurfacing machines could help. A progressive warm-up may help reduce EIB, in inducing a refractory period and therefore providing a partial protection against bronchoconstriction during subsequent exercise.¹¹⁷ It may also be useful for the athletes to cool down slowly when ending exercise sessions in a cold environment in order to allow the airways to gradually recover their initial temperature.¹¹⁸

8. Perspectives and further reach needs

Further research is needed to better understand the mechanisms in the development of rhinitis, asthma, and AHR in winter athletes, particularly on how inflammation and remodelling can lead to these conditions. Understanding respiratory symptoms reported by some athletes with no AHR or inflammation and what is their optimal management still needs to be clarified. Asthma and AHR may develop throughout the winter athlete competitive career, but no studies are available in those who stopped high-level training to determine the reversibility of airway dysfunction. Long-term follow-up studies are necessary to understand the long-term changes in pulmonary function in cold air athletes to determine if they are reversible or permanent. The role of epithelial damage and airway remodelling on changes in AHR and how they can be prevented

remains to be defined. Eventually, better mechanical or pharmacological airway protective measures will become available for competitive winter athletes although regulation participation training in too low temperatures should be implemented. The effects of asthma medications as possible preventers of cold/dry air effects on airway function and on inflammation or remodelling, remains to be assessed.

9. Conclusions

We have evidences that cold and dry environment may cause acute as well as long-term detrimental effects to the upper and lower airways. Although the latter seem absent or minimal with recreational practice, alterations in airway function are common in elite athletes and various factors such as cold air exposure may promote the development of airway dysfunction in susceptible populations. Dryness of air seems to be a more important factor than cold air temperature in inducing asthma and AHR. Indoors pollutants in arenas should also need to be considered in the development of respiratory problems. The clinical significance, time-course, and reversibility of the observed airway changes are not well documented in these elite athletes. More information is needed to better understand the optimal management of respiratory problems in winter athletes, particularly high-level athletes, and how to determine changes in airway function and manage respiratory symptoms to allow athletes to maximise their performance.

10. Tables, figures and bibliography

Table 1. Chronic effects of cold air on respiratory system in athletes

References	Subject (n)	Methods	Main results
Vergès <i>et al.</i> ⁷¹	Cross-country skiers (3)	Spirometry	Decline FEV ₁ , FVC and FEV ₁ /FVC
Hemingson <i>et al.</i> ¹¹⁹	Cross-country skiers (5)	Methacholine	↑ AR during winter
Sue-Chu <i>et al.</i> ⁶⁸	Cross-country skiers (44)	Bronchial biopsy	Lymphoid aggregates
Sue-Chu <i>et al.</i> ⁶⁰	Cross-country skiers (30)	BAL	Macroscopic inflammation and increased total cell counts
Karjalainen <i>et al.</i> ⁶⁹	Cross-country skiers (40)	Bronchial biopsy	↑ Tenascin, T-lymphocyte, macrophage, eosinophils count
Lumme <i>et al.</i> ⁸⁰	Hockey players (88)	Histamine AHR in 24%	Sputum Sputum eosinophils: 2.6% and neutrophils: 80.9%
Bougault <i>et al.</i> ⁶³	Cold-air athletes (32)	Induced sputum	Epithelial damage
Larsson <i>et al.</i> ³	Cross-country skiers (42)	Methacholine	↑ AHR, asthma and asthma symptoms

FEV₁: Forced expiratory volume in one second

FVC: Force vital capacity

AR: Airway responsiveness

AHR: Airway hyperresponsiveness

BAL: Bronchoalveolar lavage

Table 2. Acute effect of cold air on respiratory system in athletes

References	Subject (n)	Methods	Main results
Helenius <i>et al.</i> ¹²⁰	Runners (12)	Exercise Subzero T°C High birch pollen season	↑ FEV ₁ , ↓ PEF ↑ FEV ₁ , ↓ PEF
Evans <i>et al.</i> ¹²¹	Active individuals (22)	EVH (22°C) EVH (-1°C) Exercise (22°C) Exercise (-1°C)	↓ 15% FEV ₁ ↓ 14% FEV ₁ ↓ 13% FEV ₁ ↓ 11% FEV ₁
Rundell <i>et al.</i> ⁷²	Hockey players (43)	Exercise (skating)	67% had EIB + symptoms
Pohjantahti <i>et al.</i> ⁶⁷	Cross-country skiers (22)	Exercise outdoors (range 10 to 4 °C)	42% had EIB
Rundell <i>et al.</i> ¹²²	Winter athletes (43)	EVH (19 °C) Exercise (2 °C)	55% had EIB 36% had EIB

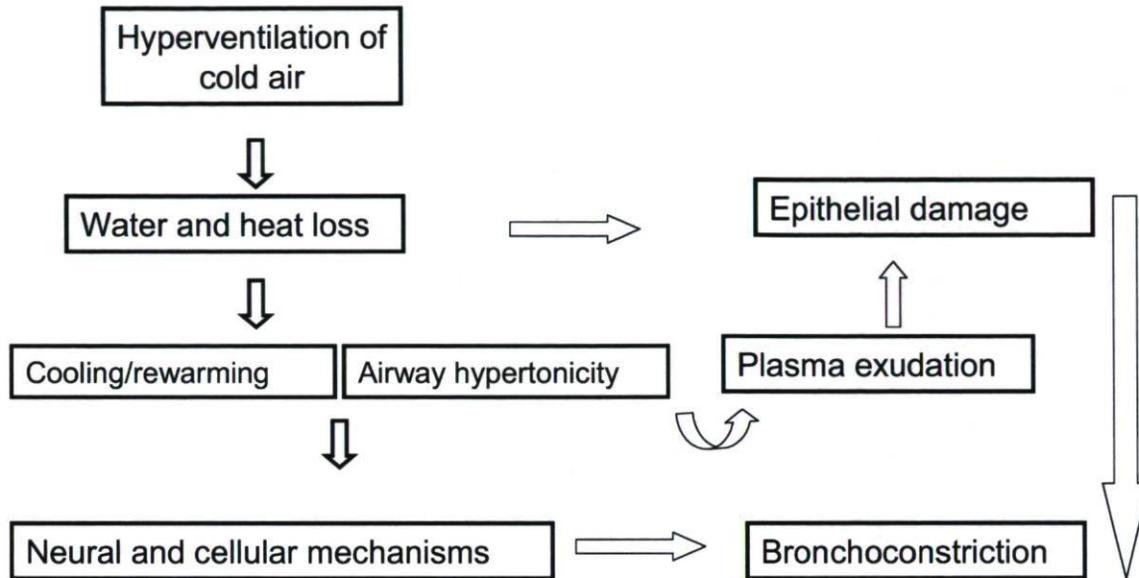
FEV₁: Forced expiratory volume in one second

PEF: Peak expiratory flow

EVH: Eucapnic voluntary hyperventilation

EIB: Exercise-induced bronchoconstriction

Figure 1. Effect of cold air on respiratory system



Reference List

1. Makinen, T. M. and J. Hassi. 2009. Health Problems in Cold Work. *Industrial Health* 47:207-220.
2. Toner MM and McArdle WD 1988. Physiological Adjustments of Man to the Cold. In Cooper Publishing Group, editor Human Performance Physiology and Environmental Medicine at Terrestrial Extremes Carmel, IN.
3. Larsson, K., P. Ohlsen, L. Larsson, P. Malmberg, P. O. Rydstrom, and H. Ulriksen. 1993. High Prevalence of Asthma in Cross-Country Skiers. *British Medical Journal* 307:1326-1329.
4. Kotaniemi, J. T., P. Pallasaho, A. R. A. Sovijarvi, L. A. Laitinen, and B. Lundback. 2002. Respiratory symptoms and asthma in relation to cold climate, inhaled allergens, and irritants: A comparison between northern and southern Finland. *Journal of Asthma* 39:649-658.
5. Jammes, Y., M. J. Delvolgo-Gori, M. Badier, C. Guillot, G. Gazazian, and L. Parlenti. 2002. One-year occupational exposure to a cold environment alters lung function. *Archives of Environmental Health* 57:360-365.
6. Raatikka, V. P., M. Rytönen, S. Nayha, and J. Hassi. 2007. Prevalence of cold-related complaints, symptoms and injuries in the general population: the FINRISK 2002 cold substudy. *International Journal of Biometeorology* 51:441-448.
7. Bjornsson, E., P. Plaschke, E. Norrman, C. Janson, B. Lundback, A. Rosenhall, N. Lindholm, L. Rosenhall, E. Berglund, and G. Boman. 1994. Symptoms Related to Asthma and Chronic-Bronchitis in 3 Areas of Sweden. *European Respiratory Journal* 7:2146-2153.
8. Kotaniemi, J. T., Latvala J, B. Lundback, A. R. A. Sovijarvi, Hassi J, and Larsson K. 2003. Does living in a cold climate or recreational skiing increase the risk for obstructive

- respiratory diseases or symptoms? *International Journal of Circumpolar Health* 62:142-157.
9. Shephard RJ, Goodman J, and Rode A. 1984. Snowmobile use and decrease of stature among the Inuit. *Arctic Medical Research* 38:32-36.
 10. Brody, J. A. 1965. Lower Respiratory Illness Among Alaskan Eskimo Children. *Archives of Environmental Health* 11:620-623.
 11. Shephard, R. J. and A. Rode. 1992. Cold, Fitness and the Exercise Electrocardiogram - A 20 Year Longitudinal-Study of Canadian Inuit. *International Journal of Sports Medicine* 13:S176-S178.
 12. Rode, A. and R. J. Shephard. 1994. The Aging of Lung-Function - Cross-Sectional and Longitudinal-Studies of An Inuit Community. *European Respiratory Journal* 7:1653-1659.
 13. Schaefer, O., R. D. P. Eaton, F. J. W. Timmermans, and J. A. Hildes. 1980. Respiratory-Function Impairment and Cardiopulmonary Consequences in Long-Time Residents of the Canadian Arctic. *Canadian Medical Association Journal* 123:997-1004.
 14. Cole, P. 1954. Recordings of respiratory air temperature. *The Journal of Laryngology and Otology* 68:295-307.
 15. Jones AS, Lancer JM, and Stevens JC. 1987. Nasal resistance to airflow (its measurement, reproductibility and normal parameters). *The Journal of Laryngology and Otology* 101:800-808.
 16. Niinimaa, V., P. Cole, S. Mintz, and R. J. Shephard. 1980. The Switching Point from Nasal to Oronasal Breathing. *Respiration Physiology* 42:61-71.
 17. McFadden, E. R. 1983. Respiratory Heat and Water Exchange - Physiological and Clinical Implications. *Journal of Applied Physiology* 54:331-336.

18. Anderson, S. D. 1984. Is There A Unifying Hypothesis for Exercise-Induced Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 73:660-665.
19. Freed, A. N. and M. S. Davis. 1999. Hyperventilation with dry air increases airway surface fluid osmolality in canine peripheral airways. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 159:1101-1107.
20. Anderson, S. D. and E. Daviskas. 2000. The mechanism of exercise-induced asthma is .. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 106:453-459.
21. McFadden, E. R., L. Strauss, and J. A. Nelson. 1998. Exercise-induced asthma - Reply. *New England Journal of Medicine* 339:1785.
22. Regnard J, A. T. Dinh-Xuan, and R. Matran. 1994. Mechanisms of bronchial hyperreactivity. bronchial edema, mechanical and vascular factors. *Revue des maladies respiratoires* 11:161-170.
23. Tan, R. A. and S. L. Spector. 1998. Exercise-induced asthma. *Sports Medicine* 25:1-6.
24. Davis, M. S., B. McKiernan, S. McCullough, S. Nelson, R. E. Mandsager, M. Willard, and K. Dorsey. 2002. Racing Alaskan sled dogs as a model of "ski asthma". *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166:878-882.
25. Spence, D. P. S., D. R. Graham, J. Ahmed, K. Rees, M. G. Pearson, and P. M. A. Calverley. 1993. Does Cold Air Affect Exercise Capacity and Dyspnea in Stable Chronic Obstructive Pulmonary-Disease. *Chest* 103:693-696.
26. Schwartzstein, R. M., K. Lahive, A. Pope, S. E. Weinberger, and J. W. Weiss. 1987. Cold Facial Stimulation Reduces Breathlessness Induced in Normal Subjects. *American Review of Respiratory Disease* 136:58-61.
27. Berk, J. L., K. A. Lenner, and E. R. McFadden. 1987. Cold-Induced Bronchoconstriction - Role of Cutaneous Reflexes Vs Direct Airway Effects. *Journal of Applied Physiology* 63:659-664.

28. Melville, G. N. 1972. Cold II: nervous pathways in the respiratory response to facial cold. *Environmental Physiology and Biochemistry* 2:179-187.
29. Josenhan WT, G. N. Melville, and W. T. Ulmer. 1969. Effect of Facial Cold Stimulation on Airway Conductance in Healthy Man. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 47:453-&.
30. Webb P. 1951. Air temperature in respiratory tracts of resting subjects in cold. *Journal of Applied Physiology* 4:378-382.
31. Deal, E. C., E. R. McFadden, R. H. Ingram, F. J. Breslin, and J. J. Jaeger. 1980. Airway Responsiveness to Cold Air and Hyperpnea in Normal Subjects and in Those with Hay-Fever and Asthma. *American Review of Respiratory Disease* 121:621-628.
32. Simonsson BG, F. M. Jacobs, and J. A. Nadel. 1967. Role of Autonomic Nervous System and Cough Reflex in Increased Responsiveness of Airways in Patients with Obstructive Airway Disease. *Journal of Clinical Investigation* 46:1812-&.
33. Amirav, I. and M. Plit. 1989. Temperature and Humidity Modify Airway Response to Inhaled Histamine in Normal Subjects. *American Review of Respiratory Disease* 140:1416-1420.
34. Gavhed, D., T. Mäkinen, I. Holmér, and H. Rintamäki. 2000. Face temperature and cardiorespiratory responses to wind in thermoneutral and cool subjects exposed to -10 degrees C. *European Journal of Applied Physiology* 83:449-456.
35. Cole P. 1954. Respiratory mucosal vascular responses, air conditioning and thermoregulation. *The Journal of Laryngology and Otology* 68:613-622.
36. Anderson, S. D. 1985. Issues in Exercise-Induced Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 76:763-772.
37. Ocain, C. F., N. B. Dowling, A. S. Slutsky, M. J. Hensley, K. P. Strohl, E. R. McFadden, and R. H. Ingram. 1980. Airway Effects of Respiratory Heat-Loss in Normal Subjects. *Journal of Applied Physiology* 49:875-880.

38. JuliaSerda, G., N. A. Molfino, N. Califaretti, V. Hoffstein, and N. Zamel. 1996. Tracheobronchial constriction in asthmatics induced by isocapnic hyperventilation with dry cold air. *Chest* 110:404-410.
39. Aquilina, A. T. 1983. Comparison of Airway Reactivity Induced by Histamine, Methacholine, and Isocapnic Hyperventilation in Normal and Asthmatic Subjects. *Thorax* 38:766-770.
40. Larsson, K., G. Tornling, D. Gavhed, C. Muller-Suur, and L. Palmberg. 1998. Inhalation of cold air increases the number of inflammatory cells in the lungs in healthy subjects. *European Respiratory Journal* 12:825-830.
41. Banner, A. S., A. Chausow, and J. Green. 1985. The Tussive Effect of Hyperpnea with Cold Air. *American Review of Respiratory Disease* 131:362-367.
42. Deal, E. C., E. R. McFadden, R. H. Ingram, R. H. Strauss, and J. J. Jaeger. 1979. Role of Respiratory Heat-Exchange in Production of Exercise-Induced Asthma. *Journal of Applied Physiology* 46:467-475.
43. Obyrne, P. M., G. Ryan, M. Morris, D. McCormack, N. L. Jones, J. L. C. Morse, and F. E. Hargreave. 1982. Asthma Induced by Cold Air and Its Relation to Nonspecific Bronchial Responsiveness to Methacholine. *American Review of Respiratory Disease* 125:281-285.
44. Ternesten-Hasseus, E., A. Farbrot, O. Lowhagen, and E. Millqvist. 2002. Sensitivity to methacholine and capsaicin in patients with unclear respiratory symptoms. *Allergy* 57:501-507.
45. Nayha S. 2005. Environmental temperature and mortality. *International Journal of Circumpolar Health* 64:451-458.
46. Arnup, M. E., L. A. Mendella, and N. R. Anthonisen. 1983. Effects of Cold Air Hyperpnea in Patients with Chronic Obstructive Lung-Disease. *American Review of Respiratory Disease* 128:236-239.

47. Mclane, M. L., J. A. Nelson, K. A. Lenner, R. Hejal, C. Kotaru, M. Skowronski, A. Coreno, E. Lane, and E. R. McFadden. 2000. Integrated response of the upper and lower respiratory tract of asthmatic subjects to frigid air. *Journal of Applied Physiology* 88:1043-1050.
48. Millqvist, E., A. Johansson, M. Bende, and B. Bake. 2000. Effect of nasal air temperature on FEV1 and specific airways conductance. *Clinical Physiology* 20:212-217.
49. Dosman, J. A., W. C. Hodgson, and D. W. Cockcroft. 1991. Effect of Cold Air on the Bronchial Response to Inhaled Histamine in Patients with Asthma. *American Review of Respiratory Disease* 144:45-50.
50. McDonald, J. S., J. Nelson, K. A. Lenner, M. L. Mclane, and E. R. McFadden. 1997. Effects of the combination of skin cooling and hyperpnea of frigid air in asthmatic and normal subjects. *Journal of Applied Physiology* 82:453-459.
51. Koskela, H. O., A. K. Koskela, and H. O. Tukiainen. 1996. Bronchoconstriction due to cold weather in COPD - The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms. *Chest* 110:632-636.
52. Ramsdale, E. H., M. M. Morris, R. S. Roberts, and F. E. Hargreave. 1984. Bronchial Responsiveness to Methacholine in Chronic-Bronchitis - Relationship to Air-Flow Obstruction and Cold Air Responsiveness. *Thorax* 39:912-918.
53. Ramsdale, E. H., R. S. Roberts, M. M. Morris, and F. E. Hargreave. 1985. Differences in Responsiveness to Hyperventilation and Methacholine in Asthma and Chronic-Bronchitis. *Thorax* 40:422-426.
54. Stewart, A. G., J. C. Waterhouse, and P. Howard. 1991. Cardiovascular Autonomic Nerve Function in Patients with Hypoxemic Chronic Obstructive Pulmonary-Disease. *European Respiratory Journal* 4:1207-1214.
55. Stewart, A. G., F. Marsh, J. C. Waterhouse, and P. Howard. 1994. Autonomic Nerve Dysfunction in Copd As Assessed by the Acetylcholine Sweat-Spot Test. *European Respiratory Journal* 7:1090-1095.

56. Horvath SM. 1981. Exercise in a cold environment. *Exercise Sports Sciences Review* 9:221-263.
57. Eiken, O., P. Kaiser, I. Holmer, and R. Baer. 1989. Physiological-Effects of a Mouth-Borne Heat-Exchanger During Heavy Exercise in A Cold Environment. *Ergonomics* 32:645-653.
58. Reijula, G., Larimi E, Hassi J, and Hannuksela M. 1990. Respiratory symptoms and ventilatory function among Finnish reindeer herders. *Arctic Medical Research* 49:74-80.
59. Davis, M. S. and J. Lockard. 2002. Airway cooling and mucosal injury during cold weather exercise. *Equine Veterinary Journal Supplement* 34:413-416.
60. Sue-Chu, M., L. Larsson, T. Moen, S. I. Rennard, and L. Bjermer. 1999. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage findings in cross-country skiers with and without "ski asthma". *European Respiratory Journal* 13:626-632.
61. Anderson, S. D., R. E. Schoeffel, R. Follet, C. P. Perry, E. Daviskas, and M. Kendall. 1982. Sensitivity to Heat and Water-Loss at Rest and During Exercise in Asthmatic-Patients. *European Journal of Respiratory Diseases* 63:459-471.
62. Anderson, S. D. and K. Holzer. 2000. Exercise-induced asthma: Is it the right diagnosis in elite athletes? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 106:419-428.
63. Bougault, V., J. Turmel, J. St Laurent, M. Bertrand, and L. P. Boulet. 2009. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes. *European Respiratory Journal* 33:740-746.
64. Sandsund, M., M. Sue-Chu, J. Helgerud, R. E. Reinertsen, and L. Bjermer. 1998. Effect of cold exposure (-15 degrees C) and Salbutamol treatment on physical performance in elite nonasthmatic cross-country skiers. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 77:297-304.
65. Langdeau, J.-B. and H. Turcotte. 2004. Comparative prevalence of asthma in different groups of athletes: a survey. *Canadian Respiratory Journal* 11:402-406.

66. Wilber, R. L., K. W. Rundell, L. Szmedra, D. M. Jenkinson, J. Im, and S. D. Drake. 2000. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 32:732-737.
67. Pohjantahti, H., J. Laitinen, and J. Parkkari. 2005. Exercise-induced bronchospasm among healthy elite cross country skiers and non-athletic students. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 15:324-328.
68. Sue-Chu, M., E. M. Karjalainen, A. Altraja, A. Laitinen, L. A. Laitinen, A. B. Naess, L. Larsson, and L. Bjermer. 1998. Lymphoid aggregates in endobronchial biopsies from young elite cross-country skiers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 158:597-601.
69. Karjalainen, E. M., A. Laitinen, M. Sue-Chu, A. Altraja, L. Bjermer, and L. A. Laitinen. 2000. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 161:2086-2091.
70. Verges, S., G. Devouassoux, P. Flore, E. Rossini, M. Fior-Gozlan, P. Levy, and B. Wuyam. 2005. Bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation, and airflow limitation in endurance athletes. *Chest* 127:1935-1941.
71. Verges, S., P. Flore, M. P. R. Blanchi, and B. Wuyam. 2004. A 10-year follow-up study of pulmonary function in symptomatic elite cross-country skiers - athletes and bronchial dysfunctions. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 14:381-387.
72. Rundell, K. W., B. A. Spiering, T. M. Evans, and J. M. Baumann. 2004. Baseline lung function, exercise-induced bronchoconstriction, and asthma-like symptoms in elite women ice hockey players. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 36:405-410.
73. Helenius, I., A. Lumme, and T. Haahtela. 2005. Asthma, airway inflammation and treatment in elite athletes. *Sports Medicine* 35:565-574.

74. Leuppi, J. D., M. Kuhn, C. Comminot, and W. H. Reinhart. 1998. High prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in ice hockey players. *European Respiratory Journal* 12:13-16.
75. Mannix, E. T., F. Manfredi, and M. O. Farber. 1999. A comparison of two challenge tests for identifying exercise-induced bronchospasm in figure skaters. *Chest* 115:649-653.
76. ProvostCraig, M. A., K. S. Arbour, D. C. Sestili, J. J. Chabalko, and E. Ekinci. 1996. The incidence of exercise-induced bronchospasm in competitive figure skaters. *Journal of Asthma* 33:67-71.
77. Helenius, I. J., H. O. Tikkanen, and T. Haahtela. 1998. Occurrence of exercise induced bronchospasm in elite runners: dependence on atopy and exposure to cold air and pollen. *British Journal of Sports Medicine* 32:125-129.
78. Voy, R. O. 1986. The United-States Olympic Committee Experience with Exercise-Induced Bronchospasm, 1984. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 18:328-330.
79. Weiler, J. M., M. Layton, and M. Hunt. 1998. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 102:722-726.
80. Lumme, A., T. Haahtela, J. Ounap, P. Ryttila, Y. Obase, M. Helenius, V. Remes, and I. Helenius. 2003. Airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness and asthma in elite ice hockey players. *European Respiratory Journal* 22:113-117.
81. Brauer, M., K. Y. Lee, J. D. Spengler, R. O. Salonen, A. Pennanen, O. A. Braathen, E. Mihalikova, P. Miskovic, A. Nozaki, T. Tsuzuki, R. J. Song, X. Yang, Q. X. Zeng, H. Drahonovska, and S. Kjaergaard. 1997. Nitrogen dioxide in indoor ice skating facilities: An international survey. *Journal of the Air & Waste Management Association* 47:1095-1102.
82. Levy, J. I., K. Lee, Y. Yanagisawa, P. Hutchinson, and J. D. Spengler. 1998. Determinants of nitrogen dioxide concentrations in indoor ice skating rinks. *American Journal of Public Health* 88:1781-1786.

83. Rundell, K. W. 2003. High levels of airborne ultrafine and fine particulate matter in indoor ice arenas. *Inhalation Toxicology* 15:237-250.
84. Mannix, E. T., M. O. Farber, P. Palange, P. Galassetti, and F. Manfredi. 1996. Exercise-induced asthma in figure skaters. *Chest* 109:312-315.
85. Maksud, M. G. 1971. Pulmonary function measurements of olympic speed skaters from the U.S. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 3:66-71.
86. Magel JR and Lange Andersen K. 1969. Pulmonary diffusing capacity and cardiac output in young trained Norwegian swimmers and untrained subjects. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1:131-139.
87. Louie D and Pare PD. 2004. Physiological changes at altitude in nonasthmatic and asthmatic subjects. *Canadian Respiratory Journal* 11:197-199.
88. Rundell, K. W., J. H. Im, L. B. Mayers, R. L. Wilber, L. Szmedra, and H. R. Schmitz. 2001. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 33:208-213.
89. Argyros, G. J., J. M. Roach, K. M. Hurwitz, H. Eliasson, and Y. Y. Phillips. 1996. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique - A development of a standardized dosing schedule in asthmatics. *Chest* 109:1520-1524.
90. Phillips, Y. Y., J. J. Jaeger, B. L. Laube, and R. R. Rosenthal. 1985. Eucapnic Voluntary Hyperventilation of Compressed Gas-Mixture - A Simple System for Bronchial Challenge by Respiratory Heat-Loss. *American Review of Respiratory Disease* 131:31-35.
91. Eliasson, A. H., Y. Y. Phillips, K. R. Rajagopal, and R. S. Howard. 1992. Sensitivity and Specificity of Bronchial Provocation Testing - An Evaluation of 4 Techniques in Exercise-Induced Bronchospasm. *Chest* 102:347-355.
92. Hurwitz, K. M., G. J. Argyros, J. M. Roach, A. H. Eliasson, and Y. Y. Phillips. 1995. Interpretation of Eucapnic Voluntary Hyperventilation in the Diagnosis of Asthma. *Chest* 108:1240-1245.

93. Roach, J. M., K. M. Hurwitz, G. J. Argyros, A. H. Eliasson, and Y. Y. Phillips. 1994. Eucapnic Voluntary Hyperventilation As A Bronchoprovocation Technique - Comparison with Methacholine Inhalation in Asthmatics. *Chest* 105:667-672.
94. International Olympic Committee. The Medical Commission (IOC-MC). 2008. Beta2 adrenoceptor agonists and the Olympic Games in Beijing. http://multimedia.olympic.org/pdf/en_report_1302.pdf.
95. Holzer, K. and P. Brukner. 2004. Screening of athletes for exercise-induced bronchoconstriction. *Clinical Journal of Sport Medicine* 14:134-138.
96. Millqvist, E., B. Bake, U. Bengtsson, and O. Lowhagen. 1995. A Breathing Filter Exchanging Heat and Moisture Prevents Asthma Induced by Cold-Air. *Allergy* 50:225-228.
97. Ostberg, O. N., W. G. Reddan, N. G. Swanson, J. E. Kleman, and K. R. Miezio. 1988. Assessment of A Cold Air Breathing Aid. *Applied Ergonomics* 19:325-328.
98. Beuther, D. A. and R. J. Martin. 2006. Efficacy of a heat exchanger mask in cold exercise-induced asthma. *Chest* 129:1188-1193.
99. Bake, B., E. Millqvist, B. Bengtsson, and O. Lowhagen. 1986. A Breathing Filter Preventing Exercise-Induced Asthma. *Bulletin Europeen de Physiopathologie Respiratoire-Clinical Respiratory Physiology* 22:S99.
100. Millqvist, E., B. Bake, U. Bengtsson, and O. Lowhagen. 1995. Prevention of Asthma Induced by Cold-Air by Cellulose-Fabric Face Mask. *Allergy* 50:221-224.
101. Fitch, K. D., M. Sue-Chu, S. D. Anderson, L. P. Boulet, R. J. Hancox, D. C. McKenzie, V. Backer, K. W. Rundell, J. M. Alonso, P. Kippelen, J. M. Cummiskey, A. Garnier, and A. Ljungqvist. 2008. Asthma and the elite athlete: Summary of the International Olympic Committee's Consensus Conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 122:254-260.

102. World Anti-Doping Agency (WADA). 2010. International Standards. List of Prohibited Substances and Methods. *wada-ama.org*.
103. Anderson, S. D., P. J. Rozea, R. Dolton, and D. A. Lindsay. 1975. Inhaled and Oral Bronchodilator Therapy in Exercise Induced Asthma. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 5:544-550.
104. Simons, F. E. R., T. V. Gerstner, and M. S. Cheang. 1997. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 99:655-659.
105. Nelson, J. A., L. Strauss, M. Skowronski, R. Ciufo, R. Novak, and E. R. McFadden. 1998. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *New England Journal of Medicine* 339:141-146.
106. Goubault, C., M. C. Perault, E. Leleu, S. Bouquet, P. Legros, B. Vandell, and A. Denjean. 2001. Effects of inhaled salbutamol in exercising non-asthmatic athletes. *Thorax* 56:675-679.
107. Hartley, J. P. R., T. J. Charles, and A. Seaton. 1977. Betamethasone Valerate Inhalation and Exercise-Induced Asthma in Adults. *British Journal of Diseases of the Chest* 71:253-258.
108. Vathenen, A. S., A. J. Knox, A. Wisniewski, and A. E. Tattersfield. 1991. Effect of Inhaled Budesonide on Bronchial Reactivity to Histamine, Exercise, and Eucapnic Dry Air Hyperventilation in Patients with Asthma. *Thorax* 46:811-816.
109. Waalkens, J. H., E. E. M. Vanessenzandvliet, J. Gerritsen, E. J. Duiverman, K. F. Kerrebijn, and K. Knol. 1993. The Effect of an Inhaled Corticosteroid (Budesonide) on Exercise-Induced Asthma in Children. *European Respiratory Journal* 6:652-656.
110. Jonasson, G., K. H. Carlsen, and C. Hultquist. 2000. Low-dose budesonide improves exercise-induced bronchospasm in schoolchildren. *Pediatric Allergy and Immunology* 11:120-125.

111. Helenius, I., A. Lumme, J. Ounap, Y. Obase, P. Ryttila, S. Sarna, A. Alaranta, V. Remes, and T. Haahtela. 2004. No effect of montelukast on asthma-like symptoms in elite ice hockey players. *Allergy* 59:39-44.
112. Rundell, K. W., B. A. Spiering, J. M. Baumann, and T. M. Evans. 2005. Effects of montelukast on airway narrowing from eucapnic voluntary hyperventilation and cold air exercise. *British Journal of Sports Medicine* 39:232-236.
113. Kippelen, P., J. Larsson, S. D. Anderson, J. D. Brannan, I. Delin, B. Dahlen, and S. E. Dahlen. 2010. Acute Effects of Beclomethasone on Hyperpnea-Induced Bronchoconstriction. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 42:273-280.
114. Koya, T., T. Hasegawa, J. Tanaka, H. Kawakami, M. Hayashi, H. Kagamu, I. Narita, M. Arakawa, and E. Suzuki. 2009. Effect of Ciclesonide on Bronchial Asthma in Athletes. *Journal of Asthma* 46:1032-1036.
115. Langdeau, J. B. and L. P. Boulet. 2003. Is asthma over- or under-diagnosed in athletes? *Respiratory Medicine* 97:109-114.
116. Katelaris, C. H., F. M. Carrozzi, and T. V. Burke. 2003. Allergic rhinoconjunctivitis in elite athletes - Optimal management for quality of life and performance. *Sports Medicine* 33:401-406.
117. Rundell, K. W., B. A. Spiering, D. A. Judelson, and M. H. Wilson. 2003. Bronchoconstriction during cross-country skiing: Is there really a refractory period? *Medicine and Science in Sports and Exercise* 35:18-26.
118. McFadden, E. R., K. A. M. Lenner, and K. P. Strohl. 1986. Postexertional Airway Rewarming and Thermally Induced Asthma - New Insights into Pathophysiology and Possible Pathogenesis. *Journal of Clinical Investigation* 78:18-25.
119. Hemingson, H. B., B. E. Davis, and D. W. Cockcroft. 2004. Seasonal fluctuations in airway responsiveness in elite endurance athletes. *Canadian Respiratory Journal* 11:399-401.

120. Helenius, I., H. O. Tikkanen, M. Helenius, A. Lumme, V. Remes, and T. Haahtela. 2002. Exercise-induced changes in pulmonary function of healthy, elite long-distance runners in cold air and pollen season exercise challenge tests. *International Journal of Sports Medicine* 23:252-261.
121. Evans, T. M., K. W. Rundell, K. C. Beck, A. M. Levine, and J. M. Baumann. 2005. Cold air inhalation does not affect the severity of EIB after exercise or eucapnic voluntary hyperventilation. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 37:544-549.
122. Rundell, K. W., S. D. Anderson, B. A. Spiering, and D. A. Judelson. 2004. Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest* 125:909-915.

Chapitre III

Turmel J, Bougault V, Boulet LP.

Seasonal Variations in Respiratory Health of Winter Athletes

Soumis à *Medicine and Sciences in Sports and Exercise*

Résumé

Contexte: L'hyperventilation répétée d'air froid lors de l'entraînement intensif sur une période de plusieurs années a été identifiée comme un des principaux facteurs du développement de l'asthme chez les athlètes. Le but de cette étude était d'évaluer si l'inhalation d'air froid, lors de la saison hivernale, entraîne une hyperréactivité bronchique saisonnière. Pour ce faire, nous avons évalué la variabilité saisonnière de la réactivité et de l'inflammation bronchique chez des athlètes pratiquant des sports d'hiver extérieurs. **Méthodes :** Cinquante-trois athlètes et 32 sujets non-athlètes en bonne santé ont été recrutés pour ce projet. Une spirométrie, un test de provocation bronchique à la métacholine et un test d'hyperventilation eucapnique (HVE) ont été effectués à chaque visite, pendant l'été, l'automne et l'hiver, afin d'évaluer la réactivité bronchique. La perception des symptômes respiratoires a été notée pendant le test à la métacholine et le test d'HVE. L'analyse de l'expectoration induite a été effectuée pour évaluer l'inflammation bronchique à chaque saison. **Résultats :** Chez les athlètes, le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) était légèrement diminué à l'automne et à l'hiver comparativement à l'été. Aucun changement dans la réactivité bronchique à la métacholine n'a été observé chez les athlètes et les sujets non-athlètes ($p > 0,05$). Par contre, nous avons observé un léger changement dans la réponse au test d'HVE à travers les saisons dans les deux groupes ($p = 0,06$), le pourcentage de chute du VEMS post-HVE était plus élevé à l'automne. Chez les athlètes, un pourcentage de cellules épithéliales bronchiques plus élevé à l'hiver a été observé comparativement à l'été et à l'automne ($p < 0,05$). Il semble qu'il y ait une corrélation entre le nombre de cellules épithéliales bronchiques retrouvées et le VEMS ($r = -0,58$, $p = 0,003$), ainsi qu'avec la capacité vitale forcée ($r = -0,64$, $p = 0,0008$) à la saison hivernale, et ce, pour le deux groupes. **Conclusion:** Cette étude suggère que l'exposition saisonnière à l'air froid chez les athlètes d'hiver n'augmente pas de façon significative la réactivité ou l'inflammation bronchique. Par contre, l'exposition à l'air froid pendant la saison hivernale semble être associée à une légère diminution de la fonction pulmonaire, liée à des dommages épithéliaux plus importants.

Title: Seasonal Variations in Respiratory Health of Winter Athletes

Short Title Respiratory Health of Winter Athletes

Authors: Julie Turmel, Ph.D.
Valérie Bougault, Ph.D.
Louis-Philippe Boulet, MD

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
Email: lpboulet@med.ulaval.ca

Keywords: athletes, airway hyperresponsiveness, cold air

This research was supported by local funds

Abbreviations:

AR:	airway responsiveness
AHR:	airway hyperresponsiveness
EIB:	exercise-induced bronchoconstriction
EZH:	eucapnic voluntary hyperpnoea
FEV ₁ :	forced expiratory volume in one second
FVC:	forced vital capacity
IL-8:	interleukine-8
IOC-MC:	International Olympic Committee's Medical Commission
MIT:	methacholine inhalation test
MMPs:	matrix metalloproteases
MMP-9:	matrix metalloproteases-9
NF- κ B:	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
MVV:	maximal voluntary ventilation
PC ₂₀ :	concentration of inhaled methacholine causing a 20% decrease in the forced expiratory volume in 1 second
PCR:	polymerase chain reaction
PM ₁ :	particle matter (diameter below 1 μ m)
TGF- β :	transforming growth factor
TIMP-1:	inhibitor of metalloproteinase-1
WADA:	World Anti-Doping Agency

ABSTRACT

Rationale: Repetitive cold dry air inhalation during intense training sustained over several years has been identified as a potential causative factor for high prevalence of asthma in winter athletes. Our aim was to evaluate the seasonal variability of airway responsiveness and airway inflammation in winter sports athletes, over an 8-month period. **Methods:** Fifty-three elite winter athletes and 32 non-athlete subjects were recruited. A spirometry, a Eucapnic Voluntary Hyperpnoea Test (EVH) and a Methacholine Inhalation Test (MIT) were done at each visit, during summer, fall, and winter, to assess airway responsiveness. Perception scores for respiratory symptoms were recorded during the EVH and MIT. Induced sputum was used to evaluate the presence of inflammation. **Results:** In athletes, the forced expiratory volume in one second (FEV₁) (Summer: 4.8 ± 0.8 L, fall: 4.3 ± 0.7 L, winter: 4.2 ± 0.9, p<0.05) and forced vital capacity (FVC) (Summer: 6.0 ± 1.0 L, fall: 5.4 ± 1.1 L, winter: 5.2 ± 1.2, p<0.05) were slightly lower in the fall and winter compared to summer. In athletes, the mean change in FEV₁ was summer to fall: 500 ± 280 ml, fall to winter: 100 ± 270 ml, summer to winter: 600 ± 220 ml and the mean change in FVC was summer to fall: 600 ± 320 ml, fall to winter: 200 ± 370 ml, summer to winter: 800 ± 320 ml. There was no seasonal change in the response to EVH and in airway responsiveness to MIT in both athlete and non-athlete subjects (p>0.05). Athletes had a higher percentage of bronchial epithelial cells in induced sputum in winter compared with summer and fall (Summer: 2.6 [1.4-3] %, fall: 2.3 [1.8-3.5] %, winter: 3.3 [1.4-3] %, p<0.05). A negative correlation was observed between bronchial epithelial cell count and baseline FEV₁ (r=-0.58, p=0.003) and FVC (r=-0.64, p=0.0008) in the fall in both groups. **Conclusion:** This study suggests that seasonal exposure to cold air in winter athletes does not significantly increase airway responsiveness or airway inflammation. However, seasonal exposure to cold air is associated with a slight decrease in lung function in athletes possibly in relation with epithelial damage.

Introduction

Paragraph 1

Repeated exposure to cold air has been considered to be responsible for the development of asthma-like symptoms, especially cough, and airway hyperresponsiveness (AHR) in outdoor workers and winter sports athletes living in cold climate (1;2). Studies on the Arctic population have shown a greater decrease in lung function with age, compared to the general population (3). During exercise, inhalation of large volumes of cold air may also trigger a bronchoconstriction in asthmatic subjects (4). In animal models, long-term exposure to cold air may possibly damage the airway epithelium (5) and induce inflammatory and structural changes in the airway wall in addition to altering pulmonary function (6).

Paragraph 2

We and others previously observed a higher prevalence of respiratory symptoms in winter athletes compared with other athletes (7;8), possibility related to the inhalation of large volume of cold dry air. At rest, effective conditioning of inhaled air occurs from nasal breathing and cold air-induced respiratory symptoms may result from the cooling of the facial skin and nasal mucosa (9). When intense exercise is performed, there is a shift from nasal breathing to mouth breathing and thus, unconditioned air can reach the lower airways. The high prevalence of AHR observed in winter sports athletes could therefore result from the cooling and drying of the lower airways in addition to repeated mechanical stress, with the release of inflammatory mediators and epithelial damage (10).

Paragraph 3

Considerable variations in the prevalence of AHR to agents such as methacholine or histamine have been observed in winter sports athletes ranging from 14 to 43%, and these differences are possibly attributable to climatic conditions in the country of training (11). Whether the development of AHR due to training in cold air conditions is a transient or long-term adaptation which may lead to asthma is unknown. In fact, little is known on the long-term changes in airway responsiveness and its seasonal variations in athletes. Hemingson *et al.* (12) and Heir *et al.* (13) observed seasonal fluctuations in airway responsiveness (AR) to metacholine in three outdoor endurance Canadian athletes and 19 Scandinavian cross-country skiers, respectively. The authors

attributed the increase in athletes' airway responsiveness during winter to the climatic conditions. On the other hand, Larsson *et al.* (2) observed no significant change in methacholine response from winter to summer in 42 Scandinavian cross-country skiers.

Paragraph 4

The Eucapnic Voluntary Hyperpnoea (EVH) test is currently recommended to confirm the presence of an exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in athletes (14). Whereas Methacholine Inhalation Test (MIT) is thought to mainly reflect airway responsiveness related to airway structural elements, EVH test is an indirect challenge acting as a surrogate of exercise in inducing the release of inflammatory mediators (14). EIB, as assessed by EVH test, has been shown to be highly prevalent in winter sports athletes, ranging from 20% to 50% (15). To our knowledge, no data are currently available on the seasonal changes of response to EVH test in any population of athletes.

Paragraph 5

This study aimed to assess the seasonal variations of airway responsiveness in winter sports athletes. We hypothesised that in competitive winter sports athletes, the prevalence of respiratory symptoms and EIB would increase during winter due to an increase in airway responsiveness, associated with an underlying cold-induced inflammatory response and/or epithelial damage.

Methods

Paragraph 6

Data were collected at the Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec in Quebec City, Canada, between August 2007 and March 2008. Subjects were part of a cohort of athletes assessed for various aspects of respiratory health. Fifty-three elite winter athletes, from Canadian national and provincial teams, and 32 non-athlete subjects were recruited. Non-athlete subjects were recruited from another protocol (16) and that is the reason why they attended no more than 2 visits. The two visits were made at the same time as athletes. Non-athlete subjects had to take part in physical activities for less than 6 hours per week and none were involved in a competitive sport. They were matched for sex and age (± 5 years) with winter sports athletes. All subjects were non-smokers. No subject was taking inhaled

corticosteroids. Athletes trained primarily outdoors for at least 10 hours per week and also participated in provincial and national events during the winter. Written informed consent was obtained from each subject before his or her inclusion in the study. The protocol was approved by the institutional ethics committee and was registered at www.clinicaltrials.gov (NCT 00686491).

Study Design

Paragraph 7

Subjects were evaluated during the summer (June-July), fall (October-November), and winter (February-March) seasons. Each testing period lasted 8 weeks. Each set of tests was performed at least 12 hours after the last training session for all athletes. During the initial visit, each subject underwent a physical examination and allergy skin-prick tests. During each subsequent visit, a spirometry, EVH test and MIT were performed consecutively. Following EVH, MIT was always performed after recovery of expiratory flows within 10% of baseline (17). Induced sputum was then obtained for airway inflammation analysis.

Skin-prick Tests

Paragraph 8

Skin-prick tests were performed with a battery of 26 common airborne allergens. Normal saline and histamine were used as negative and positive controls, respectively. Skin wheal diameters were recorded at 10 minutes as the mean of 2 perpendicular measurements. A positive response was defined as a skin wheal diameter ≥ 3 mm.

Spirometry

Paragraph 9

The forced expiratory volume in one second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) were assessed from flow-volume curves performed according to the American Thoracic Society specifications using an American Thoracic Society-approved spirometer (18). Predicted values were derived from Knudson *et al.* (19) The best of three reproducible measurements was used for analysis.

Eucapnic Voluntary Hyperpnoea Test (EVH)

Paragraph 10

The EVH test was performed according to the method described by Anderson and Brannan (20). Briefly, subjects inhaled a dry-air mixture containing 21% O₂, 5% CO₂ and the balance with N₂ at room temperature for 6 minutes. The target ventilation was 30X FEV₁ according to the baseline FEV₁ recorded at each visit. FEV₁ was measured before the test and at 3, 5, 10, 15, 20, 25, and 30 minutes after EVH test. At each time interval, FEV₁ was measured twice, and if there was a > 10% difference between the 2 measurements a third FEV₁ was performed. After the test, the highest of the two reproducible values was used to calculate the maximal decrease in FEV₁. A maximum post-EVH fall in FEV₁ of 10% from baseline value sustained during at least 5-minutes or observable at two consecutive time-points was considered positive.

Methacholine Inhalation Test (MIT)

Paragraph 11

The tidal-breathing method described by Juniper *et al.* (21) was used to determine AHR to methacholine. After baseline measurements of FEV₁ and FVC, each subject inhaled 0.9% saline followed by doubling concentrations of methacholine between 0.03 and 128 mg/ml to obtain a 20% decrease in FEV₁. Methacholine aerosols were generated from a Wright nebulizer with an output of 0.13 mL/min and were inhaled for 2 minutes at 5-minute intervals. FEV₁ was measured at 30 and 90 s after each inhalation and every 2 minutes until it started to improve. An acceptable-quality FEV₁ was obtained at each time point; otherwise the FEV₁ manoeuvre was repeated. AHR was defined as a PC₂₀ ≤ 4 mg/mL, according to the World Anti-Doping Agency (WADA) and the International Olympic Committee's Medical Commission (IOC-MC) guidelines (22;23). The impact of a methacholine challenge PC₂₀ cut off ≤ 16 mg/mL on the prevalence of AHR was also studied.

Respiratory Symptoms' Perception

Paragraph 12

The modified perception scale proposed by Borg consists of 10 statements ranging in order of increasing severity from no discomfort at all to extreme discomfort (24). For each respiratory symptom usually associated with asthma, such as breathlessness, chest tightness, wheezing,

phlegm production, and cough, the subject indicated the severity of these symptoms using a number from 0 to 10. Respiratory symptom perception was asked prior to FEV₁ measurements, after each 2-minute inhalation, every 5 minutes post-EVH test and during the MIT. The respiratory symptoms used for analysis were those at the peak symptoms after the EVH and to PC₂₀.

Induced Sputum

Paragraph 13

Induced sputum was obtained using hypertonic saline inhalation and analyzed according to the method described by Pin *et al.* (25) and modified by Pizzichini *et al.* (26) Increasing concentrations of saline (3%, 4%, and 5%) were inhaled for 7 minutes through a mouthpiece without a valve or nose clip. One cytopsin slide was prepared, stained with Diff-Quik (DADE Diagnostics, Aguada, USA), and a 400 non-squamous cell differential was performed, including eosinophils, neutrophils, lymphocytes, macrophages, and bronchial epithelial cells.

Weather Condition Recordings

Paragraph 14

Meteorological values were obtained from the *Jean Lesage International Airport* weather station for the Quebec City area through Environment Canada's web site (www.ec.gc.ca). The averages as well as the minimum and maximum temperatures were obtained for every day a subject came to the clinic.

Statistical Analysis

Paragraph 15

Qualitative data are presented as percentages and quantitative data as mean \pm SD, unless otherwise specified. The continuous variables were compared using Student's test while the categorical variables were analysed using the Chi-square test. The outcome was defined based upon the subject being an elite athlete or a non-athlete subject. A varying number of athletes were matched to a non-athlete subject in the matched sets. A Cox regression statistical approach was completed to analyse matched data. To analyse significant changes in the measured parameters between seasons, four experimental factors were defined: two were matched for sets and subjects - random

factors; one was linked to the groups; and the other was linked to the serial measurements - the seasonal values (fixed factors). The later was analysed as a repeated-measurement factor. The covariance structure used was an autoregressive one. The univariate normality assumption was verified with the Shapiro-Wilk test. The multivariate normality assumption was verified with the Shapiro-Wilk test after a Cholesky factorization. The Brown and Forsythe's variation of Levene's test statistic was used to verify the homogeneity of variances. The Tukey's multiple comparison technique was applied *posthoc* to the ANOVA. The results were considered statistically significant at a p-value of < 0.05. The data were analysed using the statistical package program SAS v9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

Results

Subjects' Characteristics

Paragraph 16

The subjects' characteristics are summarized in Table 1. The winter sports athletes had been competing in long-track speed skating (19 skaters; outdoor ice rink), biathlon (9 biathletes), or cross-country skiing (25 skiers) for an average of 9 ± 4 years. They trained for a mean of 15 ± 7 hours per week, including an average of 12 ± 5 hours per week outside. No differences were found between athlete and non-athlete subjects at baseline (summer) in terms of atopy (Table 1), spirometric values (Table 2) and airway responsiveness (AR) (Table 3). Eleven athletes completed 3 visits, 26 athletes and 13 non-athletes completed 2 visits and 16 athletes and 19 non-athletes came only for 1 visit. None of these subjects used inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists. The subjects showed no respiratory infections for at least 3 weeks. Because of the busy schedule of athletes it was difficult for them to attend all study visits.

Weather Conditions

Paragraph 17

Average temperatures in Quebec were 18°C [11-25] during the summer, 5°C [3-14] during the fall, and $\text{minus } 9^{\circ}\text{C}$ [minus16-minus1] during the winter.

Seasonal Variations of Spirometric Values

Paragraph 18

The seasonal changes in FEV₁, FVC, and FEV₁/FVC are presented in Table 2. During the summer, athletes had higher FEV₁ ($p = 0.0003$) and FVC ($p = 0.04$) than non-athletes. Athletes' FEV₁ and FVC results were lower in the fall and winter than they were in summer (FEV₁; $p < 0.0001$, FVC: $p = 0.0003$). In athletes, the mean change in FEV₁ was summer to fall: 500 ± 280 ml, fall to winter: 100 ± 270 ml, summer to winter: 600 ± 220 ml and the mean change in FVC was summer to fall: 600 ± 320 ml, fall to winter: 200 ± 370 ml, summer to winter: 800 ± 320 ml. FEV₁/FVC was slightly lower in athletes than in non-athletes, for each season ($p < 0.0001$).

Seasonal Variations of Airway Responsiveness

Paragraph 19

Seasonal changes in airway responsiveness to EVH and MIT are presented in Table 3. We observed no significant differences in the maximum fall in FEV₁ post-EVH between the two groups during each season ($p > 0.05$). There was a trend toward a variation in the number of subjects with a positive response to EVH throughout the seasons in both athlete and non-athlete subjects ($p=0.06$), that number being slightly higher in the fall. We also observed a significant relationship between baseline EVH FEV₁ and the response to EVH during winter in athletes ($r=0.59$, $p=0.001$).

Paragraph 20

There were no significant differences in airway responsiveness to MIT throughout the seasons in athlete or non-athlete subjects, and no differences were observed between the two groups during each season ($p > 0.05$).

Paragraph 21

No differences were found in regard to airway responsiveness to MIT or response to EVH between subjects with perennial or seasonal atopy and subjects without atopy. Athletes with perennial atopy had a trend, in the fall, to show a lower FVC than athletes without perennial atopy (FVC, % of predicted: 114 vs 118%, $p = 0.06$). Athletes with seasonal atopy had, during summer, a slightly higher FVC than athletes without seasonal atopy (FVC, % of predicted: 121 vs

118%, $p = 0.03$). Non-athlete subjects with seasonal atopy had, during summer, a lower FVC than non-athlete subjects without seasonal atopy (FVC, % of predicted: 121 vs 124%, $p = 0.02$).

Seasonal Variations in the Perception of Respiratory Symptoms Post-EVH Test and MIT

Paragraph 22

Higher scores for the perception of chest tightness post-EVH tests were observed in athlete subjects compared with non-athlete subjects for all seasons (summer: 0 [0-1.8] vs 0 [0-1.8], fall: 0 [0-0.4] vs 0 [0-2], winter: 0 [0-1.5] vs 0 [0-0], $p = 0.05$) and MIT challenges (summer: 2 [0-3] vs 1.3 [0-2.3], fall: 1 [0-0.3] vs 2 [0.2-4.8], winter: 2 [0-3] vs 0 [0-2], $p = 0.04$) However, no significant seasonal variation in perception score was observed in athletes or non-athletes for any respiratory symptom ($p > 0.05$).

Seasonal Variations of Airway Inflammation

Paragraph 23

Seasonal variations of airway inflammation are presented in Table 4. It should be noted that 3 athletes provided sputum at the 3 visits, 11 at 2 visits and 17 at one visit and only 2 non-athlete subjects provided sputum at 2 visits and 14 at one visit. No significant differences were noted between the two groups regarding airway inflammatory cell counts or percentages ($p > 0.05$). A higher percentage of bronchial epithelial cells was observed in athletes, during winter compared with summer and fall ($p < 0.05$) (Figure 1). Negative correlations between bronchial epithelial cells and FEV₁ ($r = -0.58$, $p = 0.003$) and FVC ($r = -0.64$, $p = 0.0008$) were observed in the fall, in both groups.

Discussion

Paragraph 24

In this study, we observed a seasonal variation in lung function in athletes. This was shown by a slight reduction in expiratory flows (FEV₁ and FVC) during the fall and winter. However, no significant changes in airway responsiveness to MIT, EVH, nor airway inflammation assessed by induced sputum were observed and the changes observed did not translate into an increase in respiratory symptoms' perception on both bronchoprovocation tests. Therefore, the decrease in

lung function did not significantly influence airway responsiveness. However, there were evidences of a slight increase in airway epithelial damage during winter in athletes.

Paragraph 25

In this study, the prevalence of AHR in athletes, as defined by a PC₂₀ methacholine ≤ 4 mg/ml was between 0-15% and between 38-50% as defined by an EVH response $FEV_1 \geq 10\%$, depending of the season. This corresponds to previous data reported in cross-country skiers (14-76%) (6;27). During a 10-year longitudinal follow-up of spirometric values in three cross-country skiers, Vergès *et al.* (28) observed a progressive decrease in lung function, which was greater than expected for normal young subjects. Decrements in skiers' FEV_1 reached 0.6-0.8L compared with approximately 0.25L in 10 years for healthy subjects (29), and the decrease in FEV_1/FVC reached $>10\%$ from baseline to the end of the follow-up period (9-12 years). In our study, decrements in FEV_1 , FVC, and FEV_1/FVC averaged 0.62L, 0.78L, and 0.8%, respectively, from summer to winter, in only one year. This decrease in FEV_1 was more marked than what was observed by Vergès *et al.* (28) Bronchial remodeling in cross-country skiers may possibly play a role in lung function changes, as a consequence of chronic hyperventilation of cold air, possibly in response to epithelial damage (6).

Paragraph 26

Unlike the study from Hemingson *et al.* (12), showing seasonal fluctuations of airway responsiveness in cross-country runners, the present study showed no significant change in airway responsiveness in winter compared with summer and fall, in athlete and in non-athlete subjects. The small sample size – only five athletes – and the lack of a control group in the study of Hemingson *et al.* (12) do not allow to draw firm conclusions in regard to seasonal changes. The study of Heir *et al.* (13) found similar results but it should be noted that PC₁₀ was used for a positive methacholine test; this could explain the discrepancy with our study. Otherwise, Fruchter *et al.* (30) also demonstrated a seasonal variability of the response to MIT in young asthmatic adults. The authors noted a higher proportion of positive MIT response in winter and spring compared to summer, perhaps due to increased respiratory infections during this period of the year. Our results are however similar to those of Larsson *et al.* (2), who showed in a group of Swedish cross-country skiers that airway responsiveness remained unchanged in winter compared

with summer, although the prevalence of AHR observed in their group of athletes (78%) was higher compared with their control group (0%). To date however, no study has followed longitudinally the response to the EVH test.

Paragraph 27

In our study, mean percentages of sputum epithelial cells were increased during winter in athletes, suggesting enhanced epithelial damage. However, cell numbers were not markedly increased; this may be due to the sputum technique, which may not be sensitive enough to detect an inflammatory response that is probably localized to small airways. In our study, epithelial desquamation, probably due to training in cold air, seems mostly associated with a decrease in lung function rather than with increased AHR. It is possible that over time, repeated epithelial damage leads to AHR and remodeling, following the release of fibrogenic cytokines. Such an increase in epithelial cell desquamation after cold air exercise has also been shown in animal models of cold air exposure (31).

Paragraph 28

We observed no significant airway inflammation in athletes contrarily to what Karjalainen *et al.* (6) have previously demonstrated in bronchial biopsies of such athletes. Karjalainen *et al.* (6) observed a mucosal inflammatory cellular infiltrate and increased subepithelial tenascin deposition in the proximal airways of young cross-country skiers. Skiers had a lesser degree of infiltration with eosinophils, mast cells and macrophages, but had a greater degree of neutrophil infiltration, suggesting that the inflammatory process in these athletes is different from that in asthmatic subjects. Moreover, skiers had an increase in tenascin expression in the subepithelial basement membrane probably reflecting ongoing healing and repair process and remodeling of the airways.

Paragraph 29

Pedersen *et al.* (32) and Bougault *et al.* (33) also reported normal inflammatory cell counts in induced sputum of swimmers, even in those with AHR. It is possible that bronchial biopsies can reveal slight inflammatory changes, while they may not be apparent on induced sputum analysis. Nevertheless, this suggests that in contrast to sensitizing exposure, cold air is not a strong

inflammatory stimulus but possibly acts mainly through its effects on epithelial cells. The FEV₁ and FVC decrements observed over the 8-month period could then be explained by a transient increase in neutrophils, following intense training. We observed no such neutrophil influx in the airways probably because sputum neutrophils can return within the normal range in the 12 hours following the last training session (34;35). Although it is possible that neutrophils could have increased in the airway wall, they were not increased in induced sputum.

Paragraph 30

Asthma is associated with increased decline in lung function (36). A key mechanism for the progressive lung function decline in asthma is probably that persisting inflammation leads to remodeling of airways, with progressive subepithelial fibrosis, increased smooth muscle mass and increased vascularisation (37). A reduction in lung function was also observed in female ice hockey players, such decline being probably due to inhalation of small particles such as PM₁ or other indoor pollutants (38).

Paragraph 31

We hypothesized that neutrophils may play a role in the decrease in lung function. Activated neutrophils are recruited to the airways, where they release their inflammatory mediators and proteases. One important factor released by neutrophils in the airway is transforming growth factor (TGF β) (39;40). This mediator is closely linked with airway remodeling because its expression correlates with basement membrane thickness and causes mesenchymal cells to adopt a myofibroblast phenotype (41;42). Another important factor linking neutrophils to airway remodeling in asthma is their ability to release proteases, including matrix metalloproteases (MMPs) and elastase. MMPs have been implicated in angiogenesis, smooth muscle hyperplasia, selective degradation of extracellular matrix components, and trafficking of inflammatory cells (43-45).

Paragraph 32

Other possible hypothesis to explain the slight decrease in lung function during winter in athletes, may include: A) edema, from increased vascular permeability and its associated rise in plasma exudation increasing the airway liquid surface (46), B) possible changes in airway wall content

(e.g. proteoglycans) as observed in seasonal asthma (47), and C) a possible role played by respiratory infections on asthma and airway responsiveness (48). High-level athletes have a transient immune suppression following periods of intense training and are more susceptible to respiratory infections (49).

Paragraph 33

A limitation of our study was the small number of subjects who completed the three visits. However, a sub-analysis performed on the 11 athletes who completed the 3 visits showed the same results: no seasonal variations in airway responsiveness to EVH and MIT, ($p=0.40$ and $p=0.89$, respectively) were observed. In addition, a reduction in pulmonary function during winter was also observed (FEV_1 ; $p = 0.002$ and FVC ; $p = 0.0009$). In regard to missing data, the method of Last Observation Carry Forward (LOCF), a technique for imputation of missing data, in which a given set of data are included, is sometimes used. In the present study, we used however a methodology that seemed far more appropriate in the form of a global analysis of the data, considering missing data within the framework of the analysis. We understand that it can underestimate possible changes but we believe that it provides useful data on such potential variations. Further evaluation of such changes in various environments and conditions should however be performed. In addition, we should keep in mind that studies with athletes are not simple because of their lack of availability.

Paragraph 34

In conclusion, our study suggests a slight diminution in lung function during the winter and fall compared with summer in elite winter athletes, independently of airway responsiveness to either MIT or EVH test, but associated with increased epithelial damage. A short-term transient decline in lung function probably occurs in some symptomatic and/or predisposed athletes while it may not correspond to the long-term evolution of lung function (38). Longitudinal lung function studies on large groups of athletes over a prolonged period of time (i.e. years) will be necessary to assess the effects of intense endurance training in cold air environment and the effects of retirement from the competition on lung function.

Acknowledgements

Paragraph 35

We wish to thank the *Conseil des Sports de Haut Niveau de Québec (CSHNQ)* for their support and Serge Simard for his help with the statistical analyses.

Table 1: Subjects' Characteristics

Variable	Athletes n=32	Non-athletes	P
Age (years)	19±3	21±3	0.13
Sex (F:M)	20:33	15:17	0.74
Atopy (%)			
House dust	67%	67%	0.45
Animal	47%	42%	0.81
Tree Pollen	36%	42%	0.62
Grass pollen	38%	36%	0.88
Duration of training (years)	9±4	NA	NA
Training (h/week)	15±7	3±3	< 0.001
Outdoor training (h/week)	12±5	0±0	< 0.001

Data are presented as mean±SD or percentage for atopy

Table 2. Spirometric values for athletes and non-athletes during summer, fall and winter seasons

	Athletes			Non-athletes		
	Summer	Fall	Winter	Summer	Fall	Winter
Subjects (n)	32	38	27	20	7	16
FEV ₁ (% predicted)	116±13*	109±11*	107±11	102±13 [#]	94±11	107±17
FEV ₁ (L)	4.8±0.8*	4.3±0.7*	4.2±0.9	3.9±0.7 [#]	4.0±0.6	4.1±0.8
FVC (% predicted)	125±13*	117±13*	115±12	110±14 [#]	101±9	113±15
FVC (L)	6.0±1.0*	5.4±1.1*	5.2±1.2	4.9±1.1 [#]	5.1±0.9 [†]	5.1±1.4
FEV ₁ /FVC (%)	81±6	82±7	82±7	93±7 [#]	93±8 [#]	96±7 [#]

Data are presented as mean±SD

FEV₁: Forced expiratory volume in one second

FVC: Forced vital capacity

* p < 0.05 summer and fall vs winter in athletes

[†] p < 0.05 fall vs winter in non-athletes

[#] p < 0.05 athletes vs non-athletes

Table 3. Seasonal variability of bronchial responsiveness to EVH and MIT in athletes and non-athletes

	Athletes			Non-athletes		
	Summer	Fall	Winter	Summer	Fall	Winter
Subjects (n)	32	38	27	20	7	16
EVH Test						
*Maximum fall in FEV ₁ post-EVH (%)	10.8±6.8	13.3±9.3	11.1±9.0	9.2±8.0	12.6±7.1	9.4±3.8
Positive EVH (n/%)	12 (38)	19 (50)	11 (41)	7 (35)	3 (43)	4 (25)
*Ventilation (L/min)	126±14	135±25	118±32	89±13	102±25	99±31
*Ventilation (% MVV)	82±11	86±10	79±14	66±8	77±13	65±11
Methacholine challenge						
**PC ₂₀ (mg/ml)	74.1 [9.7-128]	62.4 [1.2-128]	56.3 [1.8-128]	76.0 [0.6-128]	60.6 [0.9-106.8]	57.8 [3.6-128]
PC ₂₀ ≤ 4 mg/ml (n/%)	0 (0)	5 (13)	4 (15)	1 (5)	1 (14)	1 (6)
PC ₂₀ > 4 and ≤ 16 mg/ml (n/%)	5 (16)	9 (24)	6 (22)	4 (20)	0 (0)	5 (31)
PC ₂₀ ≤ 16 mg/ml (n/%)	5 (16)	14 (37)	10 (37)	5 (25)	1 (14)	6 (38)

* Data are presented as mean±SD

**PC₂₀: Concentration of inhaled methacholine causing a 20% decrease in the forced expiratory volume in one second, expressed as geometric mean [range]

EVH: Eucapnic voluntary hyperpnoea

FEV₁: Forced expiratory volume in one second

MVV: Maximal voluntary ventilation

Table 4. Sputum Cell Counts in Athletes and Non-athletes for each Season

	Athletes			Non-athletes		
	Summer	Fall	Winter	Summer	Fall	Winter
Subjects (n)	16	21	13	7	5	4
Total cell count (X10 ⁶ cells/g)	2.9 [1.7-6.7]	4 [2.3-6.4]	5.3 [3.5-8.3]	2.8 [1.8-6.1]	4.3 [2.1-21.4]	7.5 [2.7-20.3]
Neutrophils (%)	44.1 [28.7-69.3]	31.8 [28.7-69.3]	19.3 [9.3-60.5]	42.3 [18-65]	52.5 [32.8-67.5]	45.4 [39.4-60.1]
Eosinophils (%)	0 [0-0.3]	0.3 [0-0.8]	0.3 [0-1.5]	0 [0-7.9]	3.3 [0.3-7.3]	1 [0-2.4]
Macrophages (%)	48.8 [24.6-62.1]	63.5 [54.8-79.3]	55.3 [34.8-83.3]	51.5 [32.8-60.9]	39.8 [14.8-54.3]	42.8 [32.4-47.9]
Lymphocytes (%)	0.8 [0.5-1.8]	0.8 [0.5-1.5]	0.3 [0-0.5]	1.8 [0.8-1.8]	0.8 [0.3-1.3]	0.3 [1.2-1.1]
Bronchial epithelial cells (%)	2.6 [1.4-3]*	2.3 [1.8-3.5]*	3.3 [2.3-6.5]	1.8 [0.5-2.3]	4.5 [3.3-11.8]	4.1 [2.8-7.5]

Data are presented as median [interquartile range 25%-75%], * p < 0.05 vs winter in athletes

Figure legend

Figure 1: Sputum bronchial epithelial cells (%) for each season in athletes (black diamond) and non-athletes (black square). * $p < 0.05$

Reference List

1. Jammes Y, Delvolgo-Gori MJ, Badier M, Guillot C, Gazazian G, Parlenti L. One-year occupational exposure to a cold environment alters lung function. *Arch Environ Health* 2002 Jul;57(4):360-5.
2. Larsson K, Ohlsen P, Larsson L, Malmberg P, Rydstrom PO, Ulriksen H. High Prevalence of Asthma in Cross-Country Skiers. *BMJ* 1993 Nov 20;307(6915):1326-9.
3. Schaefer O, Eaton RDP, Timmermans FJW, Hildes JA. Respiratory-Function Impairment and Cardiopulmonary Consequences in Long-Time Residents of the Canadian Arctic. *Can Med Assoc J* 1980;123(10):997-1004.
4. Deal EC, McFadden ER, Ingram RH, Breslin FJ, Jaeger JJ. Airway Responsiveness to Cold Air and Hyperpnea in Normal Subjects and in Those with Hay-Fever and Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1980;121(4):621-8.
5. Davis MS, McKiernan B, McCullough S, Nelson S, Mandsager RE, Willard M, Dorsey K. Racing Alaskan sled dogs as a model of "ski asthma". *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Sep 15;166(6):878-82.
6. Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Bjermer L, Laitinen LA. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Jun;161(6):2086-91.
7. Bougault V, Turmel J, Boulet LP. Bronchial Challenges and Respiratory Symptoms in Elite Swimmers and Winter Sport Athletes. *Chest* 2010;138(2 Suppl):31S-7S.
8. Rundell KW, Im JH, Mayers LB, Wilber RL, Szmedra L, Schmitz HR. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2001 Feb;33(2):208-13.
9. Berk JL, Lenner KA, McFadden ER. Cold-Induced Bronchoconstriction - Role of Cutaneous Reflexes Vs Direct Airway Effects. *Journal of Applied Physiology* 1987 Aug;63(2):659-64.
10. Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Aug;122(2):225-35.
11. SueChu M, Larsson L, Bjermer L. Prevalence of asthma in young cross-country skiers in central Scandinavia: Differences between Norway and Sweden. *Respir Med* 1996 Feb;90(2):99-105.
12. Hemingson HB, Davis BE, Cockcroft DW. Seasonal fluctuations in airway responsiveness in elite endurance athletes. *Can.Respir.J* 2004 Sep;11(6):399-401.

13. Heir T. Longitudinal variations in bronchial responsiveness in cross-country skiers and controls subjects. *Scand J Med Sci Sports* 1994;4:134-9.
14. Anderson SD, Argyros GJ, Magnussen H, Holzer K. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *BMJ* 2001 Oct;35(5):344-7.
15. Rundell KW, Jenkinson DM. Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete. *Sports Med* 2002;32(9):583-600.
16. Bougault V, Turmel J, Boulet LP. Airway hyperresponsiveness in elite swimmers: Is it a transient phenomenon? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;2010 Dec 15. [Epub ahead of print].
17. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, et al. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal* 2005 Aug;26(2):319-38.
18. Gardner RM. Standardization of Spirometry - A Summary of Recommendations from the American Thoracic Society - the 1987 Update. *Ann Intern Med* 1988 Feb;108(2):217-20.
19. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the Normal Maximal Expiratory Flow-Volume Curve with Growth and Aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127(6):725-34.
20. Anderson SD, Brannan JD. Methods for "indirect" challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003 Feb;24(1):27-54.
21. Juniper EF, Cockcroft DW, Kolendowicz R. Histamine and methacholine inhalation tests: tidal breathing method;laboratory procedure and standardization. *AB Draco*: 1994.
22. International Olympic Committee. IOC: Beta2-adrenoceptor agonists and Olympic Games in Beijing. http://multimedia.olympic.org/pdf/en_report_1302.pdf. Accessed April 11, 2010.[electronic mail system]. 2010.
23. World Anti-Doping Agency (WADA). Asthma-medical information to support the decisions of TUECs. http://www.wada-ama.org/Documents/Science_Medicine/Medical_info_to_support_TUECs/WADA_Medical_info_Asthma_v2.3_EN.pdf. Accessed April 11, 2010.[electronic mail system]. 2010.
24. Borg GAV. Psychophysical Bases of Perceived Exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14(5):377-81.
25. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgisgabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, Dolovich J. Use of Induced Sputum Cell Counts to Investigate Airway Inflammation in Asthma. *Thorax* 1992 Jan;47(1):25-9.

26. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A, Evans S, Morris MM, Squillace D, Gleich GJ, Dolovich J, Hargreave FE. Indices of airway inflammation in induced sputum: Reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Aug;154(2):308-17.
27. Sue-Chu M, Larsson L, Moen T, Rennard SI, Bjermer L. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage findings in cross-country skiers with and without "ski asthma". *Eur Respir J* 1999 Mar;13(3):626-32.
28. Verges S, Flore P, Blanchi MPR, Wuyam B. 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 Dec;14(6):381-7.
29. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. 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* 1993 Mar;6:5-40.
30. Fruchter O, Yigla M. Seasonal Variability of the Methacholine Challenge Test. *J Asthma* 2009;46(9):951-4.
31. Davis MS, Lockard J. Airway cooling and mucosal injury during cold weather exercise. *Equine Vet J Suppl* 2002;34:413-6.
32. Pedersen L, Lund TK, Molgaard E, Kharitonov SA, Barnes PJ, Backer V. The acute effect of swimming on airway inflammation in adolescent elite swimmers. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Feb;123(2):502-4.
33. Bougault V, Turmel J, St Laurent J, Bertrand M, Boulet LP. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes. *Eur Respir J* 2009 Apr;33(4):740-6.
34. Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'Byrne PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Feb;161(2):475-8.
35. Boulet LP, Turcotte H, Langdeau JB, Bernier MC. Lower airway inflammatory responses to high-intensity training in athletes. *Clin Invest Med* 2005 Feb;28(1):15-22.
36. Ulrik CS, Lange P. Decline of Lung-Function in Adults with Bronchial-Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994 Sep;150(3):629-34.
37. Bousquet J, Jeffery P, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma: from bronchoconstriction to airway inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
38. Rundell KW. Pulmonary function decay in women ice hockey players: Is there a relationship to ice rink air quality? *Inhal Toxicol* 2004 Mar;16(3):117-23.

39. Fava RA, Olsen NJ, Postlethwaite AE, Broadley KN, Davidson JM, Nanney LB, Lucas C, Townes AS. Transforming Growth-Factor Beta-1 (Tgf-Beta-1) Induced Neutrophil Recruitment to Synovial Tissues - Implications for Tgf-Beta-Driven Synovial Inflammation and Hyperplasia. *Journal of Experimental Medicine* 1991 May 1;173(5):1121-32.
40. Cassatella MA. The Production of Cytokines by Polymorphonuclear Neutrophils. *Immunology Today* 1995 Jan;16(1):21-6.
41. Fava RA, Casey TT, Wilcox J, Pelton RW, Moses HL, Nanney LB. Synthesis of Transforming Growth Factor-Beta-1 by Megakaryocytes and Its Localization to Megakaryocyte and Platelet Alpha-Granules. *Blood* 1990 Nov 15;76(10):1946-55.
42. Batra V, Musani AI, Hastie AT, Khurana S, Carpenter KA, Zangrilli JG, Peters SP. Bronchoalveolar lavage fluid concentrations of transforming growth factor (TGF)-beta 1, TGF-beta 2, interleukin (IL)-4 and IL-13 after segmental allergen challenge and their effects on alpha-smooth muscle actin and collagen III synthesis by primary human lung fibroblasts. *Clinical and Experimental Allergy* 2004 Mar;34(3):437-44.
43. Rajah R, Nachajon RV, Collins MH, Hakonarson H, Grunstein MM, Cohen P. Elevated levels of the IGF-binding protein protease MMP-1 in asthmatic airway smooth muscle. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 1999 Feb;20(2):199-208.
44. Shipley JM, Wesselschmidt RL, Kobayashi DK, Ley TJ, Shapiro SD. Metalloelastase is required for macrophage-mediated proteolysis and matrix invasion in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996 Apr 30;93(9):3942-6.
45. Legrand C, Gilles C, Zahm JM, Polette M, Buisson AC, Kaplan H, Birembaut P, Tournier JM. Airway epithelial cell migration dynamics: MMP-9 role in cell-extracellular matrix remodeling. *Journal of Cell Biology* 1999 Jul 26;146(2):517-29.
46. Yager D, Kamm RD, Drazen JM. Airway Wall Liquid - Sources and Role As An Amplifier of Bronchoconstriction. *Chest* 1995 Mar;107(3):S105-S110.
47. Laitinen A, Karjalainen EM, Altraja A, Laitinen LA. Histopathologic features of early and progressive asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000 Feb;105(2):S509-S513.
48. Harju TH, Leinonen M, Nokso-Koivisto J, Korhonen T, Raty R, He Q, Hovi T, Mertsola J, Bloigu A, Ryttila P, et al. Pathogenic bacteria and viruses in induced sputum or pharyngeal secretions of adults with stable asthma. *Thorax* 2006 Jul;61(7):579-84.
49. Nieman DC. Exercise effects on systemic immunity. *Immunol Cell Biol* 2000 Oct;78(5):496-501.

Chapitre IV

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP.

**Seasonal variations of cough reflex in athletes training in a cold air
environment**

Soumis à *CHEST*

Résumé

Contexte: La toux est un symptôme respiratoire fréquent chez les athlètes d'hiver. L'irritation ou l'inflammation chronique des voies aériennes peut augmenter la sensibilité des récepteurs tussigènes. Le but de cette étude était d'évaluer si l'exposition à l'air froid pendant l'hiver augmente la sensibilité des récepteurs tussigènes chez les athlètes qui pratiquent des sports d'hiver extérieurs, en évaluant la variabilité saisonnière de la sensibilité du réflexe de toux.

Méthodes : Cinquante-trois athlètes et 33 sujets non-athlètes ont répondu à un questionnaire sur les symptômes respiratoires à l'exercice et dans d'autres situations et ont effectué un test de provocation à la capsaïcine (C_5) au cours de l'été, de l'automne et de l'hiver. Une analyse de l'expectoration induite, un test de provocation à la métacholine, un test d'hyperventilation eucapnique (HVE) et un test cutané d'allergie ont aussi été effectués. **Résultats :** Chez les athlètes, la prévalence de la toux immédiatement post-exercice est élevée, particulièrement au cours de l'hiver. Les athlètes démontrent aussi une toux qui apparaît entre deux à huit heures post-exercice. Par contre, il n'y a qu'une faible prévalence d'hypersensibilité du réflexe de toux ($C_5 \leq 32 \mu\text{mol/L}$), autant chez les athlètes que les sujets non-athlètes. La sensibilité du réflexe de toux demeure inchangée à travers les saisons dans les deux groupes. Aucune corrélation n'a été faite entre la réactivité bronchique à la métacholine (CP_{20}), la réponse à l'HVE (% de chute du VEMS), l'inflammation bronchique, l'atopie et le seuil du réflexe de toux (C_5). **Conclusion :** La prévalence de toux immédiatement et quelques heures post-exercice est élevée chez les athlètes et la toux est plus fréquemment rapportée pendant l'hiver. Par contre, cette toux ne semble pas être associée à une hypersensibilité du réflexe de toux ni à la bronchoconstriction ou l'inflammation bronchique chez les athlètes pratiquant des sports d'hiver.

Title: Seasonal Variations of Sensitivity of Cough Reflex in Elite Athletes Training in Cold Air Environment

Authors: Julie Turmel, Ph.D
Valérie Bougault, Ph.D
Paul Poirier, MD, Ph.D, FRCPC
Louis-Philippe Boulet, MD, FRCPC

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
E-mail: lpboulet@med.ulaval.ca

This research was supported by local funds

ABSTRACT

Background: Cough is common among athletes. Chronic airway irritation or inflammation may increase the sensory response of cough receptors. The aim of this study was to evaluate the seasonal variability of cough-reflex sensitivity in elite athletes. **Methods:** Fifty-eight elite winter athletes and 33 sedentary subjects completed a respiratory questionnaire and a capsaicin provocation test (C_5) during the summer, fall, and winter. An induced sputum analysis, an allergy skin prick test, a methacholine challenge, and a eucapnic voluntary hyperpnea test (EVH) were also performed. **Results:** In athletes, the prevalence of cough immediately after exercise was high, particularly in winter. Athletes often showed a late occurrence of cough between 2-8 h after exercise. However, there was a low prevalence of cough-reflex hypersensitivity ($C_5 \leq 32 \mu\text{mol/L}$) in both athlete and control groups. The sensitivity of cough reflex was unchanged through the seasons in both groups. No significant correlations were found in groups between airway responsiveness to methacholine (PC_{20}), response to EVH (% fall in FEV_1), airway inflammation, atopy, and C_5 . **Conclusion:** The prevalence of cough immediately and a few hours after exercise is high in athletes and more frequently reported during the winter. However, cough does not seem to be associated with cough-reflex hypersensitivity, bronchoconstriction, or airway inflammation in the majority of athletes.

Abbreviations:

- AHR airway hyperresponsiveness
- C₅ concentration of inhaled capsaicin causing 5 cough
- EIA exercise-induced asthma
- EIB exercise-induced bronchoconstriction
- EVH eucapnic voluntary hyperpnea
- FEV₁ forced expiratory volume in one second
- FVC forced vital capacity
- PC₂₀ concentration of inhaled methacholine causing a 20% decrease of the forced expiratory flow in 1 second

Introduction

Cough is frequently related to an upper or lower respiratory infection or an underlying condition such as asthma. It may also be due to environmental exposures. In elite athletes, especially those training in a cold-air environment, exercise-induced cough is a common complaint.¹ Cough is primarily a protective reflex. However, it could also be due to an irritation/inflammation of the airways that may, in turn, be associated or not with hypersensitivity of the cough reflex. Such hypersensitivity can lead to an abnormal response to inhaled stimuli such as cold air or pollutants.²

In subjects with allergies and/or asthma, cough may result from a local airway inflammatory reaction, post-nasal discharge, airway hyperresponsiveness (AHR). Cough may be the only symptom reported by asthmatic patients (cough-variant asthma) and may sometimes only occur following exercise.^{3;4} An increase in the sensitivity of cough reflex may be involved in upper and lower airway-induced cough following irritant exposure, as documented by an increased capsaicin cough response.⁵

Heir *et al.* found that the prevalence of asthma was almost 3-fold higher in cross-country skiers than in matched controls⁶ and that cough was the most common symptom reported among skiers and controls.⁷ Rundell *et al.* also observed that coughing was the most common symptom among athletes with exercise-induced bronchoconstriction (EIB).^{1;6} Thus, the high frequency of exercise-induced respiratory symptoms in athletes raises the question of whether these symptoms are due to airway dysfunction (hyperresponsiveness) or are normal variant physiologic responses in elite athletes, particularly those training in cold dry air. EIB-associated with respiratory symptoms may also occur in the presence or absence of airway narrowing.⁸

Cold air inhalation has been shown to induce bronchoconstriction in subjects with asthma⁹ as well as a temporary increase airway responsiveness in healthy individuals.¹⁰ Thus, it may be suggested that the high frequency of exercise-induced respiratory symptoms reported by winter sports athletes reflects the high ventilation rate and cold air exposure associated with high-level training.

The aims of this study were to: 1) evaluate prevalence of cough symptoms and the hypersensitivity of cough reflex; 2) look at the variability of cough reflex sensitivity between seasons; and 3) assess the effects of cold air on cough-reflex sensitivity in a group of winter elite athletes training in an outdoor environment in comparison with a control group of sedentary subjects.

Methods

Data were collected at the Centre de Recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Quebec City, Canada), between August 2007 and August 2008. Fifty-eight elite winter athletes from Canadian national teams and provincial Quebec teams and 33 sedentary subjects matched for sex, age, and atopy, all non-smokers and aged 14 to 25 years, were recruited for the study. Sedentary subjects exercised for fewer than 3 hours weekly and never did so in a cold air environment. Athletes trained for at least 10 hours per week during the winter and did so primarily outdoor. Written informed consent was obtained from each subject before inclusion in the study. The protocol was approved by the local ethics committee.

Study design

Subjects were assessed once during each of the summer, fall, and winter seasons. The study was initiated in the summer. At this time, all subjects had a physical examination, a respiratory questionnaire, an allergy skin prick test, a spirometry measurement, a methacholine challenge test, an Eucapnic Voluntary Hyperpnea (EVH) test and an induced sputum analysis, to assess airway responsiveness and airway inflammation. The capsaicin provocation test was repeated once during the fall and again in the winter to assess the cough-reflex threshold.

Questionnaire

A locally developed standardised questionnaire was administered to the athletes; it documented their past or present history of asthma and exercise-induced asthma like symptoms. The

questions used to evaluate cough symptoms during exercise and in others situations are found in Table 2 and 3.

Skin prick tests

Skin prick tests were performed with a battery of common airborne allergens. Normal saline and histamine were used as negative and positive controls, respectively. Skin wheal diameters were recorded at 10 minutes as the mean of 2 perpendicular measurements. A positive response was defined as a skin wheal diameter of ≥ 3 mm.

Spirometry

FEV₁ and forced vital capacity (FVC) were assessed from flow-volume curves performed according to the American Thoracic Society (ATS) specifications using an ATS-approved spirometer.¹¹ Predicted values were derived from Knudson *et al.*¹² Baseline FEV₁ was calculated as the best of 3 reproducible measures (maximum difference of 5%).

Methacholine test

Methacholine responsiveness was measured using the tidal volume method described by Juniper *et al.*¹³ Concentrations of methacholine up to 128 mg/ml were used. A 20% fall in FEV₁ at a concentration of methacholine of 4 mg/ml was considered positive for AHR and expressed as the PC₂₀ methacholine. A PC₂₀ between 4 and 16 mg/ml was considered as a borderline hyperresponsiveness.

Eucapnic Voluntary Hyperpnea

An EVH test was used to assess EIB.¹⁴ Briefly, subjects breathed dry air containing 5% CO₂ at room temperature and 40% relative humidity for 6 minutes at a ventilation rate of 30 times baseline FEV₁, corresponding to 85% of maximal voluntary ventilation.

Induced Sputum analysis

Induced sputum was obtained with hypertonic saline and analyzed according to the method described by Pin *et al.*¹⁵ and modified by Pizzichini *et al.*¹⁶

Capsaicin test

The capsaicin test was conducted to determine the sensitivity of cough reflex using a standard procedure described by Nieto *et al.*¹⁷ The number of coughs was recorded for one minute after single-breath inhalations of 0.9% NaCl (1 ml) and capsaicin solutions (3 ml) at increasing concentrations (0.98 to 1000 $\mu\text{mol/L}$). The challenge was terminated when the subject coughed 5 or more times (C_5) or when the maximal dose of capsaicin (1000 $\mu\text{mol/L}$) was given. Hypersensitivity of cough reflex was defined as a C_5 obtained at capsaicin $\leq 32 \mu\text{mol/L}$.

Statistical analysis

Qualitative data are presented as percentages and quantitative data as mean \pm SD unless otherwise specified. Differences in proportions as well as continuous variables were compared using a conditional logistic regression statistical model. A Cox regression statistical approach was performed to analyze data. To analyse significant changes in the measured parameters between seasons, 4 experimental factors, 2 being matched for sets and subjects (random factors), 1 linked to the groups and the other linked to the serial measurements (the seasonal values) (fixed factors), were defined. The latter was analyzed as a repeated-measure factor. The covariance structure used was an autoregressive one. The univariate normality assumption was verified with the Shapiro-Wilk test. The multivariate normality assumption was verified with the Shapiro-Wilk test after a Cholesky factorization. The Brown and Forsythe's variation of Levene's test statistic was used to verify the homogeneity of variances. The Tukey's multiple comparison technique was applied *posthoc* to the ANOVA. The results were considered statistically significant at a p-value of ≤ 0.05 . The data were analyzed using the statistical package program SAS v9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

Results

Subjects' characteristics

Subject characteristics are summarized in Table 1. The mean age of subjects was 20 ± 3 years. The athletes had been competing in long-track speed skating, biathlon, and cross-country skiing for an average of 9 ± 4 years. They had been training for a mean of 15 ± 7 hours per week,

including an average of 12 ± 5 hours per week outside in cold air. No differences were found between athletes and controls at baseline (summer) in terms of atopy. None of these subjects used inhaled anti-inflammatory treatment such as corticosteroids.

Cough symptoms

On the respiratory symptoms questionnaire, the prevalence of cough within the first hour after exercise was increased in athletes in the fall compared to controls (54% vs. 3%, $p = 0.02$). There was a similar trend in the winter (71% vs. 18%, $p = 0.06$). Athletes also reported late cough symptoms between 2 and 8 hours after exercise compared to controls in summer (24% vs. 0%, $p = 0.06$) and in winter (21% vs. 0%, $p = 0.06$). In athletes, cough was more frequent in winter than summer (44% vs. 71%, $p = 0.04$) (Table 2). These seasonal differences were not observed in the control group. As shown in Table 3, in each of summer, fall, and winter, athletes and controls reported similar rates of cough symptoms under circumstances other than exercise.

Sensitivity of cough reflex as measured by the capsaicin provocation test

The prevalence of hypersensitivity of cough was comparable in athletes and controls during summer (25% vs. 50%, $p = 0.55$), fall (38% vs. 57%, $p = 0.75$) and winter (44% vs. 23%, $p = 0.89$). However, we observed that 62% of athletes who were hypersensitive to capsaicin ($C_5 \leq 32 \mu\text{M}$) reported cough within the first following exercise compared to 39% in those without hypersensitivity. This was not observed in athletes who reported cough 2 to 8 hours after exercise and in the control group.

Seasonal variations of the sensitivity of cough reflex and atopy

As shown in Figure 1, there were no changes in the sensitivity of cough reflex through the seasons in either athletes or controls ($p = 0.66$). There were also no differences with this parameter between the 2 groups ($p = 0.94$). Furthermore, there were no significant correlations between the sensitivity of cough reflex and seasonal exposure to relevant allergens in sensitized subjects (data not shown).

Airway responsiveness and sensitivity of cough reflex

No correlations were found between airway responsiveness to methacholine (PC_{20}) and C_5 in athletes ($r = 0.14$, $p = 0.20$) or in controls ($r = 0.12$, $p = 0.56$). A similar observation was made between the response to EVH (% fall in FEV_1) and C_5 in athletes ($r = 0.11$, $p = 0.33$) or in controls ($r = -0.07$, $p = 0.78$).

Airway inflammation and sensitivity of cough reflex

In the control group, only few subjects were able to produce sufficient sputum for analysis. Most athletes had sputum eosinophils and neutrophils within the normal range ($\leq 2\%$ and $\leq 60\%$, respectively), but in some controls we observed increased eosinophils ($> 2\%$). No correlations were found between cell counts in sputum and the sensitivity of cough reflex in controls or athletes (C_5).

Discussion

To our knowledge, this is the first study that evaluates the sensitivity of cough reflex and its seasonal variations in athletes. Athletes are known to frequently experience respiratory symptoms, cough being the most prevalent.¹ In our study, athletes had significantly more self-reported cough after exercise, mostly within the first hour after exercise, but also 2 to 8 hours after exercise, compared to controls, suggesting the presence of a late cough response. This was likely due to the high ventilation rate associated with repetitive, high-intensity exercise. We also found that athletes had a higher prevalence of cough, one hour post-exercise, in winter than in summer. This may be due to the repeated inhalation of high volumes of cold, dry air. Finally, we found no differences within both groups in the prevalence of cough either in situations other than exercise or between seasons.

This high occurrence of cough symptoms in athletes was not associated with a cough-reflex hypersensitivity ($C_5 \leq 32 \mu\text{mol/L}$). Only 25% of athletes had cough-reflex hypersensitivity and 44% to 71% of them reported cough symptoms within one hour after exercise. Furthermore, no difference in the prevalence of cough-reflex hypersensitivity was observed between athletes and controls, although controls experienced fewer symptoms after exercise.

We had hypothesized that training in cold air could increase the cough reflex's sensitivity by reducing the cough threshold. However, in the present study the cough threshold, determined using the capsaicin test (C_5), did not significantly change throughout the seasons in athletes and controls. Moreover, no relationships were found between sensitivity of cough reflex and airway responsiveness to methacholine, atopy, response to EVH (% fall in FEV_1), or airway inflammation assessed by sputum. This may suggest that in athletes, cough is closely related to airway cough receptors' sensitivity to dehydration, possibly with an associated release of mediators. This is supported by our observation that some athletes experienced an increase in cough symptoms while at rest, 2 to 8 hours following exercise. This suggests that in these subjects, exercise is the key factor inducing cough, but without changes in the cough reflex sensitivity. In this regard, intense training exercise can induce the release of long-acting mediators such as leukotrienes, triggering cough receptors, but without a significant impact on sensitivity of cough reflex. Thus there may be a dual early and late response pattern, such as the one observed after allergenic challenge or after physical exertion in children¹⁸⁻²⁰ and adults²¹⁻²⁴ asthmatic subjects.

Another possibility is that the increase in cough symptoms during winter is caused by a more intense respiratory heat exchange during exercise in cold air. However, we found no evidence that either airway dehydration or cooling-induced cough was associated with bronchoconstriction in these athletes. Bronchoconstriction and cough are not always linked; for example, in asthma, bronchoconstriction may be prevented by a beta-2-agonist without affecting cough.²⁵

Exercise-induced bronchoconstriction has been shown to result from water loss; this might be true for cough as well. Banner *et al.*²⁶ showed that hyperpnea with poorly conditioned air results in coughing, the frequency of which is directly related to the rate of respiratory heat loss. Respiratory mucosal drying results in a physical distortion of nerve endings and may trigger cough receptors. Water loss produces a hyperosmotic milieu in the bronchial mucosa that may alter the water-flux junctions between epithelial cells, leading to the discharge of nerve receptors lying close to these junctions.²⁷ Further supporting this possibility is the observation that hypertonic aerosols such as saline or mannitol have tussive effects in humans. If respiratory

water loss is indeed a tussive stimulus, high rates of water loss would lead to coughing when sensitivity of cough reflex is lowered. Finally, it is possible that cough receptors could be damaged by repeated cold air inhalation that could make them less sensitive to capsaicin. This could explain why we observed a high prevalence of symptoms in athletes without a high occurrence of cough-reflex hypersensitivity in this population. This has to be further studied.

Taken together, these findings show an increased prevalence of cough observed in athletes during cold-air training, resulting from dehydration of the airway cough receptors. This in turn leads to the release of long-acting mediators. This process does not have a significant impact on the cough reflex's sensitivity and is usually not associated with bronchoconstriction, airway responsiveness, or airway inflammation in the majority of athletes. As this cough often poorly responds to treatment^{28;29}, research should be done to address this troublesome symptom in winter athletes.

Acknowledgments

We thank the Conseil des Sports de Haut Niveau de Québec (CSHNQ) for their support and Serge Simard for his help with the statistical analysis.

Table 1. Subjects' Characteristics

Variable	Athletes (n = 58)	Controls (n = 33)	p
Age (years)	19 ± 3	21 ± 3	0.13
Ratio females to males	21:37	15:18	0.74
Atopy (%)			
House dust	67	67	0.45
Animal	47	42	0.81
Tree pollen	36	42	0.62
Grass pollen	38	36	0.88
FEV ₁ (% predicted)	115 ± 13	102 ± 13	0.21
FVC (% predicted)	125 ± 13	110 ± 14	0.38
FEV ₁ /FVC (%)	94 ± 7	93 ± 7	0.54
*PC ₂₀ (mg/ml)	51.9 [9.7-128]	40.8 [0.63-128]	0.98
**C ₅ (μM)	98.5 [5.7-1000]	72.7 [20.2-1000]	0.88
***C ₅ ≤ 32 μM (%)	25%	50%	0.75

Results are expressed as mean ± SD unless otherwise noted

FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second, FVC: Forced vital capacity

*PC₂₀: Concentration of inhaled methacholine causing a 20% decrease in the forced expiratory flow in 1 second. Geometric mean [range], **C₅: Concentration of inhaled capsaicin causing 5 coughs in 1 minute after the inhalation. Geometric mean [range], *** C₅ ≤ 32 μM: Hypersensitivity of cough reflex

Table 2. Cough Symptoms at Exercise for each Season

	Summer	Fall	Winter	p*
Athletes	n = 34	n = 39	n = 28	
During exercise	9%	18%	18%	0.45
Within 1 hour after exercise	44%	54%	71%	0.04
Between 2 and 8 hours after exercise	24%	21%	21%	>0.99
Controls	n = 19	n = 8	n = 17	
During exercise	11%	0%	12%	>0.99
Within 1 hour after exercise	16%	3%	18%	>0.99
Between 2 and 8 hours after exercise	0%	0%	6%	0.47
p**				
During exercise	0.06	0.31	0.06	
Within one hour after exercise	0.49	0.02	0.06	
Between 2 and 8 hours after exercise	0.99	1.00	0.16	

When you exercise, do you cough? (Translated from the French questionnaire administered)

*Summer vs. winter

**Athletes vs. controls

Table 3. Cough Symptoms in Situations Other than Exercise

	Summer	Fall	Winter	p*
Athletes	n = 34	n = 39	n = 28	
Other situations	35%	31%	36%	>0.99
Controls	n = 19	n = 8	n = 17	
Other situations	37%	66%	65%	0.18
p**	0.75	0.74	0.67	

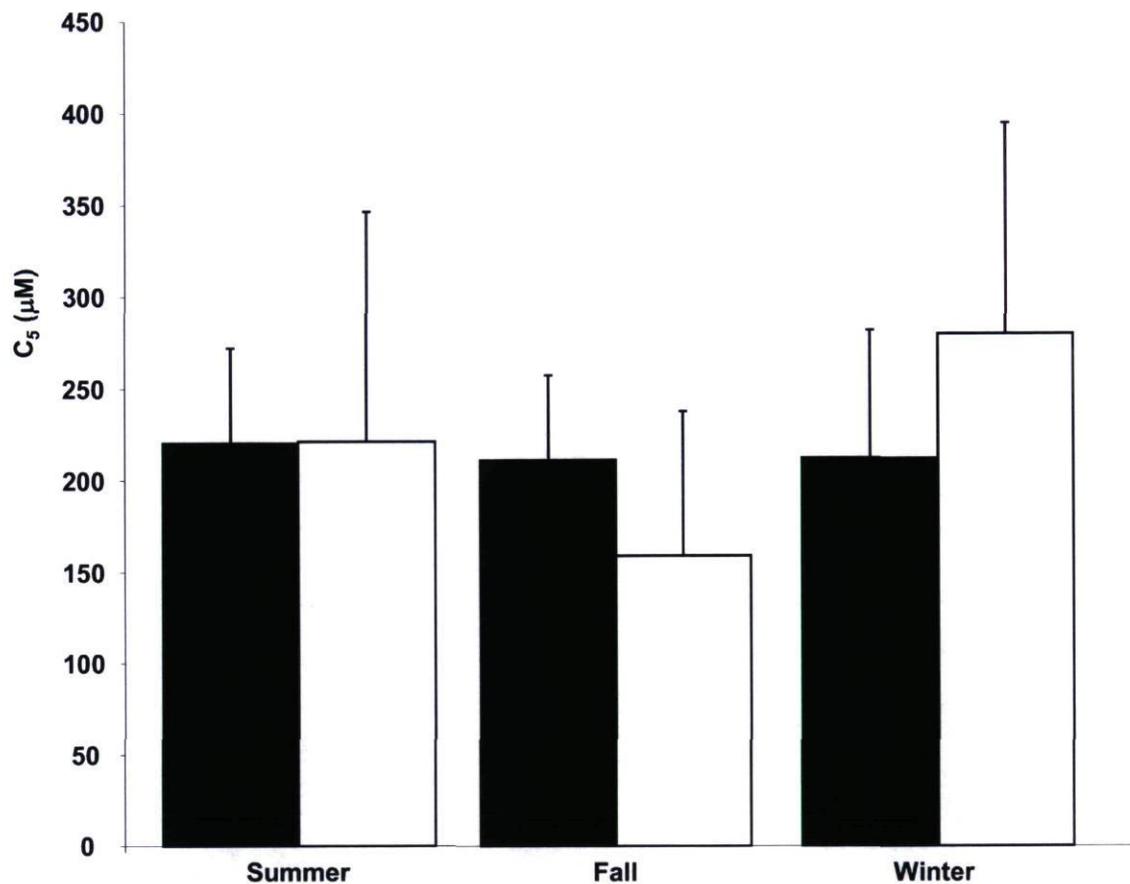
Currently, do you cough in the following situations? (Translated from the French questionnaire administered)

- After you get up in the morning
- During the night
- Tobacco smoke exposure
- Others irritants/strong odors exposure
- Dust exposure
- Tree pollen exposure (spring)
- Grass pollen exposure (summer)
- Ragweed exposure (August, September)
- In presence of domestic animal
- Respiratory tract infection
- Other occasions

*Summer vs. winter

**Athletes vs. controls

Figure 1. Seasonal Variations in the Cough Reflex



Mean C₅ (µM) for the three seasons in athletes (■) and controls (□). $p > 0.05$ between athletes and controls. $p > 0.05$ through the seasons in both groups.

Reference List

- (1) Rundell KW, Im JH, Mayers LB et al. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2001; 33(2):208-213.
- (2) Widdicombe JG. Neurophysiology of the Cough Reflex. *European Respiratory Journal* 1995; 8(7):1193-1202.
- (3) Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic Cough As the Sole Presenting Manifestation of Bronchial-Asthma. *New England Journal of Medicine* 1979; 300(12):633-637.
- (4) Katz RM, Siegel SC, Rachelefsky GS. Chronic Cough in Athletes. *Clinical Reviews in Allergy* 1988; 6(4):413-441.
- (5) Midgren B, Hansson L, Karlsson JA et al. Capsaicin-Induced Cough in Humans. *American Review of Respiratory Disease* 1992; 146(2):347-351.
- (6) Heir T, Oseid S. Self-reported asthma and exercise-induced asthma symptoms in high-level competitive cross-country skiers. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 1994;4:128-133.
- (7) Heir T. Longitudinal variations in bronchial responsiveness in cross-country skiers and controls subjects. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 1994;4:134-139.
- (8) Anderson SD, Holzer K. Exercise-induced asthma: Is it the right diagnosis in elite athletes? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 106(3):419-428.
- (9) Ocain CF, Dowling NB, Slutsky AS et al. Airway Effects of Respiratory Heat-Loss in Normal Subjects. *Journal of Applied Physiology* 1980; 49(5):875-880.
- (10) Suzuki S, Ishii M, Sasaki J et al. Bronchial Responsiveness to Methacholine During Airway Cooling in Normal Subjects. *Clinical Allergy* 1986; 16(1):33-40.
- (11) Gardner RM, Hankinson JL. Standardization of Spirometry - 1987 Ats Update. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 1988; 30(3):272-273.
- (12) Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ et al. Changes in the Normal Maximal Expiratory Flow-Volume Curve with Growth and Aging. *American Review of Respiratory Disease* 1983; 127(6):725-734.
- (13) Juniper EF, Cockcroft DW, Kolendowicz R. Histamine and methacholine inhalation tests: tidal breathing method;laboratory procedure and standardization. *Canadian Thoracic Society [Lund, Sweden]. 1994. AB Draco.*

- (14) Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM et al. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique - A development of a standardized dosing schedule in asthmatics. *Chest* 1996; 109(6):1520-1524.
- (15) 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.
- (16) Pizzichini MMM, Popov TA, Efthimiadis A et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996; 154(4):866-869.
- (17) Nieto L, de Diego A, Perpina M et al. Cough reflex testing with inhaled capsaicin in the study of chronic cough. *Respiratory Medicine* 2003; 97(4):393-400.
- (18) Bierman CW, Spiro SG, Petheram I. Late Response in Exercise-Induced Asthma (Eia). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1980; 65(3):206.
- (19) Feldman CH, Fox J, Kraut E et al. Exercise Induced Asthma (Eia) - Treatment for Early and Late Responses. *American Review of Respiratory Disease* 1982; 125(4):195.
- (20) Lee TH, Nagakura T, Papageorgiou N et al. Exercise-Induced Late Asthmatic Reactions with Neutrophil Chemotactic Activity. *New England Journal of Medicine* 1983; 308(25):1502-1505.
- (21) Bierman CW, Spiro SG, Petheram I. Characterization of the Late Response in Exercise-Induced Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1984; 74(5):701-706.
- (22) Nagakura T, Lee TH, Papageorgiou N et al. Exercise-Induced Late Asthmatic Reactions. *Thorax* 1983; 38(3):233.
- (23) Horn CR, Jones RM, Lee D et al. Late Response in Exercise-Induced Asthma. *Clinical Allergy* 1984; 14(4):307-309.
- (24) Boulet LP, Legris C, Turcotte H et al. Prevalence and Characteristics of Late Asthmatic Responses to Exercise. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1987; 80(5):655-662.
- (25) Banner AS, Chausow A, Green J. The Tussive Effect of Hyperpnea with Cold Air. *American Review of Respiratory Disease* 1985; 131(3):362-367.
- (26) Banner AS, Green J, Oconnor M. Relation of Respiratory Water-Loss to Coughing After Exercise. *New England Journal of Medicine* 1984; 311(14):883-886.
- (27) Hogg JC, Eggleston PA. Is Asthma An Epithelial Disease. *American Review of Respiratory Disease* 1984; 129(2):207-208.
- (28) Helenius I, Lumme A, Ounap J et al. No effect of montelukast on asthma-like symptoms in elite ice hockey players. *Allergy* 2004; 59(1):39-44.

- (29) Sue-Chu M, Karjalainen EM, Laitinen A et al. Placebo-controlled study of inhaled budesonide on indices of airway inflammation in bronchoalveolar lavage fluid and bronchial biopsies in cross-country skiers. *Respiration* 2000; 67(4):417-425.

Chapitre V

Turmel J, Bougault V, Blouin E, Poirier P, Boulet LP.

**A Canadian experience in cardiorespiratory screening in athletes:
What we learned?**

Soumis à *Canadian Journal of Cardiology*

Résumé

Contexte: Les problèmes cardiorespiratoires sont fréquents chez les athlètes de haut niveau. Par contre, ces conditions sont souvent sous-diagnostiquées dans cette population, ce qui peut éventuellement entraîner une baisse des performances et des risques pour la santé. Le bénéfice global du dépistage des problèmes cardiorespiratoires reste encore à déterminer. Le but de cette étude était d'évaluer la prévalence des troubles respiratoires, cardiovasculaires et métaboliques afin d'ajouter des données à la valeur potentielle d'un dépistage systématique. **Méthodes :** Cent trente-trois athlètes (62 femmes et 71 hommes) pratiquant différents sports d'endurance, au moins 10 heures par semaine, ont été recrutés pour cette étude. Chaque sujet a eu un examen physique et une spirométrie. Un test d'hyperventilation eucapnique (HVE), un test de provocation à la métacholine et une analyse de l'expectoration induite ont été effectués afin d'évaluer la présence d'asthme et d'asthme-induit par l'exercice. L'évaluation cardiovasculaire incluait un test d'effort maximal avec électrocardiogramme (ECG) et une mesure de la tension artérielle, un enregistrement ambulatoire de 24 heures de la tension artérielle (MAPA) et un enregistrement 24 heures de l'activité cardiaque (Holter). **Résultats :** Les athlètes âgés de $20, \pm 4$ ans, avaient un volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS : moyenne en % de la prédite \pm SD) de 115 ± 15 % et une capacité vitale forcée de (CVF : moyenne en % de la prédite \pm SD) de 124 ± 15 %. Cinquante six pourcent des athlètes présentaient une hyperréactivité bronchique (HRB) et la prévalence la plus élevée se retrouvait chez les nageurs. Trente-deux (24%) athlètes avaient un diagnostic d'asthme, alors que 34 (26%) athlètes ont reçu un nouveau diagnostic d'asthme. Des allergies respiratoires ont été retrouvées chez 73 % des athlètes. Trois (6%) athlètes avaient un diagnostic de maladie cardiaque (hypercholestérolémie familiale, hypertension artérielle), alors que sept (15%) ont eu un nouveau diagnostic de maladie cardiaque (hypertension artérielle, bicuspidie aortique, diabète de type 1, tachycardie supraventriculaire idiopathique). Deux (4%) athlètes ont eu un diagnostic d'hypertension artérielle et nous avons observé que 12 (26%) athlètes, tous des hommes, avaient une réponse hypertensive à l'effort. Des valeurs de ferritine basse ont été observées chez 19 % des athlètes, dont la majorité était des athlètes de sexe féminin. **Conclusion :** Le dépistage des problèmes cardiorespiratoires a montré une prévalence élevée d'asthme induit par l'exercice et d'hypertension d'effort. Ce dépistage a permis d'identifier un nombre significatif de conditions médicales non précédemment diagnostiquées.

Title: A Canadian experience in cardiorespiratory screening in athletes: What we learned?

Short Title: Cardiorespiratory screening in athletes

Authors: Julie Turmel, Ph.D.¹, Paul Poirier, MD, Ph.D.¹, Valérie Bougault, Ph.D.², Evelyne Blouin, BSc¹, Mireille Belzile, MD³, Louis-Philippe Boulet, MD¹

¹ Centre de Recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, 2725 Chemin Sainte-Foy, Québec, Québec, Canada, G1V 4G5.

² Université du Droit et de la Santé, Faculté des Sciences du Sport et de l'Éducation physique, 9 rue de l'Université, 59790 Ronchin, France.

³ Clinique de physiothérapie et de médecine du sport PCN, 3081 Chemin Ste-Foy, Québec, Québec, Canada, G1X 1P9.

Correspondence to:

Louis-Philippe Boulet, MD
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, 2725,
Chemin Ste-Foy, Québec, Québec, Canada, G1V 4G5
Tel.: 418-656-4747
Fax: 418-656-4762
Email: lpboulet@med.ulaval.ca

Word count: 4794

Brief Summary:

The purpose of this study was to evaluate the prevalence of cardiorespiratory disorders in athletes, in order to determine the potential value of a screening medical program for cardiorespiratory problems. Cardiorespiratory conditions in elite athletes are often underdiagnosed, potentially resulting in impaired performances and increased health risks.

ABSTRACT

Background: Cardiorespiratory disorders are commonly found in athletes. However, these conditions are often underdiagnosed, potentially resulting in impaired performances and increased health risks. The aim of this study was to evaluate the prevalence of cardiorespiratory disorders in athletes, in order to determine the potential value of a screening program. **Methods:** One hundred and thirty-three athletes were studied. Each subject had a physical examination. A Eucapnic Voluntary Hyperpnea (EVH) test, methacholine inhalation test were performed to diagnose asthma. A cardiovascular evaluation including maximal exercise test with electrocardiogram, 24h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), 24h Holter, and blood sampling was also performed. **Results:** Seventy-four (56%) athletes had airway hyperresponsiveness to EVH or methacholine. Among those with airway hyperresponsiveness, 45 (61%) athletes were only positive to EVH and 10 (14%) were only positive to methacholine (using the criteria of a $PC_{20} < 4$ mg/ml). Thirty-two (24%) athletes had a known diagnosis of asthma, while 34 (26%) athletes received a new asthma diagnosis. Ninety-seven (73%) athletes were sensitized to common airborne allergens. Forty-seven (35%) athletes completed the cardiovascular evaluation. Three (6%) and 7 (15%) athletes had a previous or new diagnosis of cardiovascular disease, respectively. Resting systemic hypertension was documented in 2 (4%) athletes and exaggerated blood pressure response to exercise was found in 12 (26%) athletes. **Conclusion:** Cardiorespiratory screening of athletes showed a high prevalence of exercise-induced asthma and exercise hypertension, problems which in many instances were not previously diagnosed. This screening allowed the identification of a significant number of previously undetected conditions.

Abbreviations:

ABPM	ambulatory blood pressure monitoring
Apo-A1	apolipoprotein-A1
Apo-B	apolipoprotein-B
DBP	diastolic blood pressure
EIB	exercise-induced bronchoconstriction
EVH	eucapnic voluntary hyperpnea
FEV ₁	forced expiratory volume in one second
FVC	forced vital capacity
HDL	high density lipoprotein
HR	heart rate
LDL	low density lipoprotein
PC ₂₀	concentration of inhaled methacholine causing a 20% decrease of the forced expiratory volume in 1 second
SBP	systolic blood pressure
SCD	sudden cardiac death
TC	total cholesterol
TG	triglycerides
VCO ₂	carbon dioxide production
VE	pulmonary ventilation
VO ₂	oxygen consumption
VO _{2max}	maximal oxygen uptake

Introduction

Exercise has many beneficial effects on health ¹⁻³. Physical exercise is thus increasingly prescribed for cardiac, respiratory and metabolic diseases to counteract the effects of sedentary life style ³⁻⁵. However, when practised at a very high frequency and intensity, physical activity may also have deleterious effects and reveal or be responsible for the development of various health problems ⁶. The high levels of ventilation and increased cardiac output sustained during training induce significant physiological stress to the cardiorespiratory system. In addition, increased inhalation of irritants or pollutants may also affect the respiratory and cardiovascular system ⁶. The most common exercise-induced respiratory condition in athletes is exercise-induced bronchoconstriction (EIB), with a prevalence estimated between 10 and 76%, depending of the sport performed ^{7;8}. Respiratory allergies and rhinitis are also often observed in athletes, but are often under-recognized and under-treated ⁹. Other respiratory conditions are occasionally reported in athletes such as non-asthmatic persistent cough particularly in winter sport athletes ^{10;11}, and vocal cord dysfunction ¹².

In the athlete population, a particular attention has been paid to sudden cardiac death (SCD) detection. Effectively, high-level training seems associated with an increased risk of SCD, which is 2.8 times higher in athlete compared with non-athlete subjects ⁹. Sport can act as a trigger for cardiac arrest in the presence of underlying cardiovascular diseases, predisposing to life-threatening ventricular arrhythmias during physical exercise ⁶. In young athletes, hypertrophic cardiomyopathy seems to be responsible for 35 to 45% of SCD, while abnormal coronary arteries and conduction abnormalities are responsible of 20% and 1% of SCD, respectively ¹³⁻¹⁵. However, some other cardiovascular diseases, that not causing sudden death, such as systemic hypertension are less frequently reported in this population. Nevertheless, it is well known that hypertension is an important risk factor for cardiovascular disease. Moreover, exaggerated blood pressure response to exercise is associated with a risk of developing future systemic hypertension and cardiovascular mortality in non-athletes ¹⁶.

Respiratory symptoms are a poor predictor of EIB in athletes ¹⁷ and the majority of cardiac conditions responsible for SCD are clinically silent and rarely diagnosed on the basis of

symptoms¹⁸. Thus, reported past or current symptoms are not a pre-requisite for cardiorespiratory abnormality detection. Therefore, screening may be potentially useful to detect or prevent the development of potentially disabling diseases or their adverse effects, which may have an impact on the athletic performance but also on the future health of athletes.

The majority of sport pre-participation programs emphasize the need for a screening of potentially fatal cardiovascular diseases, but very little is done to detect potentially troublesome other cardiac and respiratory illnesses in athletes. However in Canada, contrary to many European countries¹⁹, no standardized screening program for cardiorespiratory health of athletes is currently available and ongoing.

Our aim was to investigate the prevalence of cardiorespiratory problems among elite athletes from the Quebec City area and to assess the need to implement a cardiorespiratory screening program adapted to the most common condition detected.

Methods

Subjects

Data were collected at the Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec in Quebec City, QC, Canada, between August 2007 and December 2009. Potential study participants were members of Canadian national and provincial teams from different sports. Recruitment was done randomly among all teams. Exclusion criteria were: pregnancy, recent upper or lower respiratory tract infection (within 3 weeks of study enrolment) and tobacco use. Athletes had to be aged from 14 to 30 years and train at least 10 hours per week in a competitive endurance sport. Written informed consent was obtained from each subject before his or her inclusion in the study. The protocol was approved by our institutional Ethics Committee.

Study Design

Subjects were evaluated on 2 visits. Each evaluation was performed when the athletes had not trained for at least 12h. At the first visit, each subject completed a questionnaire about medical

history, exercise-induced symptoms and sport history and underwent a physical examination. A blood sample was taken before the pulmonary evaluation to assess glycemic and lipid profile as well as iron status.

During the pulmonary evaluation, a spirometry, an eucapnic voluntary hyperpnea (EVH) and a methacholine challenge were completed to assess airway function and responsiveness. An allergy skin-prick test for common airborne allergens was also performed. The cardiovascular evaluation included a physical examination, a maximal exercise test with electrocardiogram and blood pressure monitoring. At the end of the pulmonary evaluation, an ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and a cardiac monitoring (Holter) were installed for a 24-hour period during which athletes performed their normal life activities including training (light to moderate intensity). Detailed analysis of some specific aspects of the investigation in subgroups of this cohort have been previously published ^{11;20}.

Questionnaires: Apart from current subjects' characteristics (age, sex, duration of asthma, etc.), current respiratory symptoms were also reported according to The European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) ²¹. Outdoor and indoor training duration were also noted. The Lausanne questionnaire 2004 was also completed by the athletes for the screening of cardiorespiratory disorders, including personal and family medical history ²².

Blood sample: A blood sample was obtained for metabolic parameters measurement. Glycemia, plasma cholesterol and triglycerides concentrations were determined using an enzymatic method (Hitachi, Modular P; Roche Diagnostics, Laval, Canada). Serum Apolipoprotein-B (Apo-B), Apolipoprotein-A1 (Apo-A1) (Cobas Integra 800; Roche Diagnostics, Laval, Canada) and ferritin (Hitachi, Modular E-170; Roche Diagnostics, Laval, Canada) were also measured. Athletes were fasted for 12 hours and did not drink alcohol for 48 hours before the test. Diabetes was defined by a fasting blood glucose level ≥ 7.0 mmol/L at least twice (fasting for 8 hours), and an oral glucose tolerance test ≥ 11.1 mmol/L 2 hours after a 75g of glucose ingestion ²³. Low ferritin level was defined as ≤ 35 $\mu\text{g/L}$ ¹⁵.

Spirometry

Forced expiratory volume in one second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) were assessed from flow-volume curves performed according to the American Thoracic Society specifications using an American Thoracic Society-approved spirometer²⁴. Predicted values were derived from Knudson *et al.*²⁵. The best of three reproducible measurements of baseline FEV₁ and FVC were used for analysis.

Eucapnic Voluntary Hyperpnea

An EVH test was used to assess EIB²⁶. The EVH test was performed according to the method described by Anderson and Brannan²⁷. Briefly, subjects inhaled a dry-air mixture containing 5% of CO₂ and the balance is air (N₂ and O₂) at room temperature for 6-minute. The target ventilation was 30 X FEV₁. FEV₁ was measured before the test and at 3, 5, 10, 15, 20, 25, and 30 minutes after EVH test. At each time interval, FEV₁ was measured twice, and if there was a > 10% difference between the FEV₁ at each attempt, a third FEV₁ was performed. The highest of the two reproducible FEV₁ measurements after the test was used to calculate the maximal decrease in FEV₁. A maximum post-EVH fall in FEV₁ of 10% from baseline value was considered positive.

Methacholine Challenge

Airway hyperresponsiveness to methacholine was measured using the tidal-breathing method described by Juniper *et al.*²⁸ After baseline measurements of FEV₁ and FVC, each subject inhaled saline 0.9% followed by doubling concentrations of methacholine between 0.03 and 128 mg/ml to obtain a 20% decrease in FEV₁ (PC₂₀). Methacholine aerosols were generated by a Wright nebulizer with an output of 0.13 mL/min and were inhaled for 2 minutes at 5 minutes intervals. FEV₁ was measured 30 and 90 s after each inhalation and every 2 minutes until it started to increase. An acceptable-quality FEV₁ was obtained at each time point; otherwise the FEV₁ maneuver was repeated. Airway hyperresponsiveness was defined as a PC₂₀ ≤ 4 mg/mL and PC₂₀ ≤ 16 mg/mL for athletes using inhaled corticosteroids, according to the World Anti-doping Agency and Medical Commission of the International Olympic Committee guidelines

Skin-prick Tests

Skin-prick tests were performed with a battery of 26 common airborne allergens. Saline control and histamine were used as negative and positive controls, respectively. Skin wheal diameters were recorded at 10 minutes as the mean of 2 perpendicular measurements. A positive response was defined as a skin wheal diameter ≥ 3 mm.

Maximal aerobic capacity test: A progressive maximal aerobic capacity test (RAMP) was performed (18). This test was carried out on an ergocycle (Corival, Lode B.V., Groningen, The Netherlands) or treadmill (Trackmaster TMX425, Full Vision Inc., Newton, KS, USA), depending on which exercise test modality was closer to the athletes' sport. During this test, each subject breathed through a mouthpiece connected to a gas analyser (Cardio2 CPX Ultima, Medical Graphics Co., St-Paul, MN, USA) making it possible to obtain breath by breath measurements of VO_2 and VCO_2 , and ventilation (VE). Ventilatory threshold was determined using the modified V-Slope and ventilatory equivalent methods. Heart rate was continuously monitored (CardioPerfect software, Welch-Allyn Inc., Skaneateles Falls, NY, USA) and blood pressure (STBP-780, Colin Medical Instruments Corp., San Antonio, TX, USA) was measured every 2 minutes. Exaggerated blood pressure response to exercise was defined as systolic blood pressure ≥ 220 mmHg and/or a diastolic BP ≥ 100 mmHg³¹.

Blood pressure monitoring: Monitoring of 24-hour blood pressure was performed to assess, in a non-invasive way, average blood pressure over 24 hours as well as during the day and the night period. Blood pressure was measured every 20 minutes during the day and every 60 minutes during the night. Resting systemic hypertension was defined as systolic blood pressure > 135 mmHg and/or diastolic blood pressure > 85 mmHg at the 24h ABPM³².

Heart rate variability: Heart rate variability was assessed from a 24-hour Holter recording for each participant. During this period, the subjects continued their habitual daily activities. The Holter allows the possibility to determine sympathovagal balance and also to detect conduction abnormalities or arrhythmias during daily activities and training³³.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed in order to assess the differences between sport categories on a set of dependent variables. For continuous variables, one-way analyses of variances were first performed. Residual normality was verified using Shapiro-Wilk's test and homogeneity of variances was assessed with Levene's test. If both tests provided non-significant results at $p = 0.01$, the ANOVA results were interpreted [height, day diastolic blood pressure (DBP), maximal exercise systolic blood pressure (SBP), maximal exercise DBP, resting heart rate (HR), predicted FEV₁, predicted FVC, Apo-A1, Apo-B, total (24h) DBP, glucose, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), night DBP, total (24h) SBP, total cholesterol (TC), TC/HDL, triglycerides (TG) and VO_{2max}]. When only normality test provided a significant result, a non-parametric Kruskal-Wallis test was performed (Day SPB, night SBP, Apo-B/Apo-A1, EVH, ferritin, number of trainings per week and number of years in sport). When homogeneity of variance provided a significant result, a mixed model was performed considering heterogeneous variances among sport categories (weight and maximal HR). Residual normality was once more assessed using Shapiro-Wilk's test. If normality test provided a significant result on the mixed model results, a transformation was applied to the dependent variable (natural logarithm of PC₂₀ and inverse of age). For both transformed PC₂₀ and age, a simple one way ANOVA with homogeneous variances was performed. For categorical variables (airway hyperresponsiveness, atopy, PC₂₀ < 4 mg/ml, PC₂₀ < 16 mg/ml, exercise-induced symptoms, exercise-induced respiratory symptoms, family history of asthma, family history of cardiovascular disease, positive EHV (fall in FEV₁ > 10%), no confirmed diagnosis of asthma, new diagnosis of asthma, new diagnosis of cardiovascular disease, previous diagnosis of asthma, previous diagnosis of cardiovascular disease, sex, ferritin ≤ 35 µg/L, other diagnosis), a chi-square test of association was performed. Estimation of the p-value was performed using a Monte Carlo simulation with 10 000 samples. Association between categorical variables and sport categories was probed using adjusted residuals. All analyses were performed using SAS software V9.2.

Results

Subjects' Characteristics

One hundred and thirty-three elite athletes, from 5 endurance sports' Canadian national and provincial teams (cross-country skiing, biathlon, triathlon and cycling, long track speed skating, swimming) were recruited. Athletes' characteristics according to their different sport are summarized in Table 1. There were 71 males and 62 females, aged 20 ± 4 years (mean \pm SD). Differences in age ($p < 0.0001$) and gender ($p = 0.008$) were observed between sports. There were more men in triathlon and cross-country skiing, while more female were swimmers. Athletes were older in triathlon compared to cross-country skiing ($p < 0.0001$), biathlon ($p = 0.002$) and swimming ($p = 0.0001$). Cross-country skiers were younger compared to swimmers ($p = 0.02$). Athletes had been competing in their sport for an average of 8 ± 3 years. Biathletes had reduced training duration in their sport compared to swimmers ($p = 0.0005$) and speed skaters ($p = 0.04$), while swimmers had more experience than cross-country skiers ($p = 0.008$). Athletes trained for a mean of 18 ± 6 hours per week. The number of training hours was comparable between each sport except for swimmers who trained more hours per week ($p = 0.0003$).

Respiratory Disorders

Athletes' respiratory function characteristics according to their different sport are summarized in Table 2. Athletes had baseline FEV₁ of $115 \pm 15\%$ and FVC of $124 \pm 15\%$. Sixty four athletes (48%) had a percent fall in FEV₁ after EVH $\geq 10\%$. Thirty-nine athletes (29%) had a PC₂₀ methacholine ≤ 16 mg/ml and 29 (22%) had a PC₂₀ ≤ 4 mg/ml. Thus, 74 (56%) athletes had airway hyperresponsiveness to EVH or methacholine. Among those with airway hyperresponsiveness, 45 (61%) athletes were only positive to EVH and 10 (14%) were only positive to methacholine (PC₂₀ < 4 mg/ml). Among the 32 (24%) athletes who reported previous diagnosis of asthma, 9 (7%) had no objective evidence of asthma after testing. Among these athletes without evidence of asthma, 1 female biathlete had a diagnosis of vocal cord dysfunction confirmed by an otorhinolaryngologist. A new diagnosis of asthma was documented in 34 (26%) athletes. Eighty-two (62%) athletes reported exercise-induced respiratory symptoms and 31 (23%) had family history of asthma. Ninety-seven (73%) athletes were sensitized to common airborne allergens.

Baseline FEV₁ was similar in the five groups, while FVC was higher in swimmers compared to the other athletes ($p < 0.05$). A higher percentage of fall in FEV₁ after EVH was observed in swimmers compared to cross-country skiers, triathletes and speed skaters ($p < 0.05$). PC₂₀ was lower in swimmers compared to triathletes, speed skaters and biathletes ($p < 0.0001$). Therefore, airway hyperresponsiveness was more frequently observed in swimmers ($p = 0.0003$) than in other athletes. However, no difference in previous diagnosis of asthma ($p = 0.56$), family history of asthma ($p = 0.75$), exercise-induced respiratory symptoms ($p = 0.80$) and atopy ($p = 0.78$) was found between sports except for a new diagnosis of asthma which tended to be more frequent in swimmers ($p = 0.06$).

Cardiovascular Disorders

Athletes' cardiovascular characteristics according to their sport are summarized in Table 3. Forty-seven (35%) of the 133 athletes performed the cardiovascular evaluation, but all athletes had blood sample. Swimmers did not perform the cardiovascular evaluation for technical reasons. Mean resting heart rate (measured by 24h-Holter) was 39 ± 5 bpm, and total (24h) mean blood pressure at ABPM was $109/58 \pm 12/7$ mmHg. During maximal exercise test, maximal heart rate was 190 ± 8 bpm and maximal blood pressure was $202/70 \pm 29/10$ mmHg (measured at 100% of the VO_{2max}). No difference between sports was found regarding resting ($p = 0.53$) and maximal heart rate ($p = 0.56$). However, cross-country skiers and biathletes showed lower total DBP, daytime DBP and nighttime DBP than triathletes and speed skaters ($p < 0.05$), while SBP was not different between sports ($p = 0.48$). Exercise SBP and DBP was similar between sports ($p = 0.52$). Mean VO_{2max} was 61 ± 9 ml/kg/min. Cross-country skiers, biathletes and triathletes had higher VO_{2max} than speed skaters ($p < 0.05$).

Three (6%) of tested athletes had a previous diagnosis of cardiovascular disease. Seven (15%) new diagnosis of cardiovascular diseases were found in athletes and forty-one (87%) reported exercise-induced cardiovascular symptoms (palpitations, near syncope, chest pain). However, no difference regarding new diagnoses of cardiovascular diseases family history of cardiovascular disease or exercise-induced cardiovascular symptoms was found between sports. Two athletes fulfilled the diagnosis for systemic hypertension (SBP > 135 and/or DBP > 80 mm Hg) and

began drug treatment. Twelve (26%) male athletes had exaggerated blood pressure response to exercise (SBP \geq 220 and/or DBP \geq 100 mmHg measured at 100% of the VO_{2max}). All had exaggerated blood pressure response to exercise based on high SBP, while DBP remained within the normal range. In one cross-country skier, exercise testing and the 24h-Holter revealed an idiopathic supraventricular tachyarrhythmia (8 heart beat at 235 bpm) for which electrophysiology laser ablation was unsuccessfully performed, because the ectopic heart beat could not be stimulated. This athlete had exercise-induced symptoms of palpitations, chest pain and near syncope and family history of cardiovascular disease.

A second cross-country skier suffered with vascular claudication. The symptoms began with left hip pain, occasional cramp in both hips during mountain bike and left buttock pain at the first cross-country skiing competitions, after about 10 km, resulting in a decreased performance. The investigation began with MRI angiography of the abdominal aorta and iliac arteries which suggested a short stenosis in the middle third of the left external iliac artery of about 20% in diameter, indicating endofibrosis of the left external iliac artery. Artery angiography, with measurement of pressures, and angioplasty were suggested. Angiography with intravenous drug stimulation and measurement of intravascular pressure was normal. Angioplasty was cancelled because no abnormal pressure gradient had been demonstrated during the examination. However, vascular Doppler and pressure measurement at the 4 limbs, immediately after maximal exercise treadmill, suggested very abnormal Doppler waves with important turbulence to the left common femoral artery and a significant pressure drop in the lower left limb. Vascular surgery with vein patch on the left iliac artery was performed. A resting period of 6 weeks and mild training for another 6 weeks were necessary for recovery. Normal training was resumed 3 months post-surgery without any remaining symptoms.

Another cross-country skier had a diagnosis of systemic hypertension following ABPM (mean total 24h: 140/72 mmHg) and maximal blood pressure exercise test, which showed blood pressure around 320/85 mmHg at 100% of the VO_{2max} . This skier had a family history of systemic hypertension, and the blood and imaging investigation (echocardiography and magnetic resonance of the renal arteries) showed no secondary cause of hypertension. He experienced exercise-induced symptoms (nose bleeding, severe headache and important fatigue) when he was

training in altitude. This athlete was treated with angiotensin II receptor antagonists, but he reported difficulties to perform as he usually did, having the feeling of not having as much power as before starting the drug regimen. Finally, a treatment with 2 mg of doxazosin, a selective inhibitor of the alpha 1 subtype of alpha-adrenergic receptors was initiated, and this feeling of being limited during exercise disappeared, while allowing blood pressure to remain within normal values. One triathlete had a diagnosis of hypertension; he had no family history of cardiovascular disease and no symptom during exercise. The investigation showed no secondary cause of hypertension. Medication of another triathlete who already had a diagnosis of systemic hypertension was modified because the APBM showed high values of blood pressure. A swimmer with a previous diagnosis of systemic hypertension was treated with beta-blocker. After the cessation of the medication, ABPM showed no evidence of systemic hypertension. He had no family history of cardiovascular disease. In one speed skating female athlete, physical exam showed systolic murmurs and the echocardiography revealed an aortic bicuspid valve. She never experienced any exercise-induced cardiovascular symptoms, but she had family history of cardiovascular disease. Two female athletes, one speed skater and one biathlete had severe hypotension following exercise and frequently experienced near syncope during exercise. Insufficient hydration seemed to be the best explanation, as no other abnormalities were found and no family history of cardiovascular disease was reported. After consultation with a sport nutritionist, the symptoms disappeared.

Metabolic Parameters

All athletes (133) had blood sample, except swimmers who did not have glucose and lipid measurements. Higher Apo-B values were observed in speed skaters and cross-country skiing compared to triathletes ($p = 0.002$). Low ferritin levels ($< 35 \mu\text{g/L}$) were observed in 25 (19%) athletes, which 22 (88%) were female athlete. Two (8%) of these athletes had a diagnosis of anaemia. Results are presented in Table 4. One ($<1\%$) cross-country skier had a diagnosis of type 1 diabetes after repeated measurements of high blood glucose level and a positive oral glucose tolerance test. This skier had no exercise-induced symptoms and no family history of diabetes. One athlete reported family hypercholesterolemia. Two athletes (2%) had an overtraining syndrome confirmed by a sport physician (MB). Overtraining diagnosis criteria were essentially based on chronic fatigue, decrease in athletic performance and increased in resting heart rate.

Discussion

This study is the first to report prevalence of cardiorespiratory disorders in Canadian athletes. A high prevalence of cardiorespiratory diseases was observed in this population. This screening allowed the identification of a significant number of previously undetected conditions. This is a first step to make recommendations to establish the key point of cardiorespiratory screening program in Canadian athletes.

Airway hyperresponsiveness was the most common pathology observed in these athletes. Fifty-six percent had airway hyperresponsiveness and the highest prevalence was found in swimmers (78%). Our results are comparable to other reports, with prevalence being between 10 and 76%, according to the sport ^{7;8}. The high ventilation sustained during exercise and the great number of training hours in specific environments increase airway exposure to many allergens, pollutants and irritants that are probably responsible for the high prevalence of airway hyperresponsiveness in athletes. Sixty-two percent of athletes reported exercise-induced respiratory symptoms, the highest prevalence being observed in biathlon and speed skating (80% and 70% respectively), although this was not statistically significant. Greater prevalence of respiratory symptoms among skaters and biathletes can probably be explained in part by repeated inhalation of cold air. Athletes therefore often experience respiratory symptoms without airway hyperresponsiveness or respiratory tract infection.

One athlete had a diagnosis of vocal cord dysfunction. Very little data are available regarding vocal cord dysfunction in athletes, but a prevalence of 5-8% has been reported and it seemed to be more frequent in young female athletes.¹² This prevalence seems more elevated than in the general population (2.5%)³⁴. A highest prevalence of vocal cord dysfunction in athletes may also probably be due to the high ventilation sustained during exercise in specific environments which increase respiratory tract exposure to many allergens, pollutants and irritants. Vocal cord dysfunction tends to be more common in athletes participating in outdoor sports (8%) than indoor sports (2.5%)³⁵. Symptoms of vocal cord dysfunction can easily mimic EIB symptoms and the lack of objective measurements is probably responsible of an under diagnosis of vocal cord dysfunction or misdiagnosis with EIB, as well as unnecessary use of asthma medication. Furthermore, the diagnosis of vocal cord dysfunction and EIB seem to be concomitant in 50% of

cases¹². Laryngoscopy is the gold standard for the diagnosis of vocal cord dysfunction, but it is useful only if the subject is symptomatic.

The wide variation in the reported prevalence of EIB (11-76%) in previous reports may be related in part to the poor correlation between subjective symptoms and objective tests. Some studies of EIB have reported prevalence rates according to symptoms alone consequently the prevalence may be inaccurate, particularly in high-ventilation sports³⁶. This has a particular clinical relevance since physicians commonly diagnose and treat suspected EIB empirically according to symptoms alone, without objective measurement. Although the nonspecific nature of the symptoms can lead to overdiagnosis of EIB, they can also lead to missed diagnoses of EIB, because symptoms may be mistaken for exhaustion or lack of physical conditioning compared to other team mate, attributing EIB to normal manifestations of intense exercise. As a result, in many athletes, EIB may be under-recognized³⁶. Untreated EIB can affect athletes training and performance, while treating athletes without EIB can also have adverse effects. Some asthma medications still requires a Therapeutic Use Exemption while a tachyphylaxis and tachycardia can occur after β_2 -agonists use and inhaled corticosteroids can produce dysphonia and oropharyngeal candidiasis. Moreover, regular treatment with short or long acting β_2 -agonists diminishes the bronchoprotective effect³⁷⁻⁴² and there is also evidence that regular β_2 -agonists use increases the underlying severity of EIB^{39;43}. Respiratory allergies in our population of athletes (73%) were more prevalent than in the general population (25-45%) and other groups of athletes (41%)⁴⁴. Allergic rhinitis often leads to snoring, sleep disturbance, headaches, fatigue and impaired quality of life including athletic performance. Moreover, untreated rhinitis treatment can be responsible for chronic cough or contribute to poor asthma control⁴⁵.

We found a 4% prevalence of resting systemic hypertension and 26% prevalence of exaggerated blood pressure response to exercise in athletes. Two athletes were diagnosed with resting systemic hypertension, one had family history of hypertension and none had secondary hypertension. Although the prevalence of systemic hypertension is approximately 50% lower in athletes compared with the general population, however hypertension is the most common cardiovascular disease in athletes⁴⁶. Athletes are thought to be protected against cardiovascular disease because of their high level of training; however they can still develop hypertension. As it

is well known, systemic hypertension is a silent disease and subjects usually experience no symptoms. For these reasons screening become the only way to detect hypertension, such as many other cardiovascular conditions. The increased skeletal and cardiac muscular mass found in athletes and the high cardiac output that they generate may contribute to the increased systemic pressure. It is known that after the retirement of sport competition, left ventricular mass decreases around 7 to 15%⁴⁷, but no data is available on blood pressure. Treatment of hypertensive athletes is important to prevent future damage to target organs. Exercise hypertension was the most common cardiovascular problem found in our athletes. Twenty-six percent of them showed SBP above 220 mmHg. However, the meaning of this finding is unclear. It has been observed that healthy non athlete subjects showing hypertensive response to exercise has an increased risk for future resting systemic hypertension^{16;48;49}. However, Tanji *et al.*⁵⁰ observed that 80% of athletes found to have systemic hypertension in sport pre participation screening developed hypertension later in life, which demonstrated the importance of screening for hypertension in otherwise seemingly healthy athletes. Longitudinal studies are needed to assess the outcomes of exercise hypertension in athletes.

Exercise-induced cardiovascular symptoms were also highly reported by athletes. Forty-six percent of them reported palpitations, near syncope or chest pain during exercise. However, only 10 athletes had cardiovascular problem that could possibly explain the symptoms. In several athletes who reported these symptoms, we observed a poor hydration state; inadequate intake of water and electrolytes that could be responsible for their symptoms.

Low ferritin values (< 35 µg/L) were found in 19% of athletes, in which 88% in females and 8% had anaemia. Training, particularly endurance training decreases iron reserves and female athletes are more prone to have low ferritin levels because of menses. Low ferritin associated with low haemoglobin may lead to anaemia, with a consequent decrease in work capacity⁵¹. Although, the prevalence of anaemia associated to iron deficiency is low (3%) in both general population and athletes population, low ferritin levels alone may affect sport performance⁵². However, ferritin levels required for the introduction of iron supplementation are still controversial. Studies proposed different target values between 12 to 20 µg/L, but the most suggested value is 35 µg/L¹⁵. Fogelholm *et al.*⁵² reviewed 6 studies of iron deficiency in women

(limit of 12 to 20 $\mu\text{g/L}$); 37% of female athletes and 23% of female non-athletes had iron deficiency.

In conclusion, a large majority of athletes with airway hyperresponsiveness did not have a prior history of asthma. Our results imply that empirically diagnosing and treating athletes for EIB without objective testing likely leads to inaccurate diagnoses and may eventually lead to unnecessary morbidity. Further studies of athletes with exaggerated blood pressure response to exercise are needed to investigate the clinical significance and to guide recommendations regarding which athletes should be screened with objective tests before participation in competitive sports. Finally, 26% of athletes had other diagnosis than asthma and arterial hypertension that may interfere with their athletic performance. Treatment and follow-up for these conditions can certainly help to improve sport performance. However, the cost benefit of such programs remains to be determined.

Acknowledgement

We wish to thank the *Conseil des Sports de Haut Niveau de Québec (CSHNQ)* for their support, Pierre Leblanc, MD, FRCP and Simon Gagnon, MD, FRCS for their collaboration, Lynn Atton for the technical assistance and Denis Talbot for his help with the statistical analysis. Dr Paul Poirier is a senior clinical researcher of the Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ).

Funding

This research was supported by local funds.

Competing Interests

None

Reference List

- (1) Irvine C, Taylor NF. Progressive resistance exercise improves glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Aust J Physiother* 2009;55(4):237-46.
- (2) Manfredini F, Malagoni AM, Mandini S, Boari B, Felisatti M, Zamboni P, Manfredini R. Sport Therapy for Hypertension: Why, How, and How Much? *Angiology* 2009 April;60(2):207-16.
- (3) Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, Carone M, Celli B, Engelen M, Fahy B, Garvey C, Goldstein R, Gosselink R, Lareau S, MacIntyre N, Maltais F, Morgan M, O'Donnell D, Prefault C, Reardon J, Rochester C, Schols A, Singh S, Troosters T. American thoracic society/European respiratory society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 June 15;173(12):1390-413.
- (4) Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009 February;41(2):459-71.
- (5) American College of Sports Medicine. Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Sixth Edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
- (6) Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NAM, Fulton JE, Gordon NF, Haskell WL, Link MS, Maron BJ, Mittleman MA, Pelliccia A, Wenger NK, Willich SN, Costa F. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective - A scientific statement from the American Heart Association council on nutrition, physical activity, and metabolism - In collaboration with the American college of sports medicine. *Circulation* 2007 May 1;115(17):2358-68.
- (7) Rundell KW, Slee JB. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008 August;122(2):238-46.
- (8) Langdeau JB, Turcotte H, Bowie DM, Jobin J, Desgagne P, Boulet LP. Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 May;161(5):1479-84.
- (9) Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003 December 3;42(11):1959-63.
- (10) Rundell KW, Im JH, Mayers LB, Wilber RL, Szmedra L, Schmitz HR. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Med Sci Sports Exerc* 2001 February;33(2):208-13.
- (11) Bougault V, Turmel J, Boulet LP. Bronchial Challenges and Respiratory Symptoms in Elite Swimmers and Winter Sport Athletes. *Chest* 2010;138(2 Suppl):31S-7S.

(12) Rundell KW, Spiering BA. Inspiratory stridor in elite athletes. *Chest* 2003 February;123(2):468-74.

(13) Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003 September 11;349(11):1064-75.

(14) American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. 7th ed. ed. Baltimore: 2005.

(15) Nielsen P, Nachtigall D. Iron supplementation in athletes - Current recommendations. *Sports Med* 1998 October;26(4):207-16.

(16) Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension - The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999 April 13;99(14):1831-6.

(17) Turcotte H, Langdeau JB, Thibault G, Boulet LP. Prevalence of respiratory symptoms in an athlete population. *Respir Med* 2003 August;97(8):955-63.

(18) Vancamp SP, Bloor CM, Mueller FO, Cantu RC, Olson HG. Nontraumatic Sports Death in High-School and College Athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1995 May;27(5):641-7.

(19) Corrado D, Basso C, Schiavon M, Pelliccia A, Thiene G. Pre-Participation Screening of Young Competitive Athletes for Prevention of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol* 2008 December 9;52(24):1981-9.

(20) Bougault V, Turmel J, St Laurent J, Bertrand M, Boulet LP. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes. *Eur Respir J* 2009 April;33(4):740-6.

(21) Mahler DA. Exercise-Induced Asthma. *Med Sci Sports Exerc* 1993 May;25(5):554-61.

(22) American College of Sports Medicine Guidelines for Exercise Testing and Prescription edn 6. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: Edited by Roitman JL, Herridge M; 2000.

(23) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011 January;34:S62-S69.

(24) Gardner RM, Hankinson JL. Standardization of Spirometry - 1987 Ats Update. *J Occup Environ Med* 1988 March;30(3):272-3.

(25) Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the Normal Maximal Expiratory Flow-Volume Curve with Growth and Aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127(6):725-34.

(26) Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM, Eliasson H, Phillips YY. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique - A development of a standardized dosing schedule in asthmatics. *Chest* 1996 June;109(6):1520-4.

(27) Anderson SD, Brannan JD. Methods for "indirect" challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003 February;24(1):27-54.

(28) Juniper EF, Cockcroft DW, Kolendowicz R. Histamine and methacholine inhalation tests: tidal breathing method;laboratory procedure and standardization. AB Draco: 1994.

(29) International Olympic Committee. IOC: Beta2-adrenoceptor agonists and Olympic Games in Beijing. http://multimedia.olympic.org/pdf/en_report_1302.pdf. Accessed April 11, 2010. 2010.

(30) World Anti-Doping Agency (WADA). Asthma-medical information to support the decisions of TUECs. http://www.wada-ama.org/Documents/Science_Medicine/Medical_info_to_support_TUECs/WADA_Medical_info_Asthma_v2.3_EN.pdf. Accessed April 11, 2010. 2010.

(31) Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(3):533-53.

(32) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rocella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.

(33) Camm AJ, Malik M, Bigger JT, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, Coumel P, Fallen EL, Kennedy HL, Kleiger RE, Lombardi F, Malliani A, Moss AJ, Rottman JN, Schmidt G, Schwartz PJ, Singer D. Heart rate variability - Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996 March 1;93(5):1043-65.

(34) Brugman SM, Simons SM. Vocal cord dysfunction - Don't mistake it for asthma. *Physician and Sportsmedicine* 1998 May;26(5):63-85.

(35) Cukier-Blaj S, Bewley A, Aviv JE, Murry T. Paradoxical vocal fold motion: a sensory-motor laryngeal disorder. *Laryngoscope* 2008 February;118(2):367-70.

(36) Parsons JP, Kaeding C, Phillips G, Jarjoura D, Wadley G, Mastrorarde JG. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2007 September;39(9):1487-92.

(37) Gibson GJ, Greenacre JK, Konig P, Conolly ME, Pride NB. Use of Exercise Challenge to Investigate Possible Tolerance to Beta-Adrenoceptor Stimulation in Asthma. *Br J Dis Chest* 1978;72(3):199-206.

(38) Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG, Cree IA, Dhillon DP. Reduced Protection Against Exercise-Induced Bronchoconstriction After Chronic Dosing with Salmeterol. *Respir Med* 1994 May;88(5):363-8.

(39) Inman MD, Obyrne PM. The effect of regular inhaled albuterol on exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 January;153(1):65-9.

(40) Simons FER, Gerstner TV, Cheang MS. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997 May;99(5):655-9.

(41) Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, Ciufo R, Novak R, McFadden ER. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998 July 16;339(3):141-6.

(42) Garcia R, Guerra P, Feo F, Galindo PA, Gomez E, Borja J, Fernandez-Pacheco R. Tachyphylaxis following regular use of formoterol in exercise-induced bronchospasm. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 2001;11(3):176-82.

(43) Hancox RJ, Subbarao P, Kamada D, Watson RM, Hargreave FE, Inman MD. B-2-agonist tolerance and exercise-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 April 15;165(8):1068-70.

(44) Katelaris CH, Carrozzi FM, Burke TV, Byth K. A springtime Olympics demands special consideration for allergic athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2000 August;106(2):260-6.

(45) Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002 March;109(3):419-25.

(46) Leddy JJ, Izzo J. Hypertension in Athletes. *J Clin Hypertens* 2009 April;11(4):226-33.

(47) Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, Di Paolo FM, Spataro A, Culasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation* 2002 February 26;105(8):944-9.

(48) Dlin RA, Hanne N, Silverberg DS, Baror O. Follow-Up of Normotensive Men with Exaggerated Blood-Pressure Response to Exercise. *Am Heart J* 1983;106(2):316-20.

(49) Matthews CE, Pate RR, Jackson KL, Ward DS, Macera CA, Kohl HW, Blair SN. Exaggerated blood pressure response to dynamic exercise and risk of future hypertension. *J Clin Epidemiol* 1998 January;51(1):29-35.

(50) Tanji JL. Tracking of Elevated Blood-Pressure Values in Adolescent Athletes at 1-Year Follow-Up. *Am J Dis Child* 1991 June;145(6):665-7.

(51) Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: A critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001 February;131(2):676S-88S.

(52) Fogelholm M. Indicators of Vitamin and Mineral Status in Athletes Blood - A Review. *Int J Sport Nutr* 1995 December;5(4):267-84.

Table 1. Athletes' Characteristics

	All	Cross-country skiing	Biathlon	Triathlon/Cycling	Speed skating	Swimming	p
Subjects (n)	133	34	10	19	20	50	
Sex (M:F)	71:62	24:10	5:5	13:6	12:8	17:33	0.008
*Age (years)	20 ± 4	18 ± 2	19 ± 2	24 ± 5	19 ± 3	20 ± 4	< 0.0001
*Weight (kg)	66 ± 8	65 ± 7	63 ± 5	68 ± 8	69 ± 13	66 ± 9	0.25
*Height (cm)	173 ± 8	173 ± 7	170 ± 6	176 ± 9	174 ± 10	174 ± 9	0.39
*Duration of training (years)	8 ± 3	7 ± 3	7 ± 4	8 ± 4	10 ± 4	10 ± 3	0.005
*Training (h/week)	18 ± 6	12 ± 2	15 ± 5	17 ± 7	16 ± 5	21 ± 6	0.0003

*Results are expressed as mean±SD

Table 2. Pulmonary Characteristics

Subjects (n)	All	Cross-country skiing	Biathlon	Triathlon/Cycling	Speed skating	Swimming	p
	133	34	10	19	20	50	
*FEV ₁ (% of predicted)	115 ± 15	111 ± 12	113 ± 8	114 ± 17	111 ± 12	120 ± 17	0.10
*FVC (% of predicted)	124 ± 15	118 ± 12	117 ± 11	120 ± 16	118 ± 12	131 ± 15	0.001
**PC ₂₀ (mg/ml)	18.8 [0.3-128]	53.04 [0.5-128]	78 [4.7-128]	33.9 [1.4-128]	53.04 [0.5-128]	4.8 [0.26-128]	< 0.0001
EVH (% fall of FEV ₁)	10 [0-62]	8.2 [0-43.5]	10.5 [4.1-30]	9.1 [0-62]	8.2 [0-43.5]	12.1 [0-38.5]	0.004
†EVH (+)	64 (48%)	7 (35%)	6 (60%)	7 (37%)	7 (35%)	33 (66%)	0.001
†PC ₂₀ ≤ 16 mg/ml	39 (29%)	5 (25%)	4(40%)	6 (31%)	5 (25%)	36 (72%)	< 0.001
†PC ₂₀ ≤ 4 mg/ml	29 (22%)	3 (15%)	0 (0%)	3 (16%)	3 (15%)	20 (40%)	0.0005
†AHR	74 (56%)	10 (50%)	6 (60%)	7 (37%)	10 (50%)	39 (78%)	0.0003
†Previous diagnosis of asthma	32 (24%)	7 (35%)	1 (10%)	4 (21%)	7 (35%)	10 (20%)	0.56
†No confirmed diagnosis of asthma after testing	9 (7%)	3 (15%)	1 (10%)	0 (0%)	3 (15%)	1 (2%)	0.32
†De novo diagnosis of asthma after testing	34 (26%)	3 (15%)	2 (20%)	4 (21%)	3 (15%)	20 (40%)	0.06
†Atopic	97 (73%)	16 (80%)	8 (80%)	12 (63%)	16 (80%)	39 (78%)	0.78
†Exercise-induced respiratory symptoms	31 (23%)	14 (70%)	8 (80%)	12 (63%)	14 (70%)	30 (60%)	0.81
†Family history of asthma	82 (62%)	2 (10%)	4 (40%)	4 (21%)	2 (10%)	12 (24%)	0.75

*Results are expressed as mean±SD

** Results are expressed as geometric mean [range]

† Results are expressed as n (%)

FEV₁: forced expiratory volume in one second, FVC: forced vital capacity, PC₂₀: concentration of inhaled methacholine causing a 20% decrease of the forced expiratory volume in 1 second, EVH: eucapnic voluntary hyperpnea, AHR: airway hyperresponsiveness.

Table 3. Cardiovascular Characteristics

	All	Cross-country skiing	Biathlon	Triathlon/Cycling	Speed skaters	p
Subjects (n)	47	15	9	12	11	
*Resting HR (bpm)	39 ± 5	39 ± 4	38 ± 6	37 ± 3	40 ± 6	0.53
*Total (24h) SBP (mmHg)	109 ± 12	110 ± 14	102 ± 5	113 ± 12	112 ± 4	0.04
*Total (24h) DBP (mmHg)	58 ± 7	56 ± 6	54 ± 5	61 ± 9	61 ± 5	0.22
*Daytime SBP (mmHg)	120 ± 10	120 ± 11	117 ± 8	121 ± 13	123 ± 7	0.48
*Daytime DPB (mmHg)	71 ± 8	68 ± 6	68 ± 4	73 ± 11	75 ± 5	0.05
* Nighttime SBP (mmHg)	119 ± 10	118 ± 11	115 ± 7	112 ± 13	122 ± 9	0.36
* Nighttime DBP (mmHg)	69 ± 6	66 ± 6	66 ± 4	70 ± 7	74 ± 5	0.01
*Maximal HR (bpm)	190 ± 8	188 ± 12	194 ± 3	191 ± 6	186 ± 7	0.56
*Maximal exercise SBP (mmHg)	202 ± 29	202 ± 38	189 ± 25	208 ± 24	204 ± 23	0.04
*Maximal DBP exercise (mmHg)	70 ± 10	70 ± 9	68 ± 14	74 ± 5	69 ± 12	0.52
*VO _{2max} (ml/kg/min)	61 ± 9	66 ± 7	60 ± 11	64 ± 8	53 ± 6	< 0.0001
†Previous diagnosis of cardiovascular condition	3 (6%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	0.90
†Novo diagnosis of cardiovascular condition	7 (9%)	3 (9%)	1 (10%)	1 (5%)	2 (10%)	0.29
†Family history of cardiovascular disease (< 50 years)	11 (23%)	4 (12%)	1 (10%)	1 (5%)	5 (25%)	0.29
†Exercise cardiovascular symptoms	41 (87%)	15 (44%)	5 (50%)	10 (53%)	11 (55%)	0.26

*Results are expressed as mean±SD

† Results are expressed as n (%)

HR: heart rate, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, VO_{2max}: maximal oxygen uptake.

Table 4. Metabolic Parameters

	All	Cross-country skiing	Biathlon	Triathlon/Cycling	Speed skaters	Swimmers	P
Subjects (n)	47	15	9	12	11	0	
Glucose (mmol/L)	4.5 ± 0.4	4.6 ± 0.4	4.2 ± 0.2	4.6 ± 0.5	4.6 ± 0.3	NA	0.25
TC (mmol/L)	4.3 ± 0.7	4.4 ± 0.6	4.1 ± 0.6	4.3 ± 0.9	4.5 ± 0.6	NA	0.61
TG (mmol/L)	1.0 ± 0.4	1.0 ± 0.5	1.0 ± 0.3	0.8 ± 0.2	1.1 ± 3.0	NA	0.39
HDL (mmol/L)	1.5 ± 0.3	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.4	NA	0.97
LDL (mmol/L)	2.4 ± 0.6	2.5 ± 0.7	2.1 ± 0.4	2.5 ± 0.6	2.5 ± 0.7	NA	0.46
TC/HDL	3.0 ± 0.7	3.2 ± 0.7	2.8 ± 0.4	2.9 ± 0.3	3.2 ± 0.9	NA	0.45
Apo B (g/L)	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.8 ± 0.2	NA	0.02
Apo A1 (g/L)	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.6 ± 0.3	1.5 ± 0.2	NA	0.42
Apo B/Apo A1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.2	NA	0.006
**Ferritin (µg/L)	55 [9-323]	53 [9-184]	80 [33-176]	61 [20-169]	71 [19-323]	41 [9-194]	0.05
†Low ferritin values (< 35 µg/L)	25 (21F:3M) (19%)	4 (3F:1M) (12%)	1 (1F) (10%)	3 (2F:1M) (16%)	4 (4F) (20%)	13 (12F:1M) (26%)	0.07
†Other diagnosis	5 (4%)	2 (2%) (overtraining) 1 (<1%) (anemia)	1 (<1%) (VCD)	N/A	N/A	1 (<1%) (anemia)	0.11

** Results are expressed as geometric mean [range]

† Results are expressed as n (%)

TC: total cholesterol, TG: triglycerides, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, Apo-B: Apolipoprotein-B, Apo-A1: Apolipoprotein-A1, VCD: vocal cords dysfunction.

Chapitre VI

Turmel J, Bougault V, Boulet LP, Poirier P.

**Exaggerated blood pressure response to exercise:
a predictor of future hypertension in endurance athletes?**

Soumis à *Blood Pressure Monitoring*

Résumé

Introduction: Une réponse exagérée de la tension artérielle (TA) à l'effort chez les sujets non-athlètes est connue pour être prédicteur d'une future hypertension de repos. Par contre, les conséquences de l'hypertension d'effort chez l'athlète ne sont pas connues. **Méthode :** Quarante-sept athlètes âgés de 20 ± 3 ans, pratiquant le ski de fond, le biathlon, le patinage de vitesse et le triathlon, ainsi que 9 sujets sédentaires ont été recruté pour cette étude. Ils ont effectué un enregistrement ambulatoire de la TA sur 24 heures (MAPA), un enregistrement de l'activité cardiaque sur 24 heures (Holter), un test d'effort maximal, incluant la mesure de la TA et l'électrocardiogramme (ECG), et une prise de sang. L'étude comportait deux visites : l'une pendant la période de repos des athlètes (d'une durée de 3 semaines) et l'autre pendant une période d'entraînement intense. Les sujets sédentaires ne faisaient qu'une seule visite. Une réponse hypertensive à l'effort est définie comme une tension artérielle systolique (TAS) ≥ 220 mmHg ou une tension artérielle diastolique (TAD) ≥ 100 mmHg. **Résultats:** Lors de la période d'entraînement, 11 athlètes avaient une réponse exagérée de la TA à l'effort tandis que 7 de ces mêmes présentaient aussi une réponse exagérée de la TA à l'effort pendant la période de repos. L'élévation de la TAS chez ces athlètes était plus importante que chez les athlètes ayant une réponse normale de la TA à l'effort (Repos: 84 ± 22 vs. 60 ± 18 mmHg, $p = 0.02$; Entraînement: 100 ± 21 vs. 70 ± 18 mmHg, $p = 0.004$). Lors de la période d'entraînement, les athlètes avec une réponse exagérée de la TA à l'effort ont montré des valeurs de TAS plus élevées au MAPA 24 heures (136 ± 15 mmHg vs. 118 ± 8 mmHg, $p = 0.02$). Lors de la période de repos, les athlètes avec une réponse exagérée de la TA à l'effort avaient des valeurs plus basses d'apolipoprotéines-A1 (1.3 ± 0.1 vs. 1.5 ± 0.2 g/L, $p = 0.009$), de SDNN (259 ± 47 vs. 209 ± 52 ms, $p = 0.03$) et de PNN50 (0.4 ± 0.1 vs. 0.3 ± 0.1 %, $p = 0.05$). **Conclusion:** Ces observations pourraient être le reflet des premiers signes d'un déséquilibre métabolique associé à des anomalies de la paroi vasculaire, malgré que tous ces paramètres demeurent dans les valeurs normales.

Title: Exaggerated blood pressure response to exercise: a predictor of future hypertension in endurance athletes?

Short title: Exercise hypertension in athletes

Authors: Julie Turmel, Ph.D.¹, Valérie Bougault, Ph.D.², Louis-Philippe Boulet, MD¹, Paul Poirier, MD, Ph.D.¹

¹ Centre de Recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, 2725 Chemin Sainte-Foy, Québec, Québec, Canada, G1V 4G5.

² Université du Droit et de la Santé, Faculté des Sciences du Sport et de l'Éducation physique, 9 rue de l'Université, 59790 Ronchin, France.

Correspondence to:

Paul Poirier MD, Ph.D., FRCPC, FACC, FAHA
Professeur-agrégé, Faculté de pharmacie, Université Laval
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
2725 Chemin Sainte-Foy
Québec, Québec, Canada, G1V 4G5
Tel: 418-656-4767
Fax: 418-656 4581
E-mail: Paul.Poirier@criucpq.ulaval.ca

Funding: This research was supported by local funds

Conflict of interest: None declared

ABSTRACT

Background: The importance of exercise-induced hypertension in endurance athletes is not known. **Objective:** To assess the hemodynamic parameters and metabolic profile in athletes with an exaggerated blood pressure (BP) response to exercise. **Methods:** Forty-four endurance athletes underwent a maximal exercise test, a 24hour arterial blood pressure monitoring (ABPM), a 24hour Holter assessment, and blood samples on two occasions: 1) during the resting period of athletes and, 2) during a period of intense training. **Results:** During the training period, 11 athletes had an exaggerated BP response to exercise while 7 of these 11 athletes also had an exaggerated BP response during the resting period. Elevation in systolic BP was greater in those athletes than athletes with normal response to exercise (Resting: 84 ± 22 vs. 60 ± 18 mmHg, $p = 0.02$; Training: 100 ± 21 vs. 70 ± 18 mmHg, $p = 0.004$). During the training period, athletes with an exaggerated BP response to exercise showed higher systolic BP values on 24hour ABPM (136 ± 15 mmHg vs. 118 ± 8 mmHg, $p = 0.02$). During the resting period, athletes with an exaggerated BP response to exercise had lower Apolipoprotein-A1 (1.3 ± 0.1 vs. 1.5 ± 0.2 g/L, $p = 0.009$), higher SDNN (259 ± 47 vs. 209 ± 52 ms, $p = 0.03$) and PNN50 (0.4 ± 0.1 vs. 0.3 ± 0.1 %, $p = 0.05$). **Conclusion:** These observations may be the first sign of slight metabolic disturbance associated with vascular wall abnormalities, although parameters remain within normal values.

Keywords: exercise, arterial hypertension, athletes, heart rate variability

ABBREVIATIONS:

Apo-A1	apolipoprotein-A1
Apo-B	apolipoprotein-B
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring
BP	blood pressure
DBP	diastolic blood pressure
ECG	electrocardiogram
HF	high frequency
HR	heart rate
HRV	heart rate variability
LF	low frequency
LV	left ventricle
LVH	left ventricle hypertrophy
NN	mean of RR intervals
pNN50	the proportion of NN50 divided by total number of NNs
rMSSD	root mean square of successive RR differences
SBP	systolic blood pressure
SDANN	standard deviation of 5-minute average RR intervals
SDNN	standard deviation of normal RR intervals
TG	triglycerides
VCO ₂	carbon dioxide production
VE	pulmonary ventilation
VO ₂	oxygen consumption
VO _{2max}	maximal oxygen uptake

INTRODUCTION

Systemic hypertension is the most common cardiovascular condition in adults [1]. Although its prevalence is lower in athletes compared with the general population, it is also the most common cardiovascular disease in athletes [2;3]. Athletes are thought to be protected against cardiovascular disease because of their high level of training. However, almost 80% of adolescent athletes with elevated blood pressure (BP) during a sport's preseason screening examination were found to eventually develop sustained hypertension [4]. Thus, BP should be monitored irrespective of the level of physical fitness. The exact etiology for primary hypertension in athletes is not known, but large body size, frequent use of nonsteroidal anti-inflammatory medication, and family history of hypertension may be possible explanations [2].

It has been suggested that systemic hypertension is preceded by a state of pre-hypertension. At this early stage of the disease, resting BP is usually within normal values. However, the stress induced by exercise may unmask a trend toward higher BP. Exaggerated BP response to exercise suggests that alterations in cardiovascular hemodynamic and endothelial dysfunction are underway even before the onset of high BP at rest [5;6]. Healthy subjects who have an exaggerated BP response during exercise are almost six times more likely to develop resting hypertension, indicating that exercise hypertension may be an independent risk factor for hypertension [7]. It is also an independent predictor for cardiovascular and non-cardiovascular mortality [7;8]. Higher BP following intense exercise i.e. during recovery may also predict the development of future hypertension [9-11]. However, in well trained athletes, this issue has not yet been studied. It was observed, in a group of active individuals (age: 25 years, predicted VO_{2max} : 53 ml/kg/min), that after a follow-up of 5.8 years, those with exaggerated BP response to exercise had a higher incidence of hypertension [12].

In individuals with systemic hypertension, an increase in sympathetic activity can be observed [13]. Studies have also shown altered heart rate variability (HRV) in healthy subjects with exaggerated BP response to exercise [14;15]. As well, it is known that

dyslipidemia causes endothelial damage, and the loss of physiological vasomotor activity that results from endothelial damage may manifest as increased BP [16;17].

In order to establish associated parameters with abnormal exaggerated BP response to exercise in athletes, a comparison between athletes with normal BP response to exercise and athletes with exaggerated BP response to exercise should be performed. Consequently, the purpose of this study was to assess the differences in BP, HRV, and lipid profile between athletes with an exaggerated BP response to exercise and athletes with normal BP response to exercise during their training and resting period, following the annual training program.

METHODS

Subjects

Data were collected at the Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec in Quebec City, QC, Canada, between September 2008 and December 2009. Potential participants in the study were members of Canadian national and provincial teams from different sports. Subjects had to be aged from 14 to 30 years old. Exclusion criteria included pregnancy, history of tobacco use, known cardiovascular disease, overweight, or medication use that could interfere with the study parameters. Athletes had to train at least 10 hours per week. Written informed consent was obtained from each subject before his or her inclusion in the study. The protocol was approved by our institutional ethics committee and was registered at www.clinicaltrials.gov (NCT 00686491).

Study Design

Subjects were evaluated during 2 periods during a year training period; 1) during intense training and, 2) following 3 weeks without training. Each period involved two visits. The first visit included physical examination, a maximal exercise test with electrocardiography (ECG) and BP monitoring. The second visit included an ambulatory BP monitoring (ABPM) and a heart rate monitoring (Holter) which were installed for a 24-hour period during which athletes performed their normal activities, including training (light to moderate intensity). Blood sample was also taken to assess blood glucose and lipid profile. A questionnaire regarding health condition, family history of disease, medication and history in sport was

filled by all athletes. Subjects used medication that may have interfered with heart rate, BP or lipid measurements were excluded.

Maximal exercise capacity test

A progressive maximal aerobic exercise test (RAMP) was performed. This test was carried out on an ergocycle (Corival, Lode B.V., Groningen, The Netherlands) or treadmill (Trackmaster TMX425, Full Vision Inc., Newton, KS, USA), depending on which one of the test procedure was closer to the athletes' own sport. During this test, each subject breathed through a mouthpiece connected to a gas analyser (Cardio2 CPX Ultima, Medical Graphics Co., St-Paul, MN, USA) making it possible to obtain breath by breath measurements of oxygen consumption (VO_2) and carbon dioxide production (VCO_2), and ventilation (V_E). Ventilatory threshold was determined using the modified V-Slope and ventilatory equivalent methods. Heart rate was continuously monitored (CardioPerfect software, Welch-Allyn Inc., Skaneateles Falls, NY, USA) and BP (STBP-780, Colin Medical Instruments Corp., San Antonio, TX, USA) was measured every 2 minutes. Exercise hypertension was defined as systolic BP \geq 220 mmHg and/or diastolic BP \geq 100 mmHg [18].

BP monitoring

Non-invasive 24 hours BP monitoring was assessed and separated into 3 periods; the average BP over 24 hours and the average BP during the day and the night periods. BP was measured every 20 minutes during the day and every 60 minutes during the night. Resting systemic hypertension was defined as average systolic BP \geq 135 mmHg and/or diastolic BP \geq 85 mmHg during the 24h ABPM [19].

Heart rate variability

Twenty-four hours ambulatory ECG recording was performed during daily life activities. Data were separated into three periods: 1) 24-hour period, 2) daytime (8:00 to 20:00) and, 3) nighttime (0:00 to 6:00). HRV analysis was performed according to standards of measurement and interpretation of the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology [20]. The parameters calculated in the time domain were: NN (mean of RR intervals), SDNN (standard deviation of all the

RR intervals), SDANN (standard deviation of 5-minute average RR intervals), rMSSD (square root of the mean of the squares of consecutive RR interval differences) and pNN50 (proportion of RR intervals > 50 ms). Parameters in the frequency domain analysis were: LF (low-frequency power; the area under the spectral curve from 0.04 to 0.15 Hz), HF (high-frequency power; the area under the spectral curve from 0.15-0.4 Hz) and the LF/HF ratio. The parasympathetic modulation of the autonomous nervous system on cardiac activity is reflected by rMSSD, pNN50 and HF. The LF is considered both sympathetic and parasympathetic components of the autonomic function [21], while SDNN, SDANN and the LF/HF ratio are markers of global HRV or sympathovagal balance [20].

Blood sample

A blood sample was obtained for metabolic parameters measurement. Glycemia and a lipid profile were determined using an enzymatic method (Hitachi, Modular P; Roche Diagnostics, Laval, Canada). Serum Apo-B, Apo-A1 was also measured (Cobas Integra 800; Roche Diagnostics, Laval, Canada). Athletes fasted for 12 hours and did not drink alcohol for 48 hours before the test.

Statistical Analysis

Results were expressed with mean \pm SD or median for continuous variables, as appropriate. A one-way ANOVA was performed to compare groups (athletes with exaggerated BP response to exercise and athletes with normal BP response to exercise). The univariate normality assumption was verified as well as graphical representations as the Shapiro-Wilk test. The Brown and Forsythe's variation of Levene's test statistic was used to verify the homogeneity of variances. A mixed model was involved to analyse one experimental fixed factors associated to the comparison between resting and training period. This level was analysed as a repeated-measures. A heterogeneous compound symmetric structure was used to measure the dependence among repeated measurements. The multivariate normality assumptions were verified with the Shapiro-Wilk tests after a Cholesky factorization. The results were considered significant with p-values < 0.05. The data were analyzed using the statistical package program SAS v9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

RESULTS

Subjects' Characteristics

Subjects' characteristics are summarized in Table 1. The athletes had been competing in long-track speed skating ($n = 12$), biathlon ($n = 9$), cross-country skiing ($n = 14$), running ($n = 3$), triathlon ($n = 5$) and cycling ($n = 1$) for an average of 8 ± 4 years and they trained for a mean of 15 ± 5 hours per week.

Exercise BP

Results of exercise BP for all athletes are presented in Table 2. Based on maximal exercise capacity test, during the training period, 11 (39%) athletes had an exaggerated BP response to maximal exercise while 7 (27% of total) of these 11 athletes had an exaggerated BP response to maximal exercise during the resting period.

For all athletes, exercise SBP measured at 100% of the VO_{2max} (217 ± 29 vs. 203 ± 29 mmHg, $p = 0.006$) and at 80% of the VO_{2max} (205 ± 25 vs. 193 ± 26 mmHg, $p = 0.02$) were significantly higher during the training period than during the resting period. Exercise DBP, during the training period was also higher at 100% and 80% of the VO_{2max} (75 ± 11 vs. 68 ± 12 mmHg, $p = 0.03$; 70 ± 9 vs. 64 ± 10 mmHg, $p = 0.004$, respectively). Work capacity was higher during the training period (372 ± 94 vs. 352 ± 84 W, $p = 0.01$), while VO_{2max} did not change significantly (60 ± 8 vs. 60 ± 9 ml/kg/min, $p = 0.42$). Exercise heart rates at each percentage of the VO_{2max} were not different between the training and the resting period ($p > 0.05$).

Athletes with an exaggerated BP response to exercise had higher SBP during exercise at each percentage of the VO_{2max} ($p < 0.05$) at both period (Figure 1a and 1b). However, DBP was higher at 40% and 60% of the VO_{2max} (77 ± 9 vs. 69 ± 6 mmHg, $p = 0.02$; 75 ± 12 vs. 67 ± 7 mmHg, $p = 0.03$, respectively) in athletes with an exaggerated BP response to exercise compared with athletes with normal response to exercise only during the training period (Figure 1c). In athletes with exaggerated BP response to exercise, the elevation in SBP during both periods was significantly higher compared with athletes with normal BP response to exercise (Resting: 84 ± 22 vs. 60 ± 18 mmHg, $p = 0.02$; Training: 100 ± 21 vs. 70 ± 18

mmHg, $p = 0.004$). During the training period, athletes with an exaggerated BP response to exercise had lower exercise heart rate at 20, 40 and 80% of the VO_{2max} ($p < 0.05$).

Office BP and 24h-ABPM

Data for office BP and 24h-ABPM are presented in Table 3. During the training period, athletes with an exaggerated BP response to exercise had higher office BP values compared to athletes with normal BP response to exercise (SBP: 136 ± 15 vs. 118 ± 8 mmHg, $p = 0.02$ and DBP: 82 ± 12 vs. 67 ± 7 mmHg, $p = 0.04$). The former also had higher 24h-ABPM SBP (126 ± 9 vs. 117 ± 7 mmHg, $p = 0.009$), daytime SBP (128 ± 10 vs. 119 ± 8 mmHg, $p = 0.01$) and nighttime SBP (113 ± 8 vs. 106 ± 8 mmHg, $p = 0.03$). For all athletes, office BP was not different between the resting and the training period ($p > 0.05$). However, SBP during daytime ABPM was higher (128 ± 10 vs. 119 ± 8 mmHg, $p = 0.05$) and there was a trend toward higher SBP during the total 24h-ABPM during the training period (120 ± 8 vs. 117 ± 6 mmHg, $p = 0.06$) (Table 3). During both periods, athletes with an exaggerated BP response to exercise had lower heart rate during 24h-ABPM ($p < 0.05$) than athletes with normal BP response to exercise.

24h-Holter

During the resting period, athletes with normotensive response to exercise had higher minimal HR (41 ± 5 vs. 35 ± 5 bpm, $p = 0.01$) than athletes with exaggerated BP response to exercise. During the resting period, athletes with an exaggerated BP response to exercise showed higher SDNN (259 ± 47 vs. 209 ± 52 ms, $p = 0.03$) and PNN50 (0.4 ± 0.1 vs. 0.3 ± 0.1 %, $p = 0.05$) than athletes with normal BP response to exercise during the total (24h) Holter. Higher PNN50 was also observed during nighttime (0.6 ± 0.1 vs. 0.5 ± 0.1 %, $p = 0.02$) in athletes with an exaggerated BP response to exercise. Results of HRV during resting and training period are presented in Table 4. During the training period, there was a significant increase during daytime total HRV (SDNN) (170 ± 47 vs. 149 ± 37 ms, $p = 0.04$), as well as absolute power of HF (6.6 ± 0.6 vs. 6.2 ± 0.7 ms^2 , $p = 0.03$), rMSSD (59 ± 18 vs. 49 ± 17 ms, $p = 0.04$) and PNN50 (0.3 ± 0.1 vs. 0.2 ± 0.1 %, $p = 0.05$). There was a trend toward increase nighttime LF/HF ratio during the training period (2.2 ± 0.9 vs. 1.8 ± 0.9 , $p = 0.06$).

Lipid profile

Results of blood sample during the resting and the training period in athletes are presented in Table 5. Apolipoprotein-A1 (Apo-A1) was increased during the training period compared to the resting period (1.7 ± 0.3 vs. 1.5 ± 0.2 g/L, $p = 0.008$). Apolipoprotein-B (Apo-B) and Apo-B/Apo-A1 ratio were significantly decreased during the training period compared to the resting period (0.6 ± 0.2 vs. 0.7 ± 0.2 g/L, $p = 0.05$ and 0.4 ± 0.1 vs. 0.5 ± 0.1 , $p = 0.008$, respectively). During the resting period, athletes with exaggerated BP response to exercise had lower Apo-A1 than athletes with normal BP response to exercise (1.4 ± 0.1 vs. 1.5 ± 0.2 g/L, $p = 0.009$).

DISCUSSION

This study showed that athletes with an exaggerated BP response to exercise have higher BP during exercise at each intensity ($\% \text{VO}_{2\text{max}}$) and a marked elevation in SBP during exercise, as well as a higher SBP during 24h-ABPM measurement compared with those with normal BP response to exercise. Even if the ABPM values were within the normal range, this may reflect subtle pathophysiological features of a preclinical stage of hypertension.

The rise in SBP in athletes with an exaggerated BP response to exercise was significantly higher than in athletes with normal BP response to exercise. This difference suggests that higher BP was not due to increased work in athletes with an exaggerated BP response to exercise. Moreover, in these athletes with exaggerated BP to maximal exercise, HR was significantly lower. This could be due to a neurovascular reflex since $\text{VO}_{2\text{max}}$ was similar between groups. As an example, the Bezold-Jarisch reflex is an inhibitory reflex originating in cardiac sensory receptors with non-myelinated vagal afferent pathways preferentially located in the infero-posterior wall of the left ventricle. Stimulation of these inhibitory cardiac receptors by stretch, chemical substances or drugs increases parasympathetic activity and inhibits sympathetic activity resulting in bradycardia, vasodilatation, and hypotension [22;23]. This type of neurovascular reflex may explained partly the different HR response in our group with exaggerated BP to maximal exercise.

According to the period, twenty-seven to thirty-nine percent of athletes had exaggerated BP response to exercise (SBP \geq 220 mmHg). In non-athletes, an exaggerated BP response to exercise is a predictor of future resting hypertension [9]. In athletic subjects, however, only one study investigated this phenomenon [12]. Dlin *et al.* studied 75 athletes (25 ± 10 years), and found that in those having an exaggerated BP response to exercise 3 to 14 years before the study, the risk of hypertension was 10 times higher than in subjects who had normal BP response to exercise [12]. In our study, athletes did not showed elevated BP values at BP office measurement and at 24h-ABPM. Subjects with exaggerated BP response to exercise do not necessarily demonstrate elevated resting BP at the beginning of the disease. However, the stress caused by exercise unmasks the trend toward to have high BP [24]. Generally, SBP but not DBP, rises in response to aerobic exercise such as jogging. In healthy individuals, peripheral vascular resistance decreases with increment in heart rate, and it prevents elevation in DBP. Pre-hypertension can be explained by increased resting peripheral vascular resistance in the early stages of hypertension [25] and impaired capacity of exercise-induced vasodilatation [26-28]. Thus, exaggerated BP response to exercise may indicate an abnormal hemodynamic response which may be a good predictor of future hypertension. Hypertension that appears only during exercise suggests that alterations in cardiovascular hemodynamics are underway even before the onset of frankly elevated BP at rest. Several structural and functional changes occur during development of the disease, which change the size of the vessels and, consequently, increase vascular resistance [29;30]. It is well accepted that high BP affects the intima, causing biochemical and structural changes in endothelial cells. Subsequently, hypertrophy and hyperplasia of smooth muscle cells, which result in abnormal wall-lumen thickness ratio increase the resistance of blood flow.

Our athletes with an exaggerated BP response to exercise had lower Apo-A1, which is considered to be a cardioprotective factor. Decreased Apo-A1 is associated with an increased risk for cardiovascular disease; this observation in these athletes could suggest first sign of metabolic disturbances. Dyslipidemia, is a strong predictor of cardiovascular disease [31], causes endothelial damage [16;17], as well as loss of physiological vasomotor activity resulting in endothelial damage which manifested as increased BP. Cross-sectional studies have suggested a link between abnormal lipid profile and hypertension [32-34]. Few studies

have prospectively examined the relationship between plasma lipids and the future development of hypertension, reporting that there is an association between plasma lipids and development of hypertension [33;34].

Both SBP and DBP, during exercise recovery, are also predictor of hypertension in men [9;24]. Autonomic dysregulation has been described in the early stage of hypertension [25]. Because the immediate post exercise period is associated with a withdrawal of the sympathetic tone and a rebound increase in vagal tone [35], it is possible that abnormalities of autonomic control and vasoreactivity could extend into the early recovery phase of exercise. Consequently, a blunted decline in the peripheral vascular resistance could explain the elevated recovery SBP in individuals predisposed to hypertension.

A three-week rest in the annual training plan seemed to result in altered autonomic control at rest and during exercise, suggesting a beneficial effect of training in these athletes. Our athletes showed an increase in HF, SDNN, rMSSD and PNN50 during the training period compared to the resting period, which may reflect increased parasympathetic modulation of heart rate. Furlan *et al.* also showed an increased parasympathetic activity in a group of athletes who were in their training period compared with a group of athletes who were in their resting period [36]. These changes seem to be the result of a long-term effect of training because other authors have failed to show that endurance training results in enhanced HRV in athletes [37;38]. In athletes with an exaggerated BP response to exercise, an increased parasympathetic activity was observed at rest (24h-Holter) during the resting period. Lower heart rates were also observed at 24h-ABPM during both periods in these athletes. This increase in parasympathetic activity may be a way to compensate for the cardiovascular hemodynamic alterations in order to maintain normal rest BP. However during exercise, parasympathetic tone is decrease to a minimum and higher BP is consequently unmasked.

Limitations

The graded exercise test for the detection of individuals at risk of future hypertension and cardiovascular disease is widely used mainly as a screening method for coronary artery disease [9;39-42]. Exercise testing provides accurate estimates of BP response to physical

stress, and measurements made during exercise have been shown to be reproducible [43;44]. However, there is no standardization of exercise testing protocols. Moreover, the definitions of exaggerated BP response to exercise vary among studies. This methodological variability may make the comparability of exercise BP in predicting the risk of future hypertension difficult. Our definition of exercise hypertension was based on a statement from the American College of Sport Medicine [18].

In conclusion, according to the period of the training year, 27 to 39% of our athletes showed exaggerated BP response to exercise and a marked elevation in SBP during exercise as well as higher SBP during 24h-ABPM than athletes with normal BP response to exercise. However, the immediate relevance of this exaggerated BP response to exercise is unknown. Follow-up studies will be necessary to assess the outcome of athletes with exaggerated BP response to exercise and how high-level training promotes or delays the onset of BP abnormalities. The prediction of future hypertension among individuals with normal BP is very important, because preventive measures could be implemented very soon in order to minimize its development.

ACKNOWLEDGEMENTS

We wish to thank the *Conseil des Sports de Haut Niveau de Québec (CSHNQ)* for their support and Serge Simard for his help with the statistical analyses. Dr Paul Poirier is a senior clinical researcher of the *Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ)*. We would like to express our gratitude to the athletes for their contribution to the present study and to the staff for the dedicated work.

Table 1. Subjects' Characteristics

	Resting period		Training period		p-value	Athletes (N)	p-value
	Athletes (all)	Athletes (E)	Athletes (all)	Athletes (E)			
Subjects (n)	19	7	19	11		17	
Sex (M:F)	12:7	7:0	11:8	11:0	0.02	10:7	0.003
*Age (years)	20 ± 3	20 ± 3	20 ± 2	21 ± 4	0.72	19 ± 2	0.18
*BMI (kg/m ²)	22 ± 2	22 ± 2	23 ± 2	23 ± 2	0.09	22 ± 2	0.14
*Duration of training (years)	8 ± 4	8 ± 3	11 ± 4	10 ± 4	0.02	8 ± 4	0.15
*Training (h/week)	†4 ± 2	3 ± 2	4 ± 1	16 ± 7	0.36	14 ± 4	0.42

*Results are expressed as mean±SD, † p < 0.05 between resting and training period, Athletes (E): Exaggerated BP response to exercise, Athletes (N): Normal BP response to exercise, BMI: Body mass index.

Table 2. Maximal Exercise Test

Parameters	Resting		Training		p-value
	Athletes (all)	Athletes (E)	Athletes (all)	Athletes (E)	
Subjects (n)	19	7	19	11	
Workload (W)	†352 ± 84	434 ± 39	372 ± 94	451 ± 36	< 0.0001
METs	17 ± 3	18 ± 1	17 ± 2	18 ± 2	0.16
VO _{2max} (ml/kg/min)	60 ± 9	65 ± 4	60 ± 8	63 ± 6	0.16
HR at 20% of VO _{2max} (bpm)	104 ± 11	99 ± 11	104 ± 10	97 ± 9	0.02
HR at 40% of VO _{2max} (bpm)	124 ± 8	121 ± 8	122 ± 10	115 ± 6	0.005
HR at 60% of VO _{2max} (bpm)	152 ± 9	150 ± 9	149 ± 8	146 ± 6	0.14
HR at 80% of VO _{2max} (bpm)	173 ± 7	173 ± 7	172 ± 8	167 ± 4	0.02
HR at 100% of VO _{2max} (bpm)	189 ± 8	189 ± 6	186 ± 8	184 ± 4	0.11
HR 1 min post exercise (bpm)	164 ± 15	161 ± 17	162 ± 14	162 ± 8	0.94

Results are expressed as mean±SD, † p < 0.05 between resting and training period, Athletes (E): Exaggerated BP response to exercise, Athletes (N): Normal BP response to exercise, HR: heart rate, VO_{2max}: maximal oxygen consumption

Table 3. Office BP and 24h-ABPM

Parameters	Resting period			Training period			p-value	Athletes (N)	Athletes (E)	Athletes (N)	p-value
	Athletes (all)	Athletes (E)	Athletes (N)	Athletes (all)	Athletes (E)	Athletes (N)					
Subjects (n)	19	7	19	19	11	17					
Office											
SBP (mmHg)	121 ± 9	123 ± 9	121 ± 8	125 ± 14	136 ± 15	118 ± 8	0.67				0.02
DBP (mmHg)	71 ± 8	71 ± 8	71 ± 7	75 ± 9	82 ± 12	67 ± 7	0.91				0.04
ABPM Total (24h)											
SBP (mmHg)	118 ± 6	119 ± 6	117 ± 8	121 ± 8	126 ± 9	117 ± 7	0.41				0.009
DBP (mmHg)	69 ± 5	72 ± 4	68 ± 6	69 ± 6	72 ± 8	67 ± 6	0.18				0.12
HR (bpm)	66 ± 10	60 ± 9	68 ± 9	63 ± 8	60 ± 7	66 ± 9	0.03				0.03
ABPM Day											
SBP (mmHg)	†119 ± 6	121 ± 5	118 ± 7	123 ± 8	128 ± 10	119 ± 8	0.37				0.01
DBP (mmHg)	71 ± 5	74 ± 4	70 ± 6	71 ± 6	74 ± 9	69 ± 6	0.12				0.11
HR (bpm)	68 ± 10	62 ± 10	71 ± 10	64 ± 9	62 ± 7	68 ± 9	0.03				0.04
ABPM Night											
SBP (mmHg)	108 ± 9	108 ± 8	108 ± 11	109 ± 9	113 ± 8	106 ± 8	0.92				0.03
DBP (mmHg)	58 ± 5	58 ± 4	58 ± 7	57 ± 6	58 ± 9	57 ± 5	1.00				0.56
HR (bpm)	53 ± 9	50 ± 8	54 ± 7	52 ± 10	49 ± 9	55 ± 9	0.26				0.03

Results are expressed as mean±SD, Athletes (E): Exaggerated BP response to exercise, Athletes (N): Normal BP response to exercise, HR: heart rate, SBP: systolic BP, DBP: diastolic BP, ABPM: ambulatory BP monitoring.

Table 4. 24h-Holter

Parameters	Resting		Athletes (E)		Athletes (N)		p-value		Training		Athletes (E)		Athletes (N)		p-value	
	Athletes (all)	Athletes (E)	Athletes (E)	Athletes (N)	Athletes (N)	Athletes (all)	Athletes (E)	Athletes (N)	Athletes (all)	Athletes (E)	Athletes (N)	Athletes (E)	Athletes (N)	Athletes (all)	Athletes (E)	Athletes (N)
Subjects (n)	19	7		19		19	11	17								
Total (24 h)																
HR min (bpm)	38 ± 6	35 ± 5		41 ± 5		37 ± 6	36 ± 6	38 ± 5								0.21
ln LF (ms ²)	7.6 ± 0.5	7.6 ± 0.3		7.4 ± 0.6		7.7 ± 0.5	7.6 ± 0.6	7.7 ± 0.5								0.74
ln HF (ms ²)	6.8 ± 0.5	6.8 ± 0.4		6.6 ± 0.7		6.8 ± 0.5	6.8 ± 0.6	6.7 ± 0.6								0.93
LF/HF ratio	2.4 ± 0.8	2.3 ± 0.4		2.4 ± 0.9		2.6 ± 0.7	2.4 ± 0.6	2.7 ± 0.9								0.37
SDNN (ms)	230 ± 55	259 ± 47		209 ± 52		225 ± 83	236 ± 63	221 ± 81								0.61
rMSSD (ms)	65 ± 16	71 ± 14		57 ± 17		69 ± 16	72 ± 21	64 ± 16								0.27
PNN50 (%)	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1		0.3 ± 0.1		0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.1								0.24
Day																
ln LF (ms ²)	7.3 ± 0.6	7.5 ± 0.4		7.2 ± 0.6		7.6 ± 0.5	7.6 ± 0.6	7.7 ± 0.5								0.74
ln HF (ms ²)	†6.2 ± 0.7	6.4 ± 0.6		6.1 ± 0.8		6.6 ± 0.6	6.4 ± 0.8	6.5 ± 0.6								0.75
LF/HF ratio	3.1 ± 1.3	3.2 ± 1.2		3.4 ± 1.4		2.9 ± 0.9	2.9 ± 0.7	2.9 ± 1.1								0.92
SDNN (ms)	†149 ± 37	166 ± 31		134 ± 38		170 ± 47	177 ± 59	175 ± 53								0.94
rMSSD (ms)	†49 ± 17	55 ± 16		43 ± 17		59 ± 18	62 ± 28	55 ± 14								0.37
PNN50 (%)	†0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.2		0.2 ± 0.1		0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.1								0.43
Night																
ln LF (ms ²)	7.8 ± 0.7	7.7 ± 0.3		7.6 ± 0.9		7.9 ± 0.7	7.7 ± 0.6	7.8 ± 0.7								0.58
ln HF (ms ²)	7.3 ± 0.5	7.4 ± 0.2		7.1 ± 0.7		7.2 ± 0.5	7.2 ± 0.4	7.1 ± 0.7								0.59
LF/HF ratio	1.8 ± 0.9	1.5 ± 0.3		1.8 ± 1.0		2.2 ± 0.9	1.7 ± 0.6	2.3 ± 1.0								0.07
SDNN (ms)	166 ± 37	171 ± 34		149 ± 45		173 ± 41	175 ± 54	166 ± 40								0.61
rMSSD (ms)	91 ± 23	97 ± 19		80 ± 25		90 ± 26	95 ± 25	86 ± 27								0.38
PNN50 (%)	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1		0.5 ± 0.1		0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.2								0.09

Results are expressed as mean ± SD, † p < 0.05 between resting and training period, Athletes (E): Exaggerated BP response to exercise, Athletes (N): Normal BP response to exercise, HR: Heart rate, LF: low frequency, SDNN: Standard deviation of normal RR intervals.

Table 5. Metabolic profile

Parameters	Resting period		Training period		p-value	Athletes (N)	Athletes (E)	Athletes (N)	p-value
	Athletes (all)	Athletes (E)	Athletes (all)	Athletes (E)					
Subjects (n)	19	7	19	11		17			
Glucose (mmol/L)	4.5 ± 0.3	4.6 ± 0.2	4.6 ± 0.4	4.7 ± 0.7	0.68	4.6 ± 0.8	4.6 ± 0.3	4.6 ± 0.8	0.81
TC (mmol/L)	4.3 ± 0.7	4.2 ± 0.8	4.3 ± 0.6	4.5 ± 0.9	0.52	4.6 ± 1.0	4.1 ± 0.6	4.6 ± 1.0	0.18
TG (mmol/L)	1.1 ± 0.4	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.4	1.0 ± 0.4	0.62	1.0 ± 0.4	0.8 ± 0.4	1.0 ± 0.4	0.28
HDL (mmol/L)	1.4 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.5 ± 0.4	0.20	1.6 ± 0.3	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.3	0.65
LDL (mmol/L)	2.4 ± 0.6	2.4 ± 0.8	2.4 ± 0.5	2.5 ± 0.7	0.99	2.5 ± 0.7	2.2 ± 0.5	2.5 ± 0.7	0.23
TC/HDL	3.1 ± 0.6	3.3 ± 0.9	3.1 ± 0.4	3.0 ± 0.6	0.44	2.8 ± 0.4	2.8 ± 0.8	2.8 ± 0.4	0.96
Apo B (g/L)	†0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.95	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.63
Apo A1 (g/L)	†1.5 ± 0.2	1.3 ± 0.1	1.4 ± 0.2	1.7 ± 0.3	0.009	1.7 ± 0.3	1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.3	0.44
Apo B/Apo A1	†0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.40	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.88

Results are expressed as mean ± SD, † p < 0.05 between resting and training period, Athletes (E): Exaggerated BP response to exercise, Athletes (N): Normal BP response to exercise, TC: total cholesterol, TG: triglycerides, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, Apo-B: Apolipoprotein-B, Apo-A1: Apolipoprotein-A1.

Reference List

1. Jones DW, Hall JE. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and evidence from new hypertension trials. *Hypertension* 2004; 43:1-3.
2. Leddy JJ, Izzo J. Hypertension in Athletes. *J Clin Hypertens* 2009; 11:226-233.
3. Lehmann M, Durr H, Merkelbach H, Schmid A. Hypertension and Sports Activities - Institutional Experience. *Clin Cardiol* 1990; 13:197-208.
4. Tanji JL. Tracking of Elevated Blood-Pressure Values in Adolescent Athletes at 1-Year Follow-Up. *Am J Dis Child* 1991; 145:665-667.
5. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation in Patients with Essential-Hypertension - Evidence That the Abnormality Is Not at the Muscarinic Receptor Level. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1610-1616.
6. Panza JA, Garcia CE, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon RO. Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation in Patients with Essential-Hypertension - Evidence That Nitric-Oxide Abnormality Is Not Localized to A Single Signal-Transduction Pathway. *Circulation* 1995; 91:1732-1738.
7. Sharabi Y, Ben Cnaan R, Hanin A, Martonovitch G, Grossman E. The significance of hypertensive response to exercise as a predictor of hypertension and cardiovascular disease. *J Hum Hypertens* 2001; 15:353-356.
8. Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar ME. Prognostic-Significance of Exercise Blood-Pressure and Heart-Rate in Middle-Aged Men. *Hypertension* 1992; 20:333-339.
9. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension - The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 99:1831-1836.

10. Davidoff R, Schamroth CL, Goldman AP, Diamond TH, Cilliers AJ, Myburgh DP. Post-Exercise Blood-Pressure As A Predictor of Hypertension. *Aviat Space Environ Med* 1982; 53:591-594.
11. Lauer RM, Burns TL, Clarke WR, Mahoney LT. Childhood Predictors of Future Blood-Pressure. *Hypertension* 1991; 18:74-81.
12. Dlin RA, Hanne N, Silverberg DS, Baror O. Follow-Up of Normotensive Men with Exaggerated Blood-Pressure Response to Exercise. *Am Heart J* 1983; 106:316-320.
13. Hastrup JL, Light KC, Obrist PA. Parental Hypertension and Cardiovascular-Response to Stress in Healthy-Young Adults. *Psychophysiology* 1982; 19:615-622.
14. Eryonucu B, Bilge M, Guler N, Uygan I. The effect of autonomic nervous system activity on exaggerated blood pressure response to exercise: evaluation by heart rate variability. *Acta Cardiol* 2000; 55:181-185.
15. Miyai N, Arita M, Morioka I, Takeda S, Miyashita M. Ambulatory blood pressure, sympathetic activity, and left ventricular structure and function in middle-aged normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Medical Science Monitor* 2005; 11:CR478-CR484.
16. Nickenig G, Harrison DG. The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis part I: Oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002; 105:393-396.
17. Nickenig G, Harrison DG. The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis - Part II: AT(1) receptor regulation. *Circulation* 2002; 105:530-536.
18. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:533-553.
19. Quinn RR, Hemmelgarn BR, Padwal RS, Myers MG, Cloutier L, Bolli P et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of

hypertension: part I - blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol* 2010; 26:241-248.

20. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93:1043-1065.

21. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med* 1999; 50:249-261.

22. Campagna JA, Carter C. Clinical relevance of the Bezold-Jarisch reflex. *Anesthesiology* 2003; 98:1250-1260.

23. Miller TD, Gibbons RJ, Squires RW, Allison TG, Gau GT. Sinus Node Deceleration During Exercise As A Marker of Significant Narrowing of the Right Coronary-Artery. *Am J Cardiol* 1993; 71:371-373.

24. Tanji JL, Champlin JJ, Wong GY, Lew EY, Brown TC, Amsterdam EA. Blood-Pressure Recovery Curves After Submaximal Exercise - A Predictor of Hypertension at 10-Year Follow-Up. *Am J Hypertens* 1989; 2:135-138.

25. Julius S. Abnormalities of Autonomic Nervous Control in Human Hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8:11-20.

26. Wilson MF, Sung BH, Pincomb GA, Lovallo WR. Exaggerated Pressure Response to Exercise in Men at Risk for Systemic Hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 66:731-736.

27. Saitoh M, Miyakoda H, Kitamura H, Kinugawa T, Hisatome I, Kotake H et al. Cardiovascular and Sympathetic Nervous Response to Dynamic Exercise in Patients with Essential-Hypertension. *Intern Med* 1992; 31:606-610.

28. Ekstrand K, Nilsson J, Lilja B, Bostrom PA, Arborelius M. Markers for Development of Hypertension in Commercial Flight Aviators. *Aviat Space Environ Med* 1991; 62:963-968.

29. Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, Korsgaard N, Mulvany MJ. Small Artery Structure in Hypertension - Dual Processes of Remodeling and Growth. *Hypertension* 1993; 21:391-397.
30. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Patients with Essential-Hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323:22-27.
31. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and Mortality - 30 Years of Follow-Up from the Framingham-Study. *JAMA* 1987; 257:2176-2180.
32. Oparil S, Zaman A, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003; 139:761-776.
33. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Metabolic precursors of hypertension - The San Antonio Heart Study. *Arch Intern Med* 1996; 156:1994-2001.
34. Hunt SC, Stephenson SH, Hopkins PN, Williams RR. Predictors of An Increased Risk of Future Hypertension in Utah - A Screening Analysis. *Hypertension* 1991; 17:969-976.
35. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ et al. Modulation of Autonomic Cardiac Activity During and Immediately After Exercise. *Am J Physiol* 1989; 256:132-141.
36. Furlan R, Piazza S, Orto SD, Gentile E, Cerutti S, Pagani M et al. Early and Late Effects of Exercise and Athletic Training on Neural Mechanisms Controlling Heart-Rate. *Cardiovasc Res* 1993; 27:482-488.
37. Hedelin R, Kentta G, Wiklund U, Bjerle P, Henriksson-Larsen K. Short-term overtraining: effects on performance, circulatory responses, and heart rate variability. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:1480-1484.
38. Uusitalo ALT, Uusitalo AJ, Rusko HK. Endurance training, overtraining and baroreflex sensitivity in female athletes. *Clin Physiol* 1998; 18:510-520.

39. Matthews CE, Pate RR, Jackson KL, Ward DS, Macera CA, Kohl HW et al. Exaggerated blood pressure response to dynamic exercise and risk of future hypertension. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:29-35.
40. Miyai N, Arita M, Miyashita K, Morioka I, Shiraishi T, Nishio I. Blood pressure response to heart rate during exercise test and risk of future hypertension. *Hypertension* 2002; 39:761-766.
41. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Denby L, Clark L et al. Left-Ventricular Hypertrophy in Patients with Hypertension - Importance of Blood-Pressure Response to Regularly Recurring Stress. *Circulation* 1983; 68:470-476.
42. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise Blood-Pressure Response and 5-Year Risk of Elevated Blood-Pressure in A Cohort of Young-Adults - the Cardia Study. *Am J Hypertens* 1994; 7:234-241.
43. Franz IW. Exercise Hypertension - Its Measurement and Evaluation. *Herz* 1987; 12:99-109.
44. Pescatello LS, Fargo AE, Leach CN, Scherzer HH. Short-Term Effect of Dynamic Exercise on Arterial Blood-Pressure. *Circulation* 1991; 83:1557-1561.

Chapitre VII

Discussion et conclusion

DISCUSSION

Les athlètes présentent de nombreux problèmes cardiorespiratoires et nos études récentes ont tenté de mieux évaluer l'effet de l'entraînement sportif de haut niveau sur la fonction respiratoire et cardiovasculaire.

Effets de l'air froid sur le système respiratoire

L'air froid peut provoquer des symptômes respiratoires incommodes, particulièrement chez les sujets qui souffrent de maladies respiratoires. Les athlètes qui pratiquent des sports d'hiver ont une prévalence élevée d'asthme, probablement parce que l'hyperventilation d'air froid provoque des dommages épithéliaux secondaires à l'inflammation et/ou au remodelage bronchique, comme il a été suggéré par des études de modèle d'exposition à l'air froid chez l'animal et les études de biopsies bronchiques chez les skieurs de fond.

Notre étude a démontré une variation saisonnière du calibre des voies aériennes chez les athlètes d'hiver. Les débits expiratoires diminuent légèrement au cours de l'automne et de l'hiver comparativement à l'été, mais sans être associés à une augmentation de la réactivité ou de l'inflammation bronchique. De plus, on ne retrouve pas d'inflammation bronchique chez les athlètes hyperréacteurs ou normoréacteurs, ni chez les athlètes symptomatiques ou asymptomatiques. Ceci suggère que d'autres mécanismes sont impliqués dans la légère réduction de la fonction respiratoire et à cet effet, nous avons retrouvé une augmentation des dommages épithéliaux bronchiques associés à ces modifications. Cependant, cette desquamation épithéliale associée à l'entraînement en air froid semble donc plutôt être associée à une diminution de la fonction pulmonaire plutôt qu'à l'hyperréactivité bronchique. La réduction des débits expiratoires peut peut-être s'expliquer par une réduction de la production de substances bronchodilatatrices par l'épithélium bronchique, tel que l'EDRF, ou encore par une plus grande transsudation plasmatique dans la paroi bronchique suite à l'augmentation de la perméabilité de l'épithélium bronchique consécutive à la réduction des mécanismes de protection de l'épithélium bronchique.

Par contre, il est possible qu'à plus long terme, les dommages épithéliaux entraînent le développement de l'HRB et possiblement en raison des changements structuraux bronchiques

(remodelage), résultat de la production et de la libération de cytokines fibrogéniques ou de d'autres phénomènes. Un déclin transitoire de la fonction pulmonaire peut probablement survenir chez les athlètes prédisposés.¹⁰⁹⁰ Rundell *et coll.*¹⁰⁹⁰ ont démontré chez des jeunes joueuses de hockey, que la présence de symptômes respiratoires et une fonction pulmonaire abaissée reflétaient une dysfonction des petites bronches et pouvaient probablement précéder le développement de l'hyperréactivité bronchique. Chez ces joueuses de hockey, la diminution de la fonction pulmonaire semblait associée aux concentrations de PM₁ dans les arénas.⁷³⁹ Des études longitudinales sur l'évolution à long-terme de la fonction pulmonaire des athlètes est nécessaire pour bien évaluer les effets de l'entraînement en air froid sur la fonction pulmonaire. Il serait aussi intéressant de documenter l'évolution de la fonction pulmonaire chez les athlètes hyperréacteurs et/ou symptomatiques qui prennent leur retraite du sport de compétition, afin de voir si l'HRB et les symptômes sont réversibles.¹⁰⁹¹

Les athlètes d'endurance qui pratiquent des sports d'hiver souffrent fréquemment de symptômes respiratoires incommodants et la toux est sans doute le symptôme le plus souvent rapporté.¹⁰⁹⁰ Notre étude a démontré que les athlètes ont plus de toux que les sujets témoins, une heure suivant l'exercice, mais aussi de deux à huit heures après l'exercice, suggérant la présence d'une réponse tardive de la toux, un peu comme les réponses tardives observées lors de provocations allergéniques et possiblement dues à la libération de médiateurs chimiques nouvellement formés ou à action prolongée. Nous avons également observé que cette toux une heure post-exercice était plus fréquente à l'hiver comparativement à l'été. Toutefois, nous n'avons pas observé d'augmentation du seuil de sensibilité de la toux à l'hiver chez les athlètes. Seulement 25 % des athlètes avaient une hypersensibilité du réflexe de toux, alors que 71 % d'entre eux rapportaient de la toux une heure post-exercice. De plus, nous n'avons observé aucune corrélation entre la sensibilité du réflexe de toux et la réactivité bronchique, l'atopie ou l'inflammation bronchique. La toux ne semble donc pas être liée à la bronchoconstriction induite par l'exercice. Ceci suggère que les récepteurs tussigènes sont probablement très sensibles à la déshydratation, causée par l'hyperventilation d'air froid lors de l'entraînement, ce qui occasionne la libération de différents médiateurs neurogéniques tussigènes. L'entraînement intensif peut aussi provoquer la libération de médiateurs qui ont une action prolongée tels que les leucotriènes qui peuvent déclencher la toux sans avoir d'effet sur la sensibilité des récepteurs tussigènes. Étant donné que la toux ne

semble pas être reliée à l'HRB ni à l'inflammation bronchique et qu'elle répond peu aux traitements, d'autres études sur les mécanismes de la toux chez les athlètes d'hiver sont nécessaires afin de pouvoir trouver un traitement qui pourra soulager ce symptôme inconfortable. Par exemple, chez certains patineurs de vitesse, cela peut empêcher de faire plusieurs courses consécutives en raison d'une toux trop importante à la suite du premier effort.

Problèmes cardiorespiratoires chez l'athlète

Ce dépistage a permis d'identifier plusieurs conditions cardiorespiratoires non détectées précédemment chez les athlètes canadiens. Seulement 46 % des athlètes n'ont aucun diagnostic de problèmes cardiorespiratoires. Nous avons démontré une grande prévalence d'HRB (56 %) et les nageurs sont ceux où la prévalence est la plus importante (78 %). Nos résultats sont similaires à d'autres études qui rapportent des prévalences variant de 11 à 76 % selon les sports.⁵⁶⁷ Les allergies respiratoires sont aussi très communes chez nos athlètes (73 %), comparativement à la prévalence de la population générale qui se situe entre 25 et 45 %.¹⁰⁹² Ces fortes prévalences s'expliquent par l'hyperventilation associée à l'entraînement de haut niveau. Les nombreuses années et heures d'entraînement augmentent l'exposition des poumons aux allergènes, aux polluants et aux différents irritants et favorisent ainsi le développement de l'HRB chez les athlètes prédisposés. Les symptômes respiratoires inconfortables sont aussi très fréquents (62 %), particulièrement chez les biathlètes (80 %) et chez les patineurs de vitesse longue piste (70 %). De plus, plusieurs athlètes sont symptomatiques, mais sans avoir d'HRB ni d'infection des voies respiratoires. Dans notre étude, on remarque surtout que la BIE est sous-diagnostiquée, probablement en raison de la mauvaise perception qu'ont les athlètes de leurs symptômes. D'un autre côté, nous avons aussi observé plusieurs athlètes qui avaient un diagnostic d'asthme à l'effort, mais qui, à la suite des tests de provocation bronchique, n'avaient pas d'évidence d'asthme, ce qui peut s'expliquer par le manque de mesures objectives lors du diagnostic. Effectivement, d'autres conditions comme la DCV peuvent facilement mimer les symptômes d'asthme à l'effort et peuvent être difficilement distinguées de l'BIE si des tests objectifs ne sont pas réalisés.

L'évaluation en cardiologie a permis de dépister sept athlètes avec diverses conditions cardiaques et métaboliques (diabète, bicuspidie aortique, arythmie supraventriculaire, HTA). Ces pathologies

n'avaient pas été détectées précédemment en raison du fait qu'elles sont souvent asymptomatiques. Par contre, la reconnaissance précoce est primordiale, car elle peut permettre de ralentir la progression de la maladie et éviter des dommages à certains organes cibles. De plus, nous avons observé que 26 % des athlètes, tous des hommes, avaient une réponse hypertensive à l'effort. Il est possible que l'hypertrophie physiologique qui est présente chez les athlètes d'endurance contribue à augmenter la tension artérielle, mais il faut garder à l'esprit que l'hypertension d'effort est prédicteur d'une future hypertension artérielle de repos.

Comme mentionné précédemment, plusieurs pathologies cardiaques sont asymptomatiques. Par contre, dans notre étude 46 % des athlètes rapportent des symptômes cardiovasculaires à l'effort (palpitations, syncope, douleur thoracique). Évidemment, ces symptômes ne sont pas nécessairement liés à une maladie cardiaque; souvent ils peuvent être simplement dus à une mauvaise hydratation (eau et électrolytes). Par contre, à la suite des nouveaux diagnostics que nous avons faits dans cette étude, nous croyons que davantage d'attention devrait être accordée à ces symptômes. Un questionnaire, comme celui de Lausanne, que nous avons utilisé dans cette étude, peut permettre un premier dépistage. Une meilleure éducation des athlètes et des entraîneurs est également souhaitable afin d'améliorer le dépistage des maladies cardiorespiratoires.

Cette étude a également démontré que 19 % des athlètes, dont 88 % étaient des athlètes de sexe féminin, avaient une ferritine basse. On sait que l'entraînement diminue les réserves en fer et que les femmes sont plus affectées par cela en raison des menstruations. Une ferritine basse peut conduire à l'anémie et diminuer la capacité à l'effort.¹⁰⁹³ Par contre, la littérature est controversée au sujet de la valeur minimale de ferritine qui nécessite des suppléments en fer, mais la plus utilisée semble être une valeur inférieure à 35 µg/L. De plus, il existe très peu d'études qui ont étudié la ferritine chez les athlètes de haut niveau. Il serait donc nécessaire de mieux connaître les valeurs de ferritine chez les athlètes, particulièrement chez les athlètes de sexe féminin, et d'établir une valeur cible optimale pour la performance athlétique et la santé.

Hypertension artérielle chez l'athlète

Notre étude a démontré qu'une période d'entraînement produit une augmentation de la variabilité cardiaque, ainsi qu'une augmentation de la tension artérielle à l'exercice, comparativement à une période de repos chez des athlètes d'endurance. De plus, nous avons observé que les athlètes avec une réponse hypertensive à l'effort ont des valeurs de HDL et d'Apo-A1 plus basses, ainsi que des valeurs augmentées de TAS la nuit (mesurées au MAPA 24 heures) comparativement aux athlètes qui ont une réponse normotensive à l'effort. Les HDL et les Apo-A1 sont considérés comme des facteurs protecteurs contre les maladies cardiaques et il est aussi connu que les dyslipidémies causent des dommages endothéliaux qui peuvent entraîner l'HTA. Une réponse hypertensive à l'effort, des valeurs de TAS plus élevées la nuit et des valeurs abaissées de ces facteurs pourraient être les premiers signes d'une future HTA de repos. Par contre, chez les athlètes hypertendus à l'effort, nous n'avons pas observé de différence de la variabilité cardiaque, comparativement aux athlètes avec une réponse normotensive. Enfin, les athlètes ont des TA plus élevées au MAPA et à l'exercice comparativement aux sujets témoins, ce qui peut en partie s'expliquer par l'hypertrophie cardiaque physiologique observée chez les athlètes. Le pronostic de l'HTA d'effort chez les athlètes doit être étudié afin de savoir si elle est aussi prédictive d'une future HTA de repos et si ces athlètes doivent être traités plus précocement.

CONCLUSION

En résumé, les problèmes cardiorespiratoires sont fréquents chez les athlètes et souvent sous-diagnostiqués. Un peu plus de la moitié des athlètes ont de l'HRB, cette prévalence étant particulièrement élevée chez les nageurs, mais, dans la majorité des cas, en l'absence d'antécédents personnels d'asthme. Il est reconnu que le diagnostic de l'asthme chez l'athlète doit absolument se faire à l'aide de mesures objectives et ne pas être seulement basé sur les symptômes respiratoires rapportés, car un diagnostic de BIE peut être manqué ou un mauvais diagnostic considéré, ce qui peut conduire à un traitement pharmacologique inapproprié ou à des effets secondaires indésirables.

L'entraînement en air froid peut provoquer une légère diminution du calibre des voies aériennes, indépendamment de la réactivité et de l'inflammation bronchique, mais associée à une augmentation des dommages épithéliaux. L'air froid semble aussi augmenter la prévalence des symptômes respiratoires post-exercice, particulièrement la toux, mais sans toutefois être associée à une BIE; ces mécanismes restent à être déterminés.

Du fait que les maladies cardiaques soient souvent asymptomatiques, leur dépistage chez l'athlète semble être souvent la seule façon de les détecter et de prévenir les effets néfastes sur la santé et sur la performance athlétique à plus ou moins long terme. De plus, des études longitudinales sont nécessaires afin de connaître l'impact à long terme de l'hypertension d'effort chez les athlètes de haut niveau. Le dépistage des maladies cardiorespiratoires chez les athlètes de haut niveau est très important, mais le coût-bénéfice d'un tel dépistage systématique reste à être déterminé. Il n'est pas simple de cibler des groupes d'athlètes qui profiteraient le plus du dépistage cardiorespiratoire, mais il semble que les sports d'endurance pratiqués en air froid, en piscine et en arénas sont plus susceptibles d'engendrer le développement de problèmes respiratoires.

Références

Reference List

- (1) Wilmore Jack H, Costill David L. *Physiologie du sport et de l'exercice*. Champaign, IL: 1994; 542 p.
- (2) Gotshall RW. Airway response during exercise and hyperpnoea in non-asthmatic and asthmatic individuals. *Sports Medicine* 2006; 36(6):513-527.
- (3) Pichon A, Roulaud M, Denjean A et al. Airway tone during exercise in healthy subjects: Effects of salbutamol and ipratropium bromide. *International Journal of Sports Medicine* 2005; 26(5):321-326.
- (4) Warren JB, Jennings SJ, Clark TJH. Effect of Adrenergic and Vagal Blockade on the Normal Human Airway Response to Exercise. *Clinical Science* 1984; 66(1):79-85.
- (5) Warren JB, Dalton N. A Comparison of the Bronchodilator and Vasopressor Effects of Exercise Levels of Adrenaline in Man. *Clinical Science* 1983; 64(5):475-479.
- (6) Levy MN, Martin PJ. Neural control of the heart. *Handbook of physiology*. Bethesda (MD): American Physiological Society ed. 1979; 581-620.
- (7) Hainsworth R. *Physiology of the cardiac autonomic system. Clinical guide to cardiac autonomic tests*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1998
- (8) Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD et al. Control of Heart Rate by Autonomic Nervous System - Studies in Man on Interrelation Between Baroreceptor Mechanisms and Exercise. *Circulation Research* 1966; 19(2):400-&.
- (9) Yamamoto Y, Hughson RL, Peterson JC. Autonomic Control of Heart-Rate During Exercise Studied by Heart-Rate-Variability Spectral-Analysis. *Journal of Applied Physiology* 1991; 71(3):1136-1142.
- (10) Kannankeril PJ, Le FK, Kadish AH et al. Parasympathetic effects on heart rate recovery after exercise. *Journal of Investigative Medicine* 2004; 52(6):394-401.
- (11) Javorka M, Zila I, Balharek T et al. Heart rate recovery after exercise: relations to heart rate variability and complexity. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2002; 35(8):991-1000.
- (12) Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Parasympathetic effects on cardiac electrophysiology during exercise and recovery. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2002; 282(6):H2091-H2098.
- (13) Shetler K, Marcus R, Froelicher VF et al. Heart rate recovery: Validation and methodologic issues. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 38(7):1980-1987.

- (14) Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *New England Journal of Medicine* 1999; 341(18):1351-1357.
- (15) Lipinski MJ, Vetrovec GW, Froelicher VF. Importance of the first two minutes of heart rate recovery after exercise treadmill testing in predicting mortality and the presence of coronary artery disease in men. *American Journal of Cardiology* 2004; 93(4):445-449.
- (16) Morshedi-Meibodi A, Larson MG, Levy D et al. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (the Framingham Heart Study). *American Journal of Cardiology* 2002; 90(8):848-852.
- (17) Desai MY, Pena-Almaguer E, Mannting F. Abnormal heart rate recovery after exercise as a reflection of an abnormal chronotropic response. *American Journal of Cardiology* 2001; 87(10):1164-1169.
- (18) Tiukinhoy S, Beohar N, Hsie M. Improvement in heart rate recovery after cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2003; 23(2):84-87.
- (19) Giallauria F, Lucci R, Pietrosante M et al. Exercise-based cardiac rehabilitation improves heart rate recovery in elderly patients after acute myocardial infarction. *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences and Medical Sciences* 2006; 61(7):713-717.
- (20) Giallauria F, Del Forno D, Pilerici F et al. Improvement of heart rate recovery after exercise training in older people. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005; 53(11):2037-2038.
- (21) O'Sullivan SE, Bell C. The effects of exercise and training on human cardiovascular reflex control. *Journal of the Autonomic Nervous System* 2000; 81(1-3):16-24.
- (22) Uusitalo ALT, Tahvanainen KUO, Uusitalo AJ et al. Non-invasive evaluation of sympathovagal balance in athletes by time and frequency domain analyses of heart rate and blood pressure variability. *Clinical Physiology* 1996; 16(6):575-588.
- (23) Seals DR, Chase PB. Influence of Physical-Training on Heart-Rate Variability and Baroreflex Circulatory Control. *Journal of Applied Physiology* 1989; 66(4):1886-1895.
- (24) Mangin L, Kobeissi A, Lelouche D et al. Simultaneous analysis of heart rate variability and myocardial contractility during head-up tilt in patients with vasovagal syncope. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2001; 12(6):639-644.
- (25) Matsumoto T, Miyawaki T, Ue H et al. Autonomic responsiveness to acute cold exposure in obese and non-obese young women. *International Journal of Obesity* 1999; 23(8):793-800.
- (26) Bernardi L, Passino C, Spadacini G et al. Cardiovascular autonomic modulation and activity of carotid baroreceptors at altitude. *Clinical Science* 1998; 95(5):565-573.

- (27) McCraty R, Atkinson M, Tiller WA et al. The Effects of Emotions on Short-Term Power Spectrum Analysis of Heart-Rate-Variability. *American Journal of Cardiology* 1995; 76(14):1089-&.
- (28) Mccole SD, Brown MD, Moore GE et al. Enhanced cardiovascular hemodynamics in endurance-trained postmenopausal women athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2000; 32(6):1073-1079.
- (29) Waldeck M, Lambert MI. Heart rate during sleep implications for monitoring status. *Journal Sports Sci Med* 2003; 3:133-138.
- (30) Weir LL, Weir JP, Housh TJ et al. Effect of an aerobic training program on physical working capacity at heart rate threshold. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 1997; 75(4):351-356.
- (31) Spina RJ, Ogawa T, Kohrt WM et al. Differences in Cardiovascular Adaptations to Endurance Exercise Training Between Older Men and Women. *Journal of Applied Physiology* 1993; 75(2):849-855.
- (32) Mier CM, Turner MJ, Ehsani AA et al. Cardiovascular adaptations to 10 days of cycle exercise. *Journal of Applied Physiology* 1997; 83(6):1900-1906.
- (33) Spina RJ, Ogawa T, Martin WH et al. Exercise Training Prevents Decline in Stroke Volume During Exercise in Young Healthy-Subjects. *Journal of Applied Physiology* 1992; 72(6):2458-2462.
- (34) Costill DL, Flynn MG, Kirwan JP et al. Effects of Repeated Days of Intensified Training on Muscle Glycogen and Swimming Performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1988; 20(3):249-254.
- (35) Houmard JA, Costill DL, Mitchell JB et al. Reduced Training Maintains Performance in Distance Runners. *International Journal of Sports Medicine* 1990; 11(1):46-52.
- (36) Sakmann B, Noma A, Trautwein W. Acetylcholine Activation of Single Muscarinic K⁺ Channels in Isolated Pacemaker Cells of the Mammalian Heart. *Nature* 1983; 303(5914):250-253.
- (37) Trautwein W, Kameyama M. Intracellular Control of Calcium and Potassium Currents in Cardiac-Cells. *Japanese Heart Journal* 1986; 27:31-50.
- (38) Levy MN. Sympathetic-Parasympathetic Interactions in Heart. *Circulation Research* 1971; 29(5):437-&.
- (39) Chess GF, Tam RMK, Calaresu FR. Influence of Cardiac Neural Inputs on Rhythmic Variations of Heart Period in Cat. *American Journal of Physiology* 1975; 228(3):775-780.

- (40) Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. American College of Cardiology Cardiovascular Technology Assessment Committee. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(3):948-950.
- (41) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-1065.
- (42) Stys A, Stys T. Current clinical applications of heart rate variability. *Clinical Cardiology* 1998; 21(10):719-724.
- (43) Aubert AE, Ramaekers D. Neurocardiology: the benefits of irregularity - The basics of methodology, physiology and current clinical applications. *Acta Cardiologica* 1999; 54(3):107-120.
- (44) Aubert AE, Ramaekers D, Beckers F et al. The analysis of heart rate variability in unrestrained rats. Validation of method and results. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 1999; 60(3):197-213.
- (45) Pumprla J, Howorka K, Groves D et al. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *International Journal of Cardiology* 2002; 84(1):1-14.
- (46) Kamath MV, Fallen EL. Power Spectral-Analysis of Heart-Rate-Variability - A Noninvasive Signature of Cardiac Autonomic Function. *Critical Reviews in Biomedical Engineering* 1993; 21(3):245-311.
- (47) Camm AJ, Malik M, Bigger JT et al. Heart rate variability - Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93(5):1043-1065.
- (48) Akselrod S. Spectral-Analysis of Fluctuations in Cardiovascular Parameters - A Quantitative Tool for the Investigation of Autonomic Control. *Trends in Pharmacological Sciences* 1988; 9(1):6-9.
- (49) Portier H, Louisy F, Laude D et al. Intense endurance training on heart rate and blood pressure variability in runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2001; 33(7):1120-1125.
- (50) Achten J, Jeukendrup AE. Heart rate monitoring - Applications and limitations. *Sports Medicine* 2003; 33(7):517-538.
- (51) Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC et al. Rr Variability in Healthy, Middle-Aged Persons Compared with Patients with Chronic Coronary Heart-Disease Or Recent Acute Myocardial-Infarction. *Circulation* 1995; 91(7):1936-1943.
- (52) Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events - The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94(11):2850-2855.

- (53) La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias - Implications for clinical trials. *Circulation* 2001; 103(16):2072-2077.
- (54) Huikuri HV, Linnaluoto MK, Seppanen T et al. Circadian-Rhythm of Heart-Rate-Variability in Survivors of Cardiac-Arrest. *American Journal of Cardiology* 1992; 70(6):610-615.
- (55) Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Medicine* 2003; 33(12):889-919.
- (56) Fagard RH. Impact of different sports and training on cardiac structure and function. *Cardio Clin* 1992; 10(2):241-256.
- (57) Bunc V, Heller J, Leso J. Kinetics of heart rate responses to exercise. *J Sports Sci* 1988; 6(1):39-48.
- (58) Short KR, Sedlock DA. Excess postexercise oxygen consumption and recovery rate in trained and untrained subjects. *Journal of Applied Physiology* 1997; 83(1):153-159.
- (59) Otsuki T, Maeda S, Iemitsu M et al. Postexercise heart rate recovery accelerates in strength-trained athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2007; 39(2):365-370.
- (60) Sugawara J, Murakami H, Maeda S et al. Change in post-exercise vagal reactivation with exercise training and detraining in young men. *European Journal of Applied Physiology* 2001; 85(3-4):259-263.
- (61) Yamamoto K, Miyachi M, Saitoh T et al. Effects of endurance training on resting and post-exercise cardiac autonomic control. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2001; 33(9):1496-1502.
- (62) Borresen J, Lambert MI. Autonomic control of heart rate during and after exercise - Measurements and implications for monitoring training status. *Sports Medicine* 2008; 38(8):633-646.
- (63) Aubert AE, Beckers F, Ramaekers D. Short-term heart rate variability in young athletes. *Journal of Cardiology* 2001; 37:85-88.
- (64) Schmidt G, Morfill GE. Complexity Diagnostics in Cardiology - Fundamental Considerations. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology* 1994; 17(6):1174-1177.
- (65) Dixon EM, Kamath MV, McCartney N et al. Neural Regulation of Heart-Rate-Variability in Endurance Athletes and Sedentary Controls. *Cardiovascular Research* 1992; 26(7):713-719.
- (66) Puig J, Freitas J, Carvalho MJ et al. Spectral-Analysis of Heart-Rate-Variability in Athletes. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 1993; 33(1):44-48.

- (67) JensenUrstad K, Saltin B, Ericson M et al. Pronounced resting bradycardia in male elite runners is associated with high heart rate variability. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 1997; 7(5):274-278.
- (68) Macor F, Fagard R, Amery A. Power spectral analysis of RR interval and blood pressure short-term variability at rest and during dynamic exercise: Comparison between cyclists and controls. *International Journal of Sports Medicine* 1996; 17(3):175-181.
- (69) Shin K, Minamitani H, Onishi S et al. Autonomic differences between athletes and nonathletes: spectral analysis approach. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1997; 29(11):1482-1490.
- (70) Goldsmith RL, Bigger JT, Steinman RC et al. Comparison of 24-Hour Parasympathetic Activity in Endurance-Trained and Untrained Young Men. *Journal of the American College of Cardiology* 1992; 20(3):552-558.
- (71) Furlan R, Piazza S, Orto SD et al. Early and Late Effects of Exercise and Athletic Training on Neural Mechanisms Controlling Heart-Rate. *Cardiovascular Research* 1993; 27(3):482-488.
- (72) Janssen MJA, Debie J, Swenne CA et al. Supine and Standing Sympathovagal Balance in Athletes and Controls. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 1993; 67(2):164-167.
- (73) Stein R, Medeiros CM, Rosito GA et al. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39(6):1033-1038.
- (74) Stein R, Moraes RS, Cavalcanti AV et al. Atrial automaticity and atrioventricular conduction in athletes: contribution of autonomic regulation. *European Journal of Applied Physiology* 2000; 82(1-2):155-+.
- (75) Smith ML, Hudson DL, Graitzer HM et al. Exercise Training Bradycardia - the Role of Autonomic Balance. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1989; 21(1):40-44.
- (76) Bonaduce D, Petretta M, Cavallaro V et al. Intensive training and cardiac autonomic control in high level athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1998; 30(5):691-696.
- (77) Strano S, Lino S, Calcagnini G et al. Respiratory sinus arrhythmia and cardiovascular neural regulation in athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1998; 30(2):215-219.
- (78) Aubert AE, Ramaekers D, Collier B. Comparison of the effect of different types of exercise on short-term heart rate variability. *Med Biol Eng Comput* 1999; 37:568-569.

- (79) Tonkins WP. Analysis of the relationship between exercise capacity and heart rate variability in trained and untrained individuals. Eugene (OR): University of Oregon ed. Microform Publications, 1999
- (80) Verlinde D, Beckers F, Ramaekers D et al. Wavelet decomposition analysis of heart rate variability in aerobic athletes. *Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical* 2001; 90(1-2):138-141.
- (81) Malfatto G, Facchini M, Bragato R et al. Short and long term effects of exercise training on the tonic autonomic modulation of heart rate variability after myocardial infarction. *European Heart Journal* 1996; 17(4):532-538.
- (82) Malfatto G, Facchini M, Sala L et al. Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1998; 81(7):834-840.
- (83) Meyer M, Marconi C, Ferretti G et al. Heart rate variability in the human transplanted heart: Nonlinear dynamics and QT vs RR-QT alterations during exercise suggest a return of neurocardiac regulation in long-term recovery. *Integrative Physiological and Behavioral Science* 1996; 31(4):289-305.
- (84) Melanson EL, Freedson PS. The effect of endurance training on resting heart rate variability in sedentary adult males. *European Journal of Applied Physiology* 2001; 85(5):442-449.
- (85) Boutcher SH, Stein P. Association Between Heart-Rate-Variability and Training Response in Sedentary Middle-Aged Men. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 1995; 70(1):75-80.
- (86) Perini R, Fisher N, Veicsteinas A et al. Aerobic training and cardiovascular responses at rest and during exercise in older men and women. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2002; 34(4):700-708.
- (87) Schuit AJ, van Amelsvoort LGPM, Verheij TC et al. Exercise training and heart rate variability in older people. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1999; 31(6):816-821.
- (88) Loimaala A, Huikuri H, Oja P et al. Controlled 5-mo aerobic training improves heart rate but not heart rate variability or baroreflex sensitivity. *Journal of Applied Physiology* 2000; 89(5):1825-1829.
- (89) Buchheit M, Simon C, Charloux A et al. Heart rate variability and intensity of habitual physical activity in middle-aged persons. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2005; 37(9):1530-1534.
- (90) Ramaekers D, Ector H, Aubert AE et al. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers - Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *European Heart Journal* 1998; 19(9):1334-1341.

- (91) Davy KP, Willis WL, Seals DR. Influence of exercise training on heart rate variability in post-menopausal women with elevated arterial blood pressure. *Clinical Physiology* 1997; 17(1):31-40.
- (92) Carter JB, Banister EW, Blaber AP. The effect of age and gender on heart rate variability after endurance training. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2003; 35(8):1333-1340.
- (93) Sato N, Miyake S, Akatsu JI et al. Power Spectral-Analysis of Heart-Rate-Variability in Healthy-Young Women During the Normal Menstrual-Cycle. *Psychosomatic Medicine* 1995; 57(4):331-335.
- (94) Saeki Y, Atogami F, Takahashi K et al. Reflex control of autonomic function induced by posture change during the menstrual cycle. *Journal of the Autonomic Nervous System* 1997; 66(1-2):69-74.
- (95) Yildirim A, Kabakci G, Yarali H et al. Effects of hormone replacement therapy on heart rate variability in postmenopausal women. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2001; 6(4):280-284.
- (96) Pigozzi F, Alabiso A, Parisi A et al. Effects of aerobic exercise training on 24 hr profile of heart rate variability in female athletes. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 2001; 41(1):101-107.
- (97) Hedelin R, Wiklund U, Bjerle P et al. Pre- and post-season heart rate variability in adolescent cross-country skiers. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2000; 10(5):298-303.
- (98) Menard D, Stanish WD. The Aging Athlete. *American Journal of Sports Medicine* 1989; 17(2):187-196.
- (99) Yataco AR, Fleisher LA, Katzell LI. Heart rate variability and cardiovascular fitness in senior athletes. *American Journal of Cardiology* 1997; 80(10):1389-&.
- (100) Jensen-Urstad K, Bouvier F, Saltin B et al. High prevalence of arrhythmias in elderly male athletes with a lifelong history of regular strenuous exercise. *Heart* 1998; 79(2):161-164.
- (101) Fry AC, Kraemer WJ. Resistance exercise overtraining and overreaching - Neuroendocrine responses. *Sports Medicine* 1997; 23(2):106-129.
- (102) Brooks GA, Fahey TD, White TP. *Exercise physiology: human bioenergetics and its applications*. 2nd ed. Mountain View CA.: 1995
- (103) Kuipers H, Keizer HA. Overtraining in Elite Athletes - Review and Directions for the Future. *Sports Medicine* 1988; 6(2):79-92.

- (104) Fry RW, Morton AR, Keast D. Overtraining in Athletes - An Update. *Sports Medicine* 1991; 12(1):32-65.
- (105) Lehmann M, Foster C, Keul J. Overtraining in Endurance Athletes - A Brief Review. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1993; 25(7):854-862.
- (106) Angeli A, Minetto M, Dovio A et al. The overtraining syndrome in athletes: A stress-related disorder. *Journal of Endocrinological Investigation* 2004; 27(6):603-612.
- (107) Beard J, Tobin B. Iron status and exercise. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 72(2):594S-597S.
- (108) Wilkinson JG, Martin DT, Adams AA et al. Iron status in cyclists during high-intensity interval training and recovery. *International Journal of Sports Medicine* 2002; 23(8):544-548.
- (109) Smith DJ, Roberts D. Effects of High-Volume And/Or Intense Exercise on Selected Blood-Chemistry Parameters. *Clinical Biochemistry* 1994; 27(6):435-440.
- (110) Dickson DN, Wilkinson RL, Noakes TD. Effects of Ultra-Marathon Training and Racing on Hematologic Parameters and Serum Ferritin-Levels in Well-Trained Athletes. *International Journal of Sports Medicine* 1982; 3(2):111-117.
- (111) Balaban EP, Snell P, Straygundersen J et al. The Effect of Running on Serum and Red Cell Ferritin - A Longitudinal Comparison. *International Journal of Sports Medicine* 1995; 16(5):278-282.
- (112) Bourque SP, Pate RR, Branch JD. Twelve weeks of endurance exercise training does not affect iron status measures in women. *Journal of the American Dietetic Association* 1997; 97(10):1116-1121.
- (113) Hedelin R, Kentta G, Wiklund U et al. Short-term overtraining: effects on performance, circulatory responses, and heart rate variability. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2000; 32(8):1480-1484.
- (114) Budgett R. Fatigue and underperformance in athletes: the overtraining syndrome. *British Journal of Sports Medicine* 1998; 32(2):107-110.
- (115) Meeusen R, Piacentini MF, Busschaert B et al. Hormonal responses in athletes: the use of a two bout exercise protocol to detect subtle differences in (over)training status. *European Journal of Applied Physiology* 2004; 91(2-3):140-146.
- (116) Urhausen A, Gabriel H, Kindermann W. Blood Hormones As Markers of Training Stress and Overtraining. *Sports Medicine* 1995; 20(4):251-276.
- (117) Greiwe JS, Hickner RC, Hansen PA et al. Effects of endurance exercise training on muscle glycogen accumulation in humans. *Journal of Applied Physiology* 1999; 87(1):222-226.

- (118) Schmitt B, Fluck M, Decombaz J et al. Transcriptional adaptations of lipid metabolism in tibialis anterior muscle of endurance-trained athletes. *Physiological Genomics* 2003; 15(2):148-157.
- (119) Hawley JA. Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2002; 29(3):218-222.
- (120) Horowitz JF, Klein S. Lipid metabolism during endurance exercise. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 72(2):558S-563S.
- (121) Bergman BC, Butterfield GE, Wolfel EE et al. Evaluation of exercise and training on muscle lipid metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 1999; 276(1):E106-E117.
- (122) van Loon LJC, Koopman R, Stegen JHCH et al. Intramyocellular lipids form an important substrate source during moderate intensity exercise in endurance-trained males in a fasted state. *Journal of Physiology-London* 2003; 553(2):611-625.
- (123) Friedlander AL, Casazza GA, Horning MA et al. Endurance training increases fatty acid turnover, but not fat oxidation, in young men. *Journal of Applied Physiology* 1999; 86(6):2097-2105.
- (124) Jacobs I. Blood Lactate - Implications for Training and Sports Performance. *Sports Medicine* 1986; 3(1):10-25.
- (125) Pyne DB, Lee H, Swanwick KM. Monitoring the lactate threshold in world-ranked swimmers. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2001; 33(2):291-297.
- (126) Kuipers H. Training and overtraining: an introduction. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1998; 30(7):1137-1139.
- (127) Gastmann UAL, Lehmann MJ. Overtraining and the BCAA hypothesis. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1998; 30(7):1173-1178.
- (128) Lehmann M, Foster C, Dickhuth HH et al. Autonomic imbalance hypothesis and overtraining syndrome. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1998; 30(7):1140-1145.
- (129) Israel S. Problems of overtraining from an internal medical and performance physiological standpoint. *Med Sport (Berl)* 1976; 16:1-12.
- (130) Hedelin R, Wiklund U, Bjerle P et al. Cardiac autonomic imbalance in an overtrained athlete. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2000; 32(9):1531-1533.
- (131) Uusitalo ALT, Uusitalo AJ, Rusko HK. Heart rate and blood pressure variability during heavy training and overtraining in the female athlete. *International Journal of Sports Medicine* 2000; 21(1):45-53.

- (132) Pichot V, Roche F, Gaspoz JM et al. Relation between heart rate variability and training load in middle-distance runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2000; 32(10):1729-1736.
- (133) Uusitalo ALT, Uusitalo AJ, Rusko HK. Endurance training, overtraining and baroreflex sensitivity in female athletes. *Clinical Physiology* 1998; 18(6):510-520.
- (134) Carré F. Aspects génétiques du coeur d'athlète. *Arch Mal Coeur* 2003; 96:1121-1126.
- (135) Carré F. La surveillance cardiologique du sportif. Paris: Masson, 1988; 90 pp.
- (136) Zehender M, Meinertz T, Keul J et al. ECG variants and cardiac arrhythmias in athletes: clinical relevance and prognostic importance. *Am Heart J* 1990; 119(6):1378-1391.
- (137) Bjornstad H, Smith G, Storstein L et al. Electrocardiographic and echocardiographic findings in top athletes, athletic students and sedentary controls. *Cardiology* 1993; 82(1):66-74.
- (138) Brion R., Amoretti R. Electrocardiogramme du sportif. Paris: Masson, 2000: 33-42.
- (139) Amoretti R., Brion R. Enregistrement continu de l'ECG. Paris: Masson, 2000: 66-77.
- (140) Zehender M, Meinertz T, Keul J et al. Ecg Variants and Cardiac-Arrhythmias in Athletes - Clinical Relevance and Prognostic Importance. *American Heart Journal* 1990; 119(6):1378-1391.
- (141) Bjornstad H, Smith G, Storstein L et al. Electrocardiographic and Echocardiographic Findings in Top Athletes, Athletic Students and Sedentary Controls. *Cardiology* 1993; 82(1):66-74.
- (142) Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F et al. Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation* 2000; 102(3):278-284.
- (143) Brion R., Amoretti R. Electrocardiogramme du sportif. Paris: Masson, 2000; 33-42.
- (144) Lips DJ, DeWindt LJ, van Kraaij DJW et al. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *European Heart Journal* 2003; 24(10):883-896.
- (145) Laughlin MH, McAllister RM, Jasperse JL et al. Endothelium-mediated control of the coronary circulation - Exercise training-induced vascular adaptations. *Sports Medicine* 1996; 22(4):228-250.
- (146) Estes NAM, Link MS, Cannom D et al. Report of the NASPE policy conference on arrhythmias and the athlete. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2001; 12(10):1208-1219.
- (147) Morganroth J, Maron BJ, Henry WL et al. Comparative Left-Ventricular Dimensions in Trained Athletes. *Annals of Internal Medicine* 1975; 82(4):521-524.

- (148) Morganroth J, Maron BJ. The athlete's heart syndrome: a new perspective. *Ann NY Acad Sci* 1977; 301(1):931-941.
- (149) Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A et al. The athlete's heart - A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation* 2000; 101(3):336-344.
- (150) Ekblom B, HERMANSE.L. Cardiac Output in Athletes. *Journal of Applied Physiology* 1968; 25(5):619-&.
- (151) Macdougall JD, Mckelvie RS, Moroz DE et al. Factors Affecting Blood-Pressure During Heavy Weight Lifting and Static Contractions. *Journal of Applied Physiology* 1992; 73(4):1590-1597.
- (152) Macdougall JD, Tuxen D, Sale DG et al. Arterial Blood-Pressure Response to Heavy Resistance Exercise. *Journal of Applied Physiology* 1985; 58(3):785-790.
- (153) Perezgonzalez JF. Factors Determining the Blood-Pressure Responses to Isometric-Exercise. *Circulation Research* 1981; 48(6):76-86.
- (154) Vitcenda M, Hanson P, Folts J et al. Impairment of Left-Ventricular Function During Maximal Isometric Dead Lifting. *Journal of Applied Physiology* 1990; 69(6):2062-2066.
- (155) Mitchell JH, Haskell WL, Raven PB. Classification of Sports. *Journal of the American College of Cardiology* 1994; 24(4):864-866.
- (156) Clifford PS, Hanel B, Secher NH. Arterial Blood-Pressure Response to Rowing. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1994; 26(6):715-719.
- (157) Spirito P, Pelliccia A, Proschan MA et al. Morphology of the Athletes Heart Assessed by Echocardiography in 947 Elite Athletes Representing 27 Sports. *American Journal of Cardiology* 1994; 74(8):802-806.
- (158) Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A et al. The Upper Limit of Physiological Cardiac-Hypertrophy in Highly Trained Elite Athletes. *New England Journal of Medicine* 1991; 324(5):295-301.
- (159) Maron BJ. Structural Features of the Athlete Heart As Defined by Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 1986; 7(1):190-203.
- (160) Biffi A, Maron BJ, Di Giacinto B et al. Relation between training-induced left ventricular hypertrophy and risk for ventricular tachyarrhythmias in elite athletes. *American Journal of Cardiology* 2008; 101(12):1792-1795.
- (161) Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F et al. Athlete's heart in women - Echocardiographic characterization of highly trained elite female athletes. *Jama-Journal of the American Medical Association* 1996; 276(3):211-215.

- (162) Pelliccia A, Culasso F, DiPaolo FM et al. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130(1):23-31.
- (163) Sharma S, Whyte G, McKenna WJ. Sudden death from cardiovascular disease in young athletes: fact or fiction? *British Journal of Sports Medicine* 1997; 31(4):269-276.
- (164) Whyte GP, George K, Sharma S et al. The upper limit of physiological cardiac hypertrophy in elite male and female athletes: the British experience. *European Journal of Applied Physiology* 2004; 92(4-5):592-597.
- (165) Urhausen A, Kindermann W. Sports-specific adaptations and differentiation of the athlete's heart. *Sports Medicine* 1999; 28(4):237-244.
- (166) Longhurst JC, Kelly AR, Gonyea WJ et al. Echocardiographic Left-Ventricular Masses in Distance Runners and Weight Lifters. *Journal of Applied Physiology* 1980; 48(1):154-162.
- (167) Urhausen A, Kindermann W. One-Dimensional and Two-Dimensional Echocardiography in Body Builders and Endurance-Trained Subjects. *International Journal of Sports Medicine* 1989; 10(2):139-144.
- (168) Child JS, Barnard RJ, Taw RL. Cardiac-Hypertrophy and Function in Master Endurance Runners and Sprinters. *Journal of Applied Physiology* 1984; 57(1):176-181.
- (169) Wernstedt P, Sjostedt C, Ekman I et al. Adaptation of cardiac morphology and function to endurance and strength training - A comparative study using MR imaging and echocardiography in males and females. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2002; 12(1):17-25.
- (170) Colan SD, Sanders SP, Macpherson D et al. Left-Ventricular Diastolic Function in Elite Athletes with Physiologic Cardiac-Hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology* 1985; 6(3):545-549.
- (171) Roy A, Doyon M, Dumesnil JG et al. Endurance Vs Strength Training - Comparison of Cardiac Structures Using Normal Predicted Values. *Journal of Applied Physiology* 1988; 64(6):2552-2557.
- (172) Fisman EZ, Pelliccia A, Motro M et al. Effect of intensive resistance training on isotonic exercise Doppler indexes of left ventricular systolic function. *American Journal of Cardiology* 2002; 89(7):887-+.
- (173) Whyte GP, George K, Nevill A et al. Left ventricular morphology and function in female athletes: A meta-analysis. *International Journal of Sports Medicine* 2004; 25(5):380-383.
- (174) Shapiro LM. Physiological Left-Ventricular Hypertrophy. *British Heart Journal* 1984; 52(2):130-135.

- (175) Yeater R, Reed C, Ullrich I et al. Resistance trained athletes using or not using anabolic steroids compared to runners: Effects on cardiorespiratory variables, body composition, and plasma lipids. *British Journal of Sports Medicine* 1996; 30(1):11-14.
- (176) Fagard R. Athlete's heart. *Heart* 2003; 89(12):1455-1461.
- (177) Friedman BJ, Waters J, Kwan OL et al. Comparison of Magnetic-Resonance Imaging and Echocardiography in Determination of Cardiac Dimensions in Normal Subjects. *Journal of the American College of Cardiology* 1985; 5(6):1369-1376.
- (178) Heatlie GJ, Pointon K. Cardiac magnetic resonance imaging. *Postgraduate Medical Journal* 2004; 80(939):19-22.
- (179) De Castro S, Pelliccia A, Caselli S et al. Remodelling of the left ventricle in athlete's heart: a three dimensional echocardiographic and magnetic resonance imaging study. *Heart* 2006; 92(7):975-976.
- (180) Jenkins C, Bricknell K, Chan J et al. Comparison of two- and three-dimensional echocardiography with sequential magnetic resonance imaging for evaluating left ventricular volume and ejection fraction over time in patients with healed myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 2007; 99(3):300-306.
- (181) Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L et al. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44(4):878-886.
- (182) Milliken MC, Straygundersen J, Peshock RM et al. Left-Ventricular Mass As Determined by Magnetic-Resonance Imaging in Male Endurance Athletes. *American Journal of Cardiology* 1988; 62(4):301-305.
- (183) Rileyhagan M, Peshock RM, Straygundersen J et al. Left-Ventricular Dimensions and Mass Using Magnetic-Resonance-Imaging in Female Endurance Athletes. *American Journal of Cardiology* 1992; 69(12):1067-1074.
- (184) Sharma S, Maron BJ, Whyte G et al. Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in elite junior athletes: Relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40(8):1431-1436.
- (185) Fagard RH. Athlete's heart: A meta-analysis of the echocardiographic experience. *International Journal of Sports Medicine* 1996; 17:S140-S144.
- (186) Sharma S. Athlete's heart - effect of age, sex, ethnicity and sporting discipline. *Experimental Physiology* 2003; 88(5):665-669.

- (187) Pelliccia A. Determinants of morphologic cardiac adaptation in elite athletes: The role of athletic training and constitutional factors. *International Journal of Sports Medicine* 1996; 17:S157-S163.
- (188) Haykowsky MJ, Dressendorfer R, Taylor D et al. Resistance training and cardiac hypertrophy - Unravelling the training effect. *Sports Medicine* 2002; 32(13):837-849.
- (189) Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H et al. Human gene for physical performance. *Nature* 1998; 393(6682):221-222.
- (190) Diet F, Graf C, Mahnke N et al. ACE and angiotensinogen gene genotypes and left ventricular mass in athletes. *European Journal of Clinical Investigation* 2001; 31(10):836-842.
- (191) Karila TAM, Karjalainen JE, Mantysaari MJ et al. Anabolic androgenic steroids produce dose-dependent increase in left ventricular mass in power athletes, and this effect is potentiated by concomitant use of growth hormone. *International Journal of Sports Medicine* 2003; 24(5):337-343.
- (192) Abergel E, Chatellier G, Hagege AA et al. Serial left ventricular adaptations in world-class professional cyclists - Implications for disease screening and follow-up. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44(1):144-149.
- (193) Basavarajaiah S, Boraita A, Whyte G et al. Ethnic differences in left ventricular remodeling in highly-trained athletes - Relevance to differentiating physiologic left ventricular hypertrophy from hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51(23):2256-2262.
- (194) Magalski A, Maron BJ, Main ML et al. Relation of race to electrocardiographic patterns in elite American football players. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51(23):2250-2255.
- (195) Baggish AL, Weiner RB, Yared K et al. Impact of Family Hypertension History on Exercise-Induced Cardiac Remodeling. *American Journal of Cardiology* 2009; 104(1):101-106.
- (196) George KP, Batterham AM, Jones B. The impact of scalar variable and process on athlete-control comparisons of cardiac dimensions. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1998; 30(6):824-830.
- (197) Batterham AM, George KP, Whyte G et al. Scaling cardiac structural data by body dimensions: A review of theory, practice, and problems. *International Journal of Sports Medicine* 1999; 20(8):495-502.
- (198) Rowland T., Roti M. Influence of sex on the "Athlete's Heart" in trained cyclists. *Journal of Science and Medicine in Sport* 2010; 13(5):475-478.

- (199) Naylor LH, George K, O'Driscoll G et al. The athlete's heart - A contemporary appraisal of the 'Morganroth hypothesis'. *Sports Medicine* 2008; 38(1):69-90.
- (200) Mumford M, Prakash R. Electrocardiographic and Echocardiographic Characteristics of Long-Distance Runners - Comparison of Left-Ventricular Function with Age-Matched and Sex-Matched Controls. *American Journal of Sports Medicine* 1981; 9(1):23-28.
- (201) George KP, Wolfe LA, Burggraf GW. The Athletic Heart Syndrome - A Critical-Review. *Sports Medicine* 1991; 11(5):300-330.
- (202) Morales MC, Gleim GW, Marino ND et al. The Role of Gender in Echocardiographically Determined Left-Ventricular Mass in Equally Trained Populations of Runners. *American Heart Journal* 1992; 124(4):1104-1106.
- (203) George KP, Wolfe LA, Burggraf GW et al. Electrocardiographic and Echocardiographic Characteristics of Female Athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1995; 27(10):1362-1370.
- (204) van Eickels M, Grohe C, Cleutjens JPM et al. 17 beta-estradiol attenuates the development of pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 2001; 104(12):1419-1423.
- (205) Pelzer T, Shamim A, Wolfges S et al. Modulation of cardiac hypertrophy by estrogens. *Hypertension and the Heart* 1997; 432:83-89.
- (206) Babiker FA, De Windt LJ, van Eickels M et al. Estrogenic hormone action in the heart: regulatory network and function. *Cardiovascular Research* 2002; 53(3):709-719.
- (207) Schaible TF, Malhotra A, Ciambone G et al. The Effects of Gonadectomy on Left-Ventricular Function and Cardiac Contractile Proteins in Male and Female Rats. *Circulation Research* 1984; 54(1):38-49.
- (208) Convertino VA. Blood volume: its adaptation to endurance training. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1991; 23:1338-1348.
- (209) Perrault H, Turcotte RA. Exercise-Induced Cardiac-Hypertrophy - Fact Or Fallacy. *Sports Medicine* 1994; 17(5):288-308.
- (210) Ehsani AA, Spina RJ. Loss of cardiovascular adaptations after physical inactivity. *Cardio Clin* 1997; 15:431-438.
- (211) Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R et al. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation* 2002; 105(8):944-949.
- (212) Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic Measurements in Normal Subjects from Infancy to Old-Age. *Circulation* 1980; 62(5):1054-1061.

- (213) Lauer MS, Larson MG, Levy D. Gender-Specific Reference M-Mode Values in Adults - Population-Derived Values with Consideration of the Impact of Height. *Journal of the American College of Cardiology* 1995; 26(4):1039-1046.
- (214) Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic Implications of Echocardiographically Determined Left-Ventricular Mass in the Framingham-Heart-Study. *New England Journal of Medicine* 1990; 322(22):1561-1566.
- (215) Rost R, Hollmann W. Athletes Heart - A Review of Its Historical Assessment and New Aspects. *International Journal of Sports Medicine* 1983; 4(3):147-165.
- (216) Scharhag J, Schneider G, Urhausen A et al. Athlete's heart - Right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40(10):1856-1863.
- (217) Pelliccia A, Di Paolo FM, Maron BJ. The athlete's heart: remodeling, electrocardiogram and preparticipation screening. *Cardiol Rev* 2002; 10:85-90.
- (218) Erol MK, Karakelleoglu S. Assessment of right heart function in the athlete's heart. *Heart and Vessels* 2002; 16(5):175-180.
- (219) Urhausen A, Kindermann W. Echocardiographic evidence of concentric left ventricular enlargement in female weight lifters. *European Journal of Applied Physiology* 1999; 80(2):169-170.
- (220) Obert P, Mandigouts S, Nottin S et al. Cardiovascular responses to endurance training in children: effect of gender. *European Journal of Clinical Investigation* 2003; 33(3):199-208.
- (221) Nottin S, Nguyen LD, Terbah M. Long-term endurance training does not prevent the age-related decrease in left ventricular relaxation properties. *Acta Physiol Scand* 2004; 181:209-215.
- (222) Somauroo JD, Pyatt JR, Jackson M et al. An echocardiographic assessment of cardiac morphology and common ECG findings in teenage professional soccer players: reference ranges for use in screening. *Heart* 2001; 85(6):649-654.
- (223) Maingourd Y, Libert JP, Bach V et al. Aerobic Capacity of Competitive Ice Hockey Players 10-15 Years Old. *Japanese Journal of Physiology* 1994; 44(3):255-270.
- (224) Vollmerlarsen A, Vollmerlarsen B, Kelbaek H et al. The Veteran Athlete - An Echocardiographic Comparison of Veteran Cyclists, Former Cyclists and Non-Athletic Subjects. *Acta Physiologica Scandinavica* 1989; 135(3):393-398.
- (225) Shimizu G, Hirota Y, Kita Y et al. Left-Ventricular Midwall Mechanics in Systemic Arterial-Hypertension - Myocardial-Function Is Depressed in Pressure-Overload Hypertrophy. *Circulation* 1991; 83(5):1676-1684.

- (226) Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK et al. Assessment of Diastolic Function of the Heart - Background and Current Applications of Doppler Echocardiography .1. Physiologic and Pathophysiologic Features. *Mayo Clinic Proceedings* 1989; 64(1):71-81.
- (227) Smith VE, White WB, Karimeddini MK. Echocardiographic Assessment of Left-Ventricular Diastolic Performance in Hypertensive Subjects - Correlation with Changes in Left-Ventricular Mass. *Hypertension* 1987; 9(2):81-84.
- (228) Fouad FM, Slominski JM, Tarazi RC. Left-Ventricular Diastolic Function in Hypertension - Relation to Left-Ventricular Mass and Systolic Function. *Journal of the American College of Cardiology* 1984; 3(6):1500-1506.
- (229) Massie BM. Myocardial Hypertrophy and Cardiac-Failure - A Complex Interrelationship. *American Journal of Medicine* 1983; 75(3A):67-74.
- (230) Neimann J. Sudden death in athletes. *Ann Cardiol Angeiol* 1985; 34(145).
- (231) Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ et al. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism - Endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2007; 115(12):1643-1655.
- (232) Maron BJ, Shirani J, Poliac LC et al. Sudden death in young competitive athletes - Clinical, demographic, and pathological profiles. *Jama-Journal of the American Medical Association* 1996; 276(3):199-204.
- (233) Maron BJ, Gardin JM, Flack JM et al. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in A General-Population of Young-Adults - Echocardiographic Analysis of 4111 Subjects in the Cardia Study. *Circulation* 1995; 92(4):785-789.
- (234) Maron BJ, Mckenna WJ, Danielson GK et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy - A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal* 2003; 24(21):1965-1991.
- (235) Richard P, Charron P, Carrier L et al. Hypertrophic cardiomyopathy - Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; 107(17):2227-2232.
- (236) Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO et al. Hypertrophic Cardiomyopathy - Interrelations of Clinical Manifestations, Pathophysiology, and Therapy .2. *New England Journal of Medicine* 1987; 316(14):844-852.

- (237) Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO et al. Hypertrophic Cardiomyopathy - Interrelations of Clinical Manifestations, Pathophysiology, and Therapy .1. *New England Journal of Medicine* 1987; 316(13):780-789.
- (238) Maron BJ, Spirito P, McKenna WJ et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy - Reply. *New England Journal of Medicine* 1997; 337(5):349-350.
- (239) Maron BJ, Isner JM, McKenna WJ. 26th Bethesda Conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(4):880-885.
- (240) Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac Disease in Young Trained Athletes - Insights Into Methods for Distinguishing Athletes Heart from Structural Heart-Disease, with Particular Emphasis on Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 91(5):1596-1601.
- (241) Charron P, Dubourg O, Desnos M et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in genotyped children. *European Heart Journal* 1998; 19(9):1377-1382.
- (242) Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46(4):690-696.
- (243) Pelliccia A, Zipes DP, Maron BJ. Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus Recommendations revisited a comparison of U.S. and European criteria for eligibility and disqualification of competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1321-1375.
- (244) Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease - A consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005; 26(14):1422-1445.
- (245) Biffi A, Maron BJ, Verdile L et al. Impact of physical deconditioning on ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44(5):1053-1058.
- (246) Sharma S, Elliott P, Whyte G et al. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology* 2000; 86(2):162-168.
- (247) Bekaert I, Pannier JL, Vandeweghe C et al. Non-Invasive Evaluation of Cardiac-Function in Professional Cyclists. *British Heart Journal* 1981; 45(2):213-218.

- (248) Thiene G, Nava A, Corrado D et al. Right Ventricular Cardiomyopathy and Sudden-Death in Young-People. *New England Journal of Medicine* 1988; 318(3):129-133.
- (249) Maron BJ, Isner JM, Mckenna WJ. 26th Bethesda Conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. 880-885.
- (250) Rapp AH, Hillis LD. Clinical consequences of anomalous coronary arteries. *Coronary Artery Disease* 2001; 12(8):617-620.
- (251) Graham Jr TP, Bricker JT, James FW et al. 26th Bethesda Conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. task force 1: congenital heart disease. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1994; 26(suppl 10):246-253.
- (252) Thompson PD, Klocke FJ, Levine BD et al. 26th Bethesda Conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. task force 5: coronary artery disease. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1994; 26(suppl10):271-275.
- (253) Maron BJ, Araujo CGS, Thompson PD et al. Recommendations for preparticipation screening and the assessment of cardiovascular disease in masters athletes - An advisory for healthcare professionals from the working groups of the world heart federation, the international federation of sports medicine, and the American heart association committee on exercise, cardiac rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2001; 103(2):327-334.
- (254) Burke AP, Farb A, Malcom GT et al. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *Jama-Journal of the American Medical Association* 1999; 281(10):921-926.
- (255) Black A, Black MM, Gensini G. Exertion and Acute Coronary-Artery Injury. *Angiology* 1975; 26(11):759-783.
- (256) Gordon JB, Ganz P, Nabel EG et al. Atherosclerosis Influences the Vasomotor Response of Epicardial Coronary-Arteries to Exercise. *Journal of Clinical Investigation* 1989; 83(6):1946-1952.
- (257) Kestin AS, Ellis PA, Barnard MR et al. Effect of Strenuous Exercise on Platelet Activation State and Reactivity. *Circulation* 1993; 88(4):1502-1511.
- (258) Li NL, Wallen H, Hjemdahl P. Evidence for prothrombotic effects of exercise and limited protection by aspirin. *Circulation* 1999; 100(13):1374-1379.
- (259) Cobb LA, Weaver WD. Exercise - A Risk for Sudden-Death in Patients with Coronary Heart-Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1986; 7(1):215-219.

- (260) Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ et al. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective - A scientific statement from the American Heart Association council on nutrition, physical activity, and metabolism - In collaboration with the American college of sports medicine. *Circulation* 2007; 115(17):2358-2368.
- (261) Sejersted OM, Sjogaard G. Dynamics and consequences of potassium shifts in skeletal muscle and heart during exercise. *Physiological Reviews* 2000; 80(4):1411-1481.
- (262) Stout M. The Marfan Syndrome: Implications for Athletes and Their Echocardiographic Assessment. *Echocardiography-A Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques* 2009; 26(9):1075-1081.
- (263) Dietz HC, Pyeritz RE. Mutations in the Human Gene for Fibrillin-1 (Fbn1) in the Marfan-Syndrome and Related Disorders. *Human Molecular Genetics* 1995; 4:1799-1809.
- (264) Gibbons GH. The Marfan Syndrome: Implications for athletes. In: Lippincott Williams and Wilkins, editor. *The athletes and heart disease*. 1999: 69-78.
- (265) Silverman DI, Burton KJ, Gray J et al. Life Expectancy in the Marfan-Syndrome. *American Journal of Cardiology* 1995; 75(2):157-160.
- (266) Maron BJ, Moller JH, Seidman CE et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases: Hypertrophic cardiomyopathy, long-QT syndrome, and Marfan syndrome - A statement for healthcare professionals from the councils on clinical cardiology, cardiovascular disease in the young, and basic science, American Heart Association. *Circulation* 1998; 98(14):1460-1471.
- (267) DePaepe A, Devereux RB, Dietz HC et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 1996; 62(4):417-426.
- (268) Marsalese DL, Moodie DS, Vacante M et al. Marfans-Syndrome - Natural-History and Long-Term Follow-Up of Cardiovascular Involvement. *Journal of the American College of Cardiology* 1989; 14(2):422-428.
- (269) Maron BJ. Sudden death in young athletes. *New England Journal of Medicine* 2003; 349(11):1064-1075.
- (270) Leitch JW, Klein GJ, Yee R et al. Prognostic Value of Electrophysiology Testing in Asymptomatic Patients with Wolff-Parkinson-White Pattern. *Circulation* 1990; 82(5):1718-1723.
- (271) Wellens HJ, Rodriguez LM, Timmermans C et al. The asymptomatic patient with the Wolff-Parkinson-White electrocardiogram. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology* 1997; 20(8):2082-2086.

- (272) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V-1 to V-3. *Circulation* 2002; 105(1):73-78.
- (273) Vasamreddy CR, Ahmed D, Gluckman TJ et al. Cardiovascular disease in athletes. *Clinics in Sports Medicine* 2004; 23(3):455-+.
- (274) Franz IW. Ergometry in the Assessment of Arterial-Hypertension. *Cardiology* 1985; 72(3):147-159.
- (275) American College Of Sports Medicine. Position Stand. Physical Activity, Physical-Fitness, and Hypertension. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1993; 25(10):R1-R10.
- (276) American College of Sports Medicine. Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Sixth Edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000; 689 p.
- (277) Whelton SP, Chin A, Xin X et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 2002; 136(7):493-503.
- (278) Macdougall JD, Tuxen D, Sale DG et al. Arterial Blood-Pressure Response to Heavy Resistance Exercise. *Journal of Applied Physiology* 1985; 58(3):785-790.
- (279) Fleck SJ, Dean LS. Resistance-Training Experience and the Pressor-Response During Resistance Exercise. *Journal of Applied Physiology* 1987; 63(1):116-120.
- (280) Becker MDC, Silva OBE, Moreira IEG et al. Arterial blood pressure in adolescents during exercise stress testing. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2007; 88(3):329-333.
- (281) Singh JP, Larson MG, Manolio TA et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension - The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 99(14):1831-1836.
- (282) Tzemos N, Lim PO, Farquharson CAJ et al. Dundee Step Test predicts vascular endothelial dysfunction in subjects with mild to moderate essential hypertension. *Circulation* 2000; 102(Suppl 2):606.
- (283) Lim PO, MacFadyen RJ, Clarkson PBM et al. Impaired exercise tolerance in hypertensive patients. *Annals of Internal Medicine* 1996; 124(1):41-55.
- (284) Palatini P. Exercise Hemodynamics in the Normotensive and the Hypertensive Subject. *Clinical Science* 1994; 87(3):275-287.
- (285) Lim PO, Shiels P, MacDonald TM. The Dundee step test: a novel exercise test suitable for the outpatient management of hypertension. *Journal of Hypertension* 1998; 16(11):1701.

- (286) Gottdiener JS, Brown J, Zoltick J et al. Left-Ventricular Hypertrophy in Men with Normal Blood-Pressure - Relation to Exaggerated Blood-Pressure Response to Exercise. *Annals of Internal Medicine* 1990; 112(3):161-166.
- (287) Lim PO, Shiels P, Anderson J et al. Dundee step test: a simple method of measuring the blood pressure response to exercise. *Journal of Human Hypertension* 1999; 13(8):521-526.
- (288) Caru B, Colombo E, Santoro F et al. Regional Flow Responses to Exercise. *Chest* 1992; 101(5):S223-S225.
- (289) Joyner MJ, Dietz NM. Nitric oxide and vasodilation in human limbs. *Journal of Applied Physiology* 1997; 83(6):1785-1796.
- (290) Taddei S, Mattei P, Viridis A et al. Effect of Potassium on Vasodilation to Acetylcholine in Essential-Hypertension. *Hypertension* 1994; 23(4):485-490.
- (291) Pohl U, Busse R. Hypoxia Stimulates Release of Endothelium-Derived Relaxant Factor. *American Journal of Physiology* 1989; 256(6):H1595-H1600.
- (292) Maeda S, Miyauchi T, Sakane M et al. Does endothelin-1 participate in the exercise-induced changes of blood flow distribution of muscles in humans? *Journal of Applied Physiology* 1997; 82(4):1107-1111.
- (293) Woodman CR, Muller JM, Laughlin MH et al. Induction of nitric oxide synthase mRNA in coronary resistance arteries isolated from exercise-trained pigs. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 1997; 42(6):H2575-H2579.
- (294) White FC, Bloor CM, McKirnan MD et al. Exercise training in swine promotes growth of arteriolar bed and capillary angiogenesis in heart. *Journal of Applied Physiology* 1998; 85(3):1160-1168.
- (295) Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Is exercise blood pressure a marker of vascular endothelial function? *Qjm-An International Journal of Medicine* 2002; 95(7):423-429.
- (296) Hambrecht R, Wolf A, Gielen S et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 2000; 342(7):454-460.
- (297) Taddei S, Galetta F, Viridis A et al. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation* 2000; 101(25):2896-2901.
- (298) Gerhard M, Roddy MA, Creager SJ et al. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension* 1996; 27(4):849-853.

- (299) Higashi Y, Oshima T, Ozono R et al. Aging and severity of hypertension attenuate endothelium-dependent renal vascular relaxation in humans. *Hypertension* 1997; 30(2):252-258.
- (300) Gavin TP, Spector DA, Wagner H et al. Nitric oxide synthase inhibition attenuates the skeletal muscle VEGF mRNA response to exercise. *Journal of Applied Physiology* 2000; 88(4):1192-1198.
- (301) Palatini P. Exercise haemodynamics: field activities versus laboratory tests. *Blood Pressure Monitoring* 1997; 2(3):133-137.
- (302) Dlin RA, Hanne N, Silverberg DS et al. Follow-Up of Normotensive Men with Exaggerated Blood-Pressure Response to Exercise. *American Heart Journal* 1983; 106(2):316-320.
- (303) Majahalme S, Turjanmaa V, Tuomisto M et al. Blood pressure responses to exercise as predictors of blood pressure level after 5 years. *American Journal of Hypertension* 1997; 10(1):106-116.
- (304) Fredrikson M. Psychophysiological Theories on Sympathetic Nervous-System Reactivity in the Development of Essential-Hypertension. *Scandinavian Journal of Psychology* 1991; 32(3):254-274.
- (305) Menkes MS, Matthews KA, Krantz DS et al. Cardiovascular Reactivity to the Cold Pressor Test As A Predictor of Hypertension. *Hypertension* 1989; 14(5):524-530.
- (306) Matthews CE, Pate RR, Jackson KL et al. Exaggerated blood pressure response to dynamic exercise and risk of future hypertension. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998; 51(1):29-35.
- (307) Manolio TA, Burke GL, Savage PJ et al. Exercise Blood-Pressure Response and 5-Year Risk of Elevated Blood-Pressure in A Cohort of Young-Adults - the Cardia Study. *American Journal of Hypertension* 1994; 7(3):234-241.
- (308) Chaney RH, Eyman RK. Blood-Pressure at Rest and During Maximal Dynamic and Isometric-Exercise As Predictors of Systemic Hypertension. *American Journal of Cardiology* 1988; 62(16):1058-1061.
- (309) Wilson MF, Sung BH, Pincomb GA et al. Exaggerated Pressure Response to Exercise in Men at Risk for Systemic Hypertension. *American Journal of Cardiology* 1990; 66(7):731-736.
- (310) Tanji JL, Champlin JJ, Wong GY et al. Blood-Pressure Recovery Curves After Submaximal Exercise - A Predictor of Hypertension at 10-Year Follow-Up. *American Journal of Hypertension* 1989; 2(3):135-138.

- (311) Criqui MH, Haskell WL, Heiss G et al. Predictors of Systolic Blood-Pressure Response to Treadmill Exercise - the Lipid-Research-Clinics-Program-Prevalence-Study. *Circulation* 1983; 68(2):225-233.
- (312) Goble MM, Schieken RM. Blood-Pressure Response to Exercise - A Marker for Future Hypertension. *American Journal of Hypertension* 1991; 4(11):S617-S620.
- (313) Société québécoise d'hypertension artérielle. *Hypertension Guide thérapeutique*. Troisième édition ed. 2007; 277 p.
- (314) Rodriguez de Roa E. The exercise test in adolescents. *Invest Clin* 1997; 38(Suppl 2):47-54.
- (315) Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ et al. Small Artery Structure in Hypertension - Dual Processes of Remodeling and Growth. *Hypertension* 1993; 21(4):391-397.
- (316) Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE et al. Abnormal Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Patients with Essential-Hypertension. *New England Journal of Medicine* 1990; 323(1):22-27.
- (317) Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM et al. Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation in Patients with Essential-Hypertension - Evidence That the Abnormality Is Not at the Muscarinic Receptor Level. *Journal of the American College of Cardiology* 1994; 23(7):1610-1616.
- (318) Panza JA, Garcia CE, Kilcoyne CM et al. Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation in Patients with Essential-Hypertension - Evidence That Nitric-Oxide Abnormality Is Not Localized to A Single Signal-Transduction Pathway. *Circulation* 1995; 91(6):1732-1738.
- (319) Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Exercise blood pressure and endothelial dysfunction in hypertension. *International Journal of Clinical Practice* 2009; 63(2):202-206.
- (320) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19):2560-2572.
- (321) Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21(11):1983-1992.
- (322) Vasan RS, Larson MG, Leip EP et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(18):1291-1297.
- (323) Lehmann M, Durr H, Merkelbach H et al. Hypertension and Sports Activities - Institutional Experience. *Clinical Cardiology* 1990; 13(3):197-208.

- (324) Gifford RW, Kirkendall W, Oconnor DT et al. Office Evaluation of Hypertension - A Statement for Health-Professionals by A Writing Group of the Council-For-High-Blood-Pressure-Research, American-Heart-Association. *Circulation* 1989; 79(3):721-731.
- (325) Hanson P, Andrea BE. *Treatment of hypertension in athletes*. Philadelphia:Saunders: 1994: 307-319.
- (326) Pickering TG. *Hypertension: definition, natural histories and consequences*.
- (327) Lauer RM, Burns TL, Clarke WR et al. Childhood Predictors of Future Blood-Pressure. *Hypertension* 1991; 18(3):74-81.
- (328) Blonde CV, Webber LS, Foster TA et al. Parental History and Cardiovascular-Disease Risk Factor Variables in Children. *Preventive Medicine* 1981; 10(1):25-37.
- (329) Manuck SB, Polefrone JM, Terrell DF et al. Absence of enhanced sympathoadrenal activity and behaviorally evoked cardiovascular reactivity among offspring of hypertensives. *American Journal of Hypertension* 1996; 9(3):248-255.
- (330) Ravogli A, Trazzi S, Villani A et al. Early 24-Hour Blood-Pressure Elevation in Normotensive Subjects with Parental Hypertension. *Hypertension* 1990; 16(5):491-497.
- (331) Goldstein IB, Shapiro D, Guthrie D. Ambulatory blood pressure and family history of hypertension in healthy men and women. *American Journal of Hypertension* 2006; 19(5):486-491.
- (332) Fuentes RM, Notkola IL, Shemeikka S et al. Familial aggregation of blood pressure: a population-based family study in eastern Finland. *Journal of Human Hypertension* 2000; 14(7):441-445.
- (333) Rebbeck TR, Turner ST, Sing CF. Probability of having hypertension: Effects of sex, history of hypertension in parents, and other risk factors. *Journal of Clinical Epidemiology* 1996; 49(7):727-734.
- (334) Parati G, Ravogli A, Giannattasio C et al. Changes in 24 Hour Blood-Pressure and in Cardiac and Vascular Structure in Normotensive Subjects with Parental Hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension Part A-Theory and Practice* 1992; 14(1-2):67-83.
- (335) Muldoon MF, Terrell DF, Bunker CH et al. Family History Studies in Hypertension Research - Review of the Literature. *American Journal of Hypertension* 1993; 6(1):76-88.
- (336) Narkiewicz K, Gatti P, Garavelli G et al. Relation Between Family History of Hypertension, Overweight and Ambulatory Blood-Pressure - the Harvest Study. *Journal of Human Hypertension* 1995; 9(7):527-533.

- (337) Giles TD. Circadian rhythm of blood pressure and the relation to cardiovascular events. *Journal of Hypertension* 2006; 24:S11-S16.
- (338) Walters JF, Skene Dj, Hampton s et al. Biological rythms, endothelial health and cardiovascular disease. *med Sci Mon* 2003; 9:RA1-RA8.
- (339) Prattichizzo FA, Galetta F. Ambulatory blood pressure pattern in elderly athletes. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1997; 24(3):243-248.
- (340) White WB. Ambulatory blood pressure monitoring: dippers compared with non-dippers. *Blood Pressure Monitoring* 2000; 5:S17-S23.
- (341) Weber MA, Drayer JIM, Nakamura DK et al. The Circadian Blood-Pressure Pattern in Ambulatory Normal Subjects. *American Journal of Cardiology* 1984; 54(1):115-119.
- (342) Cuspidi C, Michev I, Meani S et al. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2003; 17(4):245-251.
- (343) Toprak A, Koc M, Tezcan H et al. Night-time blood pressure load is associated with higher left ventricular mass index in renal transplant recipients. *Journal of Human Hypertension* 2003; 17(4):239-244.
- (344) Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Abnormal blood pressure circadian rhythm: A target organ damage? *International Journal of Cardiology* 2006; 107(3):343-349.
- (345) Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M et al. Circadian variation of blood pressure and endothelial function in patients with essential hypertension: A comparison of dippers and non-dippers. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40(11):2039-2043.
- (346) Lunet N, Barros H. Gender differences in the treatment of hypertension: a community based study in Porto. *Rev Port Cardiol* 2002; 21:7-19.
- (347) Driziene Z, Jakutiene E, Stakisaitis D et al. Characteristics of gender-related circadian arterial blood pressure in healthy adolescents. *Medicina-Lithuania* 2008; 44(10):768-774.
- (348) Wang C, Chiari PC, Weihrauch D et al. Gender-specificity of delayed preconditioning by isoflurane in rabbits: Potential role of endothelial nitric oxide synthase. *Anesthesia and Analgesia* 2006; 103(2):274-280.
- (349) Ellis JA, Wong ZY, Stebbing M et al. Sex, genes and blood pressure. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2001; 28(12):1053-1055.
- (350) Ellis JA, Infantino T, Harrap SB. Sex-dependent association of blood pressure with oestrogen receptor genes ER alpha and ER beta. *Journal of Hypertension* 2004; 22(6):1127-1131.

- (351) Jones RD, Nettleship JE, Kapoor D et al. Testosterone and atherosclerosis in aging men: purported association and clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5:141-154.
- (352) Dunajska K, Milewicz A, Szymczak J et al. Evaluation of sex hormone levels and some metabolic factors in men with coronary atherosclerosis. *Aging Male* 2004; 7:197-204.
- (353) Ankaberg-Lindgren C, Norjavaara E. Changes of diurnal rhythm and levels of total and free testosterone secretion stage to puberty in boys: testis size of 3 ml is a transition stage to puberty. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:747-757.
- (354) Mitamura R, Yano K, Suzuki N et al. Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, and estradiol secretion before the onset of female puberty in short children. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85(3):1074-1080.
- (355) Stirone C, Boroujerdi A, Duckles SP et al. Estrogen receptor activation of phosphoinositide-3 kinase, Akt, and nitric oxide signaling in cerebral blood vessels: Rapid and long-term effects. *Molecular Pharmacology* 2005; 67(1):105-113.
- (356) Stirone C, Chu Y, Sunday L et al. 17 beta-Estradiol increases endothelial nitric oxide synthase mRNA copy number in cerebral blood vessels: quantification by real-time polymerase chain reaction. *European Journal of Pharmacology* 2003; 478(1):35-38.
- (357) Garcia MP, Gimenez J, Serna M et al. Effect of estrogen and angiotensin-converting enzyme inhibitor on vascular remodeling in ovariectomized spontaneously hypertensive rats. *Menopause-the Journal of the North American Menopause Society* 2006; 13(3):397-403.
- (358) Egami R, Tanaka Y, Nozaki M et al. Chronic treatment with 17 beta-estradiol increases susceptibility of smooth muscle cells to nitric oxide. *European Journal of Pharmacology* 2005; 520(1-3):142-149.
- (359) Williams MRI, Westerman RA, Kingwell BA et al. Variations in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(11):5389-5395.
- (360) Taguchi M, Alfer J, Chwalisz K et al. Endothelial nitric oxide synthase is differently expressed in human endometrial vessels during the menstrual cycle. *Molecular Human Reproduction* 2000; 6(2):185-190.
- (361) Chen W, Srinivasan SR, Li SX et al. Gender-specific influence of NO synthase gene on blood pressure since childhood - The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2004; 44(5):668-673.
- (362) Bode-Boger SM, Boger RH, Kielstein JT et al. Role of endogenous nitric oxide in circadian blood pressure regulation in healthy humans and in patients with hypertension or atherosclerosis. *Journal of Investigative Medicine* 2000; 48(2):125-132.

- (363) Rosano GMC, Panina G. Oestrogens and the heart. *Therapie* 1999; 54(3):381-385.
- (364) Rupnow HL, Phernetton TM, Modrick ML et al. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries: Estrogen and progesterone effects on cPLA2, COX-1, and PGIS protein expression. *Biology of Reproduction* 2001; 64:323-324.
- (365) Cagnacci A, Rovati L, Zanni A et al. Physiological doses of estradiol decrease nocturnal blood pressure in normotensive postmenopausal women. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 1999; 276(4):H1355-H1360.
- (366) Baumgart P. Circadian-Rhythm of Blood-Pressure - Internal and External Time Triggers. *Chronobiology International* 1991; 8(6):444-450.
- (367) Yamasaki F, Schwartz JE, Gerber LM et al. Impact of shift work and race/ethnicity on the diurnal rhythm of blood pressure and catecholamines. *Hypertension* 1998; 32(3):417-423.
- (368) Selwyn AP, Raby K, Vita JA et al. Diurnal Rhythms and Clinical Events in Coronary-Artery Disease. *Postgraduate Medical Journal* 1991; 67:S44-S47.
- (369) Bowyer L, Brown MA, Jones M. Vascular reactivity in men and women of reproductive age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001; 185(1):88-96.
- (370) Urhausen A, Monz T, Kindermann W. Sports-specific adaptation of left ventricular muscle mass in athlete's heart .1. An echocardiographic study with combined isometric and dynamic exercise trained athletes (male and female rowers). *International Journal of Sports Medicine* 1996; 17:S145-S151.
- (371) Higginbotham MB, Morris KG, Coleman RE et al. Sex-Related Differences in the Normal Cardiac Response to Upright Exercise. *Circulation* 1984; 70(3):357-366.
- (372) Zwiren LD, Cureton KJ, Hutchinson P. Comparison of Circulatory Responses to Submaximal Exercise in Equally Trained Men and Women. *International Journal of Sports Medicine* 1983; 4(4):255-259.
- (373) Adams KF, Vincent LM, Mcallister SM et al. The Influence of Age and Gender on Left-Ventricular Response to Supine Exercise in Asymptomatic Normal Subjects. *American Heart Journal* 1987; 113(3):732-742.
- (374) McGill HC, Anselmo VC, Buchanan JM et al. Heart Is A Target Organ for Androgen. *Science* 1980; 207(4432):775-777.
- (375) Koenig H, Goldstone A, Lu CY. Testosterone-Mediated Sexual Dimorphism of the Rodent Heart - Ventricular Lysosomes, Mitochondria, and Cell-Growth Are Modulated by Androgens. *Circulation Research* 1982; 50(6):782-787.

- (376) Zemva A, Rogel P. Gender differences in athlete's heart: association with 24-h blood pressure. A study of pairs in sport dancing. *International Journal of Cardiology* 2001; 77(1):49-54.
- (377) Burt VL, Cutler JA, Higgins M et al. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in the Adult Us Population - Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26(1):60-69.
- (378) Appel LJ, Stason WB. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring and Blood-Pressure Self-Measurement in the Diagnosis and Management of Hypertension. *Annals of Internal Medicine* 1993; 118(11):867-882.
- (379) Karjalainen J, Mantysaari M, Viitasalo M et al. Left ventricular mass, geometry, and filling in endurance athletes: Association with exercise blood pressure. *Journal of Applied Physiology* 1997; 82(2):531-537.
- (380) Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension - A moving target. *American Journal of Hypertension* 1996; 9(11):S113-S120.
- (381) Quinn RR, Hemmelgarn BR, Padwal RS et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part I - blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol* 2010; 26(5):241-248.
- (382) Bilodeau JF, Lanthier L. Le MAPA un outil diagnostique à connaître pour l'hypertension artérielle. *Le clinicien* 2005; Octobre:97-102.
- (383) Darne B, Girerd X, Safar M et al. Pulsatile Versus Steady Component of Blood-Pressure - A Cross-Sectional Analysis and A Prospective Analysis on Cardiovascular Mortality. *Hypertension* 1989; 13(4):392-400.
- (384) Safar ME, London GM. The arterial system in human hypertension. London: Swales JD Editor: Blackwell Scientific, 1994.
- (385) Mitchell GF, Moya LA, Braunwald E et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997; 96(12):4254-4260.
- (386) Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful antihypertensive treatment. *Journal of Hypertension* 1998; 16(6):761-769.
- (387) Madhavan S, Ooi WL, Cohen H et al. Relation of Pulse Pressure and Blood-Pressure Seduction to the Incidence of Myocardial-Infarction. *Hypertension* 1994; 23(3):395-401.

- (388) Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al. Ambulatory pulse pressure - A potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32(6):983-988.
- (389) Benetos A, Safar M, Rudnichi A et al. Pulse pressure - A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30(6):1410-1415.
- (390) Black HR, Cohen JD, Kaplan NM et al. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Archives of Internal Medicine* 1997; 157(21):2413-2446.
- (391) Chalmers J, MacMahon S, Mancia G et al. 1999 World Health Organization International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *Journal of Hypertension* 1999; 17(2):151-183.
- (392) Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood-Pressure, Stroke, and Coronary Heart-Disease .2. Short-Term Reductions in Blood-Pressure - Overview of Randomized Drug Trials in Their Epidemiologic Context. *Lancet* 1990; 335(8693):827-838.
- (393) Black HR, Yi JY. New classification scheme for hypertension based on relative and absolute risk with implications for treatment and reimbursement. *Hypertension* 1996; 28(5):719-724.
- (394) O'Rourke M, Frohlich ED. Pulse pressure - Is this a clinically useful risk factor? *Hypertension* 1999; 34(3):372-374.
- (395) Benbassat J, Fromm P. Blood-Pressure Response to Exercise As A Predictor of Hypertension. *Archives of Internal Medicine* 1986; 146(10):2053-2055.
- (396) Sagiv M, Ben Sira D, Goldhammer E. Direct vs. indirect blood pressure measurement at peak anaerobic exercise. *International Journal of Sports Medicine* 1999; 20(5):275-278.
- (397) Lightfoot JT, Tankersley C, Rowe SA et al. Automated Blood-Pressure Measurements During Exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1989; 21(6):698-707.
- (398) Griffin SE, Robergs RA, Heyward VH. Blood pressure measurement during exercise: A review. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1997; 29(1):149-159.
- (399) Kavey REW, Kveselis DA, Gaum WE. Valvular and pediatric congenital heart disease - Exaggerated blood pressure response to exercise in children with increased low-density lipoprotein cholesterol. *American Heart Journal* 1997; 133(2):162-168.
- (400) Steinhaus LA, Dustman RE, Ruhling RO et al. Cardio-respiratory fitness of young and older active and sedentary men. *British Journal of Sports Medicine* 1988; 22:163-166.
- (401) Will PM, Walter JD. Exercise testing: Improving performance ramped Bruce protocol. *American Heart Journal* 1999; 138(6):1033-1037.

- (402) Myers J, Buchanan N, Smith D et al. Individualized Ramp Treadmill - Observations on A New Protocol. *Chest* 1992; 101(5):S236-S241.
- (403) Matthys D, Pannier JL, Taeymans Y et al. Cardiorespiratory variables during a continuous ramp exercise protocol in normal young adults. *Acta Cardiologica* 1996; 51(5):451-459.
- (404) Whipp BJ, Davis JA, Torres F et al. A Test to Determine Parameters of Aerobic Function During Exercise. *Journal of Applied Physiology* 1981; 50(1):217-221.
- (405) Cumming GR, Everatt D, Hastman L. Bruce Treadmill Test in Children - Normal Values in A Clinic Population. *American Journal of Cardiology* 1978; 41(1):69-75.
- (406) Maffulli N, Greco R, Greco L et al. Treadmill Exercise in Neapolitan Children and Adolescents. *Acta Paediatrica* 1994; 83(1):106-112.
- (407) Arenas Leon JL, Zajarias A, Fernandez de la Vega P et al. Response of normal children to the treadmill exercise test using the Bruce protocol. *Arch Inst Cardiol Mex* 1985; 55:227-233.
- (408) Lenk MK, Alehan D, Celiker A et al. Bruce treadmill test in healthy Turkish children: Endurance time, heart rate, blood pressure and electrocardiographic changes. *Turkish Journal of Pediatrics* 1998; 40(2):167-175.
- (409) Riopel DA, Taylor AB, Hohn AR. Blood-Pressure, Heart-Rate, Pressure-Rate Product and Electrocardiographic Changes in Healthy-Children During Treadmill Exercise. *American Journal of Cardiology* 1979; 44(4):697-704.
- (410) Ahmad F, Kavey REW, Kveselis DA et al. Responses of non-obese white children to treadmill exercise. *Journal of Pediatrics* 2001; 139(2):284-290.
- (411) Irving JB, Bruce RA, Derouen TA. Variations in and Significance of Systolic Pressure During Maximal Exercise (Treadmill) Testing - Relation to Severity of Coronary-Artery Disease and Cardiac Mortality. *American Journal of Cardiology* 1977; 39(6):841-848.
- (412) Bruce RA, Gey GO, Cooper MN et al. Seattle Heart Watch - Initial Clinical, Circulatory and Electrocardiographic Responses to Maximal Exercise. *American Journal of Cardiology* 1974; 33(4):459-469.
- (413) Levy AM, Tabakin BS, Hanson JS. Hemodynamic Responses to Graded Treadmill Exercise in Young Untreated Labile Hypertensive Patients. *Circulation* 1967; 35(6):1063-&.
- (414) Radice M, Alli C, Avanzini F et al. Role of Blood-Pressure Response to Provocative Tests in the Prediction of Hypertension in Adolescents. *European Heart Journal* 1985; 6(6):490-496.

- (415) Koch G. Hemodynamic Adaptation at Rest and During Exercise to Long-Term Antihypertensive Treatment with Combined Alpha-Adrenoreceptor and Beta-Adrenoreceptor Blockade by Labetalol. *British Heart Journal* 1979; 41(2):192-198.
- (416) Daniels JT. A Physiologists View of Running Economy. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1985; 17(3):332-338.
- (417) Pugh LGCE. Influence of Wind Resistance in Running and Walking and Mechanical Efficiency of Work Against Horizontal Or Vertical Forces. *Journal of Physiology-London* 1971; 213(2):255-&.
- (418) Palatini P, Mos L, Mormino P et al. Intraarterial Blood-Pressure Monitoring in the Evaluation of the Hypertensive Athlete. *European Heart Journal* 1990; 11(4):348-354.
- (419) Rowell LB. Human Cardiovascular Adjustments to Exercise and Thermal-Stress. *Physiological Reviews* 1974; 54(1):75-159.
- (420) Ludbrook J. Reflex Control of Blood-Pressure During Exercise. *Annual Review of Physiology* 1983; 45:155-168.
- (421) Fagard R, Aubert A, Staessen J et al. Cardiac Structure and Function in Cyclists and Runners - Comparative Echocardiographic Study. *British Heart Journal* 1984; 52(2):124-129.
- (422) Davidoff R, Schamroth CL, Goldman AP et al. Post-Exercise Blood-Pressure As A Predictor of Hypertension. *Aviation Space and Environmental Medicine* 1982; 53(6):591-594.
- (423) Wilson NV, Meyer BM. Early Prediction of Hypertension Using Exercise Blood-Pressure. *Preventive Medicine* 1981; 10(1):62-68.
- (424) Jackson AS, Squires WG, Grimes G. Prediction of future resting hypertension from exercise blood pressure. *J Clin Hypertens* 1983; 3:263-268.
- (425) Sachtleben T, Fields KB. Hypertension in the athlete. *Current Sports Medicine Reports* 2003; 2(2):79-83.
- (426) Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA et al. Left-Ventricular Hypertrophy in Patients with Hypertension - Importance of Blood-Pressure Response to Regularly Recurring Stress. *Circulation* 1983; 68(3):470-476.
- (427) Kohl HW, Nichaman MZ, Frankowski RF et al. Maximal exercise hemodynamics and risk of mortality in apparently healthy men and women. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1996; 28(5):601-609.
- (428) Ren JF, Hakki AH, Kotler MN et al. Exercise Systolic Blood-Pressure - A Powerful Determinant of Increased Left-Ventricular Mass in Patients with Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 1985; 5(5):1224-1231.

- (429) Taguchi H, Ohbayashi Y, Hashimoto K et al. Relationship Between Blood-Pressure Response During Exercise and Tendency to Left-Ventricular Hypertrophy. *Japanese Circulation Journal-English Edition* 1990; 54(5):501-506.
- (430) Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2004; 36(3):533-553.
- (431) Dimsdale JE, Moss J. Plasma-Catecholamines in Stress and Exercise. *Jama-Journal of the American Medical Association* 1980; 243(4):340-342.
- (432) Lorimer AR, MACFARLANE PW, Provan G et al. Blood Pressure and Catecholamine Responses to Stress in Normotensive and Hypertensive Subjects. *Cardiovascular Research* 1971; 5(2):169-&.
- (433) Miyai N, Arita M, Miyashita K et al. Blood pressure response to heart rate during exercise test and risk of future hypertension. *Hypertension* 2002; 39(3):761-766.
- (434) Franz IW, Lohmann FWL. Reproducibility of Blood-Pressure Measurements in Hypertensives During and After Ergometry. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1982; 107(37):1379-1383.
- (435) Pescatello LS, Fargo AE, Leach CN et al. Short-Term Effect of Dynamic Exercise on Arterial Blood-Pressure. *Circulation* 1991; 83(5):1557-1561.
- (436) Friedl W, Krempler F, Sandhofer F et al. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting-enzyme gene and blood pressure during ergometry in normal males. *Clinical Genetics* 1996; 50(6):541-544.
- (437) Schlezinger Z, Goldbrut U, Neufeld HN. Blood pressure response to submaximal exercise in normotensive males. *Isr J Med* 1970; 6:568-573.
- (438) Brorson L, Wasir H, Sannerstedt R. Haemodynamic effects of static and dynamic exercise in males with arterial hypertension of varying severity. *Cardiovascular Research* 1978; 12:269.
- (439) Millar-Craig MW, Balasubramanian V, Mann S. Use of graded exercise testing in assessing the hypertensive patient. *Clinical Cardiology* 1980; 3:236-240.
- (440) Leibel B, Kobrin I, Benishay D. Exercise Testing in Assessment of Hypertension. *British Medical Journal* 1982; 285(6354):1535-1536.
- (441) Hypertension Guide thérapeutique Troisième édition. 2007
- (442) Sica DA, Struthers AD, Cushman WC. Importance of potassium in cardiovascular disease. *J Clin Hypertens* 2002; 4:198-206.

- (443) Tanji JL. Exercise and the Hypertensive Athlete. *Clinics in Sports Medicine* 1992; 11(2):291-302.
- (444) Fagard R, Staessen J, Thijs L et al. Influence of antihypertensive drugs on exercise capacity.
- (445) Fagard R, Staessen J, Thijs L et al. Influence of antihypertensive drugs on exercise capacity. *Drugs* 1993; 46(Suppl 2):32-36.
- (446) Tanji JL, Batt ME. Management of hypertension:adapting guidelines for active patients. *Phys Sportsmed* 1995; 23:47-55.
- (447) Warner JG, Metzger DC, Kitzman DW et al. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 33(6):1567-1572.
- (448) Niedfeldt MW. Managing hypertension in athletes and physically active patients. *American Family Physician* 2002; 66(3):445-452.
- (449) Stone MH, Fleck SJ, Triplett NT et al. Health-Related and Performance-Related Potential of Resistance Training. *Sports Medicine* 1991; 11(4):210-231.
- (450) Risser WL, Anderson SJ, Bolduc SP et al. Athletic participation by children and adolescents who have systemic hypertension. *Pediatrics* 1997; 99(4):637-638.
- (451) Kaplan NM, Devereaux RB, Miller HS. Task-Force-4 - Systemic Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 1994; 24(4):885-888.
- (452) Standards for the Diagnosis and Care of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary-Disease (COPD) and Asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1987; 136(1):225-244.
- (453) Boulet Louis-Philippe, Boutin Hélène. *L'asthme au quotidien*. Les Presses de l'Université Laval ed. Québec, Canada: 2005; 141.
- (454) Lebowitz MD, Spinaci S. The Epidemiology of asthma. *European Respiratory Disease* 1993; 3(14):415-423.
- (455) Burrows B. The Natural-History of Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1987; 80(3):373-377.
- (456) Blair H. Natural-History of Childhood Asthma - 20-Year Follow-Up. *Archives of Disease in Childhood* 1977; 52(8):613-619.
- (457) Lebowitz MD, Barbee R, Burrows B. Family Concordance of Ige, Atopy, and Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1984; 73(2):259-264.
- (458) Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 1999; 29(8):1023-1032.

- (459) Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999; 104(5):895-901.
- (460) Henderson FW, Henry MM, Ivins SS et al. Correlates of Recurrent Wheezing in School-Age-Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995; 151(6):1786-1793.
- (461) Plattsmills TAE, Mitchell EB, Nock P et al. Reduction of Bronchial Hyperreactivity During Prolonged Allergen Avoidance. *Lancet* 1982; 2(8300):675-678.
- (462) Malo JL, Lemiere C, Gautrin D et al. Occupational asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2004; 10(1):57-61.
- (463) Masoli M, Fabian D, Holt S et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004; 59(5):469-478.
- (464) Health Canada HPBRDFaF. The Burden of Asthma and other Chronic Respiratory Diseases in Canada. 1998; 87.
- (465) Statistics Canada. National Population Health Survey, 1996-1997. 1997
- (466) Canadian Lung Association. Lung Facts, update. 1994
- (467) Institute for Clinical Evaluative Services in Ontario (ICES). ICES Practice Atlas (second edition). 1996
- (468) Johnson AJ, Nunn AJ, Somner AR et al. Circumstances of Death from Asthma. *British Medical Journal* 1984; 288(6434):1870-1872.
- (469) Harrison BDW, Pearson MG. Audit in Acute Severe Asthma - Who Benefits. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 1993; 27(4):387-390.
- (470) Boulet LP. Définition et épidémiologie de l'asthme. In: *Communication Science-Impact*, editor. L'asthme: notions de base, éducation et intervention. Québec: Les Presses de l'Université Laval, 1997: 7-17.
- (471) Balzano G, Fuschillo S, Melillo G et al. Asthma and sex hormones. *Allergy* 2001; 56(1):13-20.
- (472) Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S et al. The impact of estrogen and progesterone on asthma. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 2003; 90(3):284-291.
- (473) Oguzulgen IK, Turktas H, Erbas D. Airway inflammation in premenstrual asthma. *Journal of Asthma* 2002; 39(6):517-522.
- (474) Chandler MHH, Schuldheisz S, Phillips BA et al. Premenstrual asthma: The effect of estrogen on symptoms, pulmonary function, and beta(2)-receptors. *Pharmacotherapy* 1997; 17(2):224-234.

- (475) Skobeloff EM, Spivey WH, Stclair SS et al. The Influence of Age and Sex on Asthma Admissions. *Jama-Journal of the American Medical Association* 1992; 268(24):3437-3440.
- (476) Pauli BD, Reid RL, Munt PW et al. Influence of the Menstrual-Cycle on Airway Function in Asthmatic and Normal Subjects. *American Review of Respiratory Disease* 1989; 140(2):358-362.
- (477) Hanley SP. Asthma Variation with Menstruation. *British Journal of Diseases of the Chest* 1981; 75(3):306-308.
- (478) Horan JD, Lederman JJ. Possible Asthmogenic Effect of Oral Contraceptives. *Canadian Medical Association Journal* 1968; 99(3):130-&.
- (479) Zhao XJ, McKerr G, Dong Z et al. Expression of oestrogen and progesterone receptors by mast cells alone, but not lymphocytes, macrophages or other immune cells in human upper airways. *Thorax* 2001; 56(3):205-211.
- (480) Stanford KI, Mickleborough TD, Ray S et al. Influence of menstrual cycle phase on pulmonary function in asthmatic athletes. *European Journal of Applied Physiology* 2006; 96(6):703-710.
- (481) Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Loss of normal cyclical beta(2) adrenoceptor regulation and increased premenstrual responsiveness to adenosine monophosphate in stable female asthmatic patients. *Thorax* 1997; 52(7):608-611.
- (482) Hellings PW, Vandekerckhove P, Claeys R et al. Progesterone increases airway eosinophilia and hyper-responsiveness in a murine model of allergic asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 2003; 33(10):1457-1463.
- (483) Miyaura H, Iwata M. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *Journal of Immunology* 2002; 168(3):1087-1094.
- (484) Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R et al. Progesterone Favors the Development of Human T-Helper Cells Producing Th2-Type Cytokines and Promotes Both Il-4 Production and Membrane Cd30 Expression in Established Th1 Cell Clones. *Journal of Immunology* 1995; 155(1):128-133.
- (485) Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods - Direct challenges. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2003; 24(1):19-26.
- (486) Sciruba FC. Physiologic similarities and differences between COPD and asthma. *Chest* 2004; 126:117S-124S.
- (487) Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Chest* 2001; 120(3):881-886.

- (488) Hassan WU, Keaney NP, Holland CD et al. Bronchial Reactivity and Air-Flow Obstruction in Rheumatoid-Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1994; 53(8):511-514.
- (489) Cockcroft DW, Davis BE, Boulet LP et al. The links between allergen skin test sensitivity, airway responsiveness and airway response to allergen. *Allergy* 2005; 60(1):56-59.
- (490) Cavigioli G, Mastropasqua B, Pelucchi A et al. Reproducibility of Allergen-Induced Asthma and Associated Increase in Bronchial Responsiveness to Methacholine in Asthmatic-Children. *Annals of Allergy* 1993; 70(5):411-417.
- (491) Wassmer G, Jorres RA, Heinrich J et al. The association between baseline lung function and bronchial responsiveness to methacholine. *European Journal of Medical Research* 1997; 2:47-54.
- (492) Henriksen AH, Holmen TL, Bjermer L. Gender differences in asthma prevalence may depend on how asthma is defined. *Respiratory Medicine* 2003; 97(5):491-497.
- (493) Jansen DF, Timens W, Kraan J et al. (A)symptomatic bronchial hyper-responsiveness and asthma. *Respiratory Medicine* 1997; 91(3):121-134.
- (494) Zhong NS, Chen RC, Yang MO et al. Is Asymptomatic Bronchial Hyperresponsiveness An Indication of Potential Asthma - A 2-Year Follow-Up of Young Students with Bronchial Hyperresponsiveness. *Chest* 1992; 102(4):1104-1109.
- (495) Smolensky MH, Lemmer B, Reinberg AE. Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2007; 59(9-10):852-882.
- (496) Troyanov S, Ghezzi H, Cartier A et al. Comparison of Circadian Variations Using Fev(1) and Peak Expiratory Flow-Rates Among Normal and Asthmatic Subjects. *Thorax* 1994; 49(8):775-780.
- (497) Higgins BG, Britton JR, Chinn S et al. The Distribution of Peak Expiratory Flow Variability in A Population-Sample. *American Review of Respiratory Disease* 1989; 140(5):1368-1372.
- (498) Hetzel MR, Clark TJH. Comparison of Normal and Asthmatic Circadian-Rhythms in Peak Expiratory Flow-Rate. *Thorax* 1980; 35(10):732-738.
- (499) Devries K, Goei JT, Booynoord H et al. Changes During 24 Hours in Lung Function and Histamine Hyperreactivity of Bronchial Tree in Asthmatic and Bronchitic Patients. *International Archives of Allergy and Applied Immunology* 1962; 20(2):93-&.
- (500) Vanaalderen WMC, Postma DS, Koeter GH et al. Circadian Change in Bronchial Responsiveness and Air-Flow Obstruction in Asthmatic-Children. *Thorax* 1989; 44(10):803-807.

- (501) Rachiele A, Malo JL, Cartier A et al. Circadian Variations of Airway Response to Histamine in Asthmatic Subjects. *Bulletin Europeen de Physiopathologie Respiratoire-Clinical Respiratory Physiology* 1983; 19(5):465-469.
- (502) Bonnet R, Jorres R, Heitmann U et al. Circadian-Rhythm in Airway Responsiveness and Airway Tone in Patients with Mild Asthma. *Journal of Applied Physiology* 1991; 71(4):1598-1605.
- (503) Busse WW. Mechanisms and advances in allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 105(6):S593-S598.
- (504) Johansson SGO, Haahtela T, Asher I et al. Prevention of Allergy and Asthma Interim Report - Based on the WHO/IAACI Meeting on the Primary Prevention of Allergy and Asthma - 5-6 December 1999 - Geneva, Switzerland. *Allergy* 2000; 55(11):1069-1085.
- (505) Hopp RJ, Bewtra AK, Watt GD et al. Genetic-Analysis of Allergic Disease in Twins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1984; 73(2):265-270.
- (506) O'Byrne PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation - Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 159(5):S41-S63.
- (507) Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: A new focus on the epithelium. *Nature Reviews Immunology* 2004; 4(12):978-988.
- (508) Raeburn D, Webber SE. Proinflammatory Potential of the Airway Epithelium in Bronchial-Asthma. *European Respiratory Journal* 1994; 7(12):2226-2233.
- (509) Wang YL, Bai CX, Li K et al. Role of airway epithelial cells in development of asthma and allergic rhinitis. *Respiratory Medicine* 2008; 102(7):949-955.
- (510) Holgate ST. Epithelium dysfunction in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; 120(6):1233-1246.
- (511) Calderon E, Lockey RF. A Possible Role for Adhesion Molecules in Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1992; 90(5):852-865.
- (512) Robbins RA, Rennard SI. Biology of airway epithelial cells. *The lung: Scientific foundations*, second ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 445-457.
- (513) Bousquet J, Jeffery P, Busse WW et al. Asthma: from bronchoconstriction to airway inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1720-1745.
- (514) Elias JA, Zhu Z, Chupp G et al. Airway remodeling in asthma. *Journal of Clinical Investigation* 1999; 104(8):1001-1006.
- (515) Benayoun L, Pretolani M. Le remodelage bronchique dans l'asthme: mécanismes et enjeux thérapeutiques. *Médecine sciences* 2003; 19(3):319-326.

- (516) Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 164(10):S28-S38.
- (517) Druilhe A, Letuve S, Pretolani M. Apoptosis of eosinophils in asthma. *Pathologie Biologie* 2000; 48(6):566-573.
- (518) Pretolani M. Remodeling of the respiratory tract in asthma. Biological factors and potential physiopathological implications in the apoptosis process. *Revue des maladies respiratoires* 1999; 16:S27-S28.
- (519) Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW et al. Mucosal Inflammation in Asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1990; 142(2):434-457.
- (520) Holgate ST, Davies DE, Lackie PM et al. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 105(2):193-204.
- (521) Thompson AB, Robbins RA, Romberger DJ et al. Immunological Functions of the Pulmonary Epithelium. *European Respiratory Journal* 1995; 8(1):127-149.
- (522) Puddicombe SM, Polosa R, Richter A et al. Involvement of the epidermal growth factor receptor in epithelial repair in asthma. *Faseb Journal* 2000; 14(10):1362-1374.
- (523) Davies DE, Polosa R, Puddicombe SM et al. The epidermal growth factor and receptor and its ligand family: their potential role in repair and remodeling in asthma. *Allergy* 1999; 54:771-783.
- (524) Hirst SJ, Walker TR, Chilvers ER. Phenotypic diversity and molecular mechanisms of airway smooth muscle proliferation in asthma. *European Respiratory Journal* 2000; 16(1):159-177.
- (525) Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM et al. Prevalence of Bronchial Hyperresponsiveness and Asthma in A Rural Adult-Population. *Thorax* 1987; 42(5):361-368.
- (526) Woolcock AJ, Peat J. What is the relationship between airway hyperresponsiveness and atopy? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 161(3):S215-S217.
- (527) Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54(3):268-272.
- (528) Rasmussen F, Siersted HC, Lambrechtsen J et al. Impact of airway lability, atopy, and tobacco smoking on the development of asthma-like symptoms in asymptomatic teenagers - The odense schoolchild study. *Chest* 2000; 117(5):1330-1335.
- (529) Laprise C, Boulet LP. Airway responsiveness and atopy in families of patients with asthma. *Clinical and Investigative Medicine-Medecine Clinique et Experimentale* 1996; 19(6):461-469.

- (530) Djukanovic R, Lai CKW, Wilson JW et al. Bronchial Mucosal Manifestations of Atopy - A Comparison of Markers of Inflammation Between Atopic Asthmatics, Atopic Nonasthmatics and Healthy Controls. *European Respiratory Journal* 1992; 5(5):538-544.
- (531) 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. *Clinical and Experimental Allergy* 1997; 27(1):52-59.
- (532) Barbee RA, Brown WG, Kaltenborn W et al. Allergen Skin-Test Reactivity in A Community Population-Sample - Correlation with Age, Histamine Skin Reactions, and Total Serum Immunoglobulin-e. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1981; 68(1):15-19.
- (533) Barbee RA, Kaltenborn W, Lebowitz MD et al. Longitudinal Changes in Allergen Skin-Test Reactivity in A Community Population-Sample. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1987; 79(1):16-24.
- (534) Frick OL, German DF, Mills J. Development of Allergy in Children .1. Association with Virus-Infections. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1979; 63(4):228-241.
- (535) Durham SR, Craddock CF, Cookson WO et al. Increases in Airway Responsiveness to Histamine Precede Allergen-Induced Late Asthmatic Responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1988; 82(5):764-770.
- (536) Anderson SD, Holzer K. Exercise-induced asthma: Is it the right diagnosis in elite athletes? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 106(3):419-428.
- (537) Freed AN. Models and Mechanisms of Exercise-Induced Asthma. *European Respiratory Journal* 1995; 8(10):1770-1785.
- (538) Suman OE, Beck KC, Babcock MA et al. Airway obstruction during exercise and isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *Journal of Applied Physiology* 1999; 87(3):1107-1113.
- (539) Beck KC, Offord KP, Scanlon PD. Bronchoconstriction Occurring During Exercise in Asthmatic Subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994; 149(2):352-357.
- (540) Fontana GA, Pantaleo T, Lavorini F et al. Handgrip-induced airway dilation in asthmatic patients with bronchoconstriction induced by MCh inhalation. *Journal of Applied Physiology* 2002; 93(5):1723-1730.
- (541) Ram FSF, Robinson SM, Black PN et al. Physical training for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(4).

- (542) Engstrom I, Fallstrom K, Karlberg E et al. Psychological and Respiratory Physiological-Effects of A Physical Exercise Program on Boys with Severe Asthma. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1991; 80(11):1058-1065.
- (543) Fanelli A, Cabral ALB, Neder JA et al. Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic children. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2007; 39(9):1474-1480.
- (544) Neder JA, Nery LE, Silva AC et al. Short term effects of aerobic training in the clinical management of moderate to severe asthma in children. *Thorax* 1999; 54(3):202-206.
- (545) Huang SW, Veiga R, Sila U et al. The Effect of Swimming in Asthmatic-Children - Participants in A Swimming Program in the City of Baltimore. *Journal of Asthma* 1989; 26(2):117-121.
- (546) Ram FSF, Robinson SM, Black PN. Effects of physical training in asthma: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine* 2000; 34(3):162-167.
- (547) 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.
- (548) Melillo E, Woolley KL, Manning PJ et al. Effect of Inhaled Pge(2) on Exercise-Induced Bronchoconstriction in Asthmatic Subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994; 149(5):1138-1141.
- (549) Fredberg JJ, Inouye D, Miller B et al. Airway smooth muscle, tidal stretches, and dynamically determined contractile states. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997; 156(6):1752-1759.
- (550) Gunst SJ, Wu MF. Selected contribution: Plasticity of airway smooth muscle stiffness and extensibility: role of length-adaptive mechanisms. *Journal of Applied Physiology* 2001; 90(2):741-749.
- (551) Anderson SD, Schoeffel RE, Follet R et al. Sensitivity to Heat and Water-Loss at Rest and During Exercise in Asthmatic-Patients. *European Journal of Respiratory Diseases* 1982; 63(5):459-471.
- (552) Belcher NG, Rees PJ, Clark TJH et al. A Comparison of the Refractory Periods Induced by Hypertonic Airway Challenge and Exercise in Bronchial-Asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1987; 135(4):822-825.
- (553) Smith CM, Anderson SD. A Comparison Between the Airway Response to Isocapnic Hyperventilation and Hypertonic Saline in Subjects with Asthma. *European Respiratory Journal* 1989; 2(1):36-43.

- (554) Pliss LB, Ingenito EP, Ingram RH et al. Assessment of Bronchoalveolar Cell and Mediator Response to Isocapnic Hyperpnea in Asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1990; 142(1):73-78.
- (555) Freed AN, Omori C, Schofield BH et al. Dry Air-Induced Mucosal Cell Injury and Bronchovascular Leakage in Canine Peripheral Airways. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 1994; 11(6):724-732.
- (556) Crimi E, Balbo A, Milanese M et al. Airway Inflammation and Occurrence of Delayed Bronchoconstriction in Exercise-Induced Asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1992; 146(2):507-512.
- (557) Omori C, Schofield BH, Mitzner W et al. Hyperpnea with Dry Air Causes Time-Dependent Alterations in Mucosal Morphology and Bronchovascular Permeability. *Journal of Applied Physiology* 1995; 78(3):1043-1051.
- (558) Lemay DR, Lemay LG, Kluger MJ et al. Plasma Profiles of Il-6 and Tnf with Fever-Inducing Doses of Lipopolysaccharide in Dogs. *American Journal of Physiology* 1990; 259(1):R126-R132.
- (559) Eggleston PA, Kageysobotka A, Lichtenstein LM. A Comparison of the Osmotic Activation of Basophils and Human Lung Mast-Cells. *American Review of Respiratory Disease* 1987; 135(5):1043-1048.
- (560) Gilbert IA, McFadden ER. Airway Cooling and Rewarming - the 2Nd Reaction Sequence in Exercise-Induced Asthma. *Journal of Clinical Investigation* 1992; 90(3):699-704.
- (561) Baile EM, Dahlby RW, Wiggs BR et al. Effect of Cold and Warm Dry Air Hyperventilation on Canine Airway Blood-Flow. *Journal of Applied Physiology* 1987; 62(2):526-532.
- (562) Baile EM, Godden DJ, Pare PD. Mechanism for Increase in Tracheobronchial Blood-Flow Induced by Hyperventilation of Dry Air in Dogs. *Journal of Applied Physiology* 1990; 68(1):105-112.
- (563) Parsons GH, Pare PD, White DA et al. Airway Blood-Flow Response to Eucapnic Dry Air Hyperventilation in Sheep. *Journal of Applied Physiology* 1989; 66(3):1443-1447.
- (564) McFadden ER, Lenner KAM, Strohl KP. Postexertional Airway Rewarming and Thermally Induced Asthma - New Insights Into Pathophysiology and Possible Pathogenesis. *Journal of Clinical Investigation* 1986; 78(1):18-25.
- (565) Freed AN, Kelly LJ, Menkes HA. Air-Flow-Induced Bronchospasm - Imbalance Between Airway Cooling and Airway Drying. *American Review of Respiratory Disease* 1987; 136(3):595-599.

- (566) Anderson SD, Kippelen P. Exercise-induced bronchoconstriction: Pathogenesis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2005; 5(2):116-122.
- (567) Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is .. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(3):453-459.
- (568) McFadden ER. Exertional Dyspnea and Cough As Preludes to Acute Attacks of Bronchial-Asthma. *New England Journal of Medicine* 1975; 292(11):555-559.
- (569) Anderson SD. Issues in Exercise-Induced Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1985; 76(6):763-772.
- (570) Ryan G, Latimer KM, Dolovich J et al. Bronchial Responsiveness to Histamine - Relationship to Diurnal-Variation of Peak Flow-Rate, Improvement After Bronchodilator, and Airway Caliber. *Thorax* 1982; 37(6):423-429.
- (571) 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. *Canadian Respiratory Journal* 2010; 17(1):15-24.
- (572) Standardization of Spirometry - 1987 Update. Statement of the American Thoracic Society. *American Review of Respiratory Disease* 1987; 136(5):1285-1298.
- (573) Nowak RM, Pensler MI, Sarkar DD et al. Comparison of Peak Expiratory Flow and Fev1 Admission Criteria for Acute Bronchial-Asthma. *Annals of Emergency Medicine* 1982; 11(2):64-69.
- (574) Williams MH. Expiratory Flow-Rates - Their Role in Asthma Therapy. *Hospital Practice* 1982; 17(10):95-&.
- (575) Pizzichini E, Pizzichini MMM, Kidney JC et al. Induced sputum, bronchoalveolar lavage and blood from mild asthmatics: inflammatory cells, lymphocyte subsets and soluble markers compared. *European Respiratory Journal* 1998; 11(4):828-834.
- (576) Lensmar C, Elmberger G, Sandgren P et al. Leukocyte counts and macrophage phenotypes in induced sputum and bronchoalveolar lavage fluid from normal subjects. *European Respiratory Journal* 1998; 12(3):595-600.
- (577) Fahy JV, Wong H, Liu J et al. Comparison of Samples Collected by Sputum Induction and Bronchoscopy from Asthmatic and Healthy-Subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995; 152(1):53-58.
- (578) 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.
- (579) Pavord ID, Sterk PJ, Hargreave FE et al. Clinical applications of assessment of airway inflammation using induced sputum. *European Respiratory Journal* 2002; 20:40S-43S.

- (580) Godon P, Boulet LP, Malo JL et al. Assessment and evaluation of symptomatic steroid-naive asthmatics without sputum eosinophilia and their response to inhaled corticosteroids. *European Respiratory Journal* 2002; 20(6):1364-1369.
- (581) RoweJones JM. The link between the nose and lung, perennial rhinitis and asthma - Is it the same disease? *Allergy* 1997; 52:20-28.
- (582) Boulet LP. Long- versus short-acting beta 2-agonists. Implications for drug therapy. *Drugs* 1994; 47(2):207-222.
- (583) Lipworth BJ. Risks Versus Benefits of Inhaled Beta-2-Agonists in the Management of Asthma. *Drug Safety* 1992; 7(1):54-70.
- (584) Gross NJ. Drug-Therapy - Ipratropium Bromide. *New England Journal of Medicine* 1988; 319(8):486-494.
- (585) Chapman KR. Anticholinergic Bronchodilators for Adult Obstructive Airways Disease. *American Journal of Medicine* 1991; 91:S13-S16.
- (586) Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA et al. Effect of Long-Term Treatment with An Inhaled Corticosteroid (Budesonide) on Airway Hyperresponsiveness and Clinical Asthma in Nonsteroid-Dependent Asthmatics. *American Review of Respiratory Disease* 1990; 142(4):832-836.
- (587) Larsson K, Ohlsen P, Larsson L et al. High Prevalence of Asthma in Cross-Country Skiers. *BMJ* 1993; 307(6915):1326-1329.
- (588) Heir T, Oseid S. Self-reported asthma and exercise-induced asthma symptoms in high-level competitive cross-country skiers. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 1994; 4:128-133.
- (589) Helenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T. Occurrence of exercise induced bronchospasm in elite runners: dependence on atopy and exposure to cold air and pollen. *British Journal of Sports Medicine* 1998; 32(2):125-129.
- (590) Helenius I, Haahtela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 106(3):444-452.
- (591) SueChu 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.
- (592) Mannix ET, Farber MO, Palange P et al. Exercise-induced asthma in figure skaters. *Chest* 1996; 109(2):312-315.
- (593) Weiler JM, Layton M, Hunt M. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998; 102(5):722-726.

- (594) Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L et al. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2000; 32(4):732-737.
- (595) Leuppi JD, Kuhn M, Comminot C et al. High prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in ice hockey players. *European Respiratory Journal* 1998; 12(1):13-16.
- (596) Lumme A, Haahtela T, Ounap J et al. Airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness and asthma in elite ice hockey players. *European Respiratory Journal* 2003; 22(1):113-117.
- (597) 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.
- (598) Weiler JM, Ryan EJ. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1998 Olympic Winter Games. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 106(2):267-271.
- (599) Helenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T. Association between type of training and risk of asthma in elite athletes. *Thorax* 1997; 52(2):157-160.
- (600) Helenius IJ, Tikkanen HO, Sarna S et al. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: Atopy and sport event as risk factors. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998; 101(5):646-652.
- (601) Helenius I, Ryttila 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 109(6):962-968.
- (602) Anderson SD, Schoeffel RE, Black JL et al. Airway Cooling As the Stimulus to Exercise-Induced Asthma - A Re-Evaluation. *European Journal of Respiratory Diseases* 1985; 67(1):20-30.
- (603) Argyros GJ, Phillips YY, Rayburn DB et al. Water-Loss Without Heat-Flux in Exercise-Induced Bronchospasm. *American Review of Respiratory Disease* 1993; 147(6):1419-1424.
- (604) McFadden ER. Hypothesis - Exercise-Induced Asthma As A Vascular Phenomenon. *Lancet* 1990; 335(8694):880-883.
- (605) Holzer K, Anderson SD, Douglass J. Exercise in elite summer athletes: Challenges for diagnosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 110(3):374-380.
- (606) Holzer K, Anderson SD, Chan HK et al. Mannitol as a challenge test to identify exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 167(4):534-537.

- (607) Hardy CC, Robinson C, Tattersfield AE et al. The Bronchoconstrictor Effect of Inhaled Prostaglandin-D2 in Normal and Asthmatic Men. *New England Journal of Medicine* 1984; 311(4):209-213.
- (608) 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.
- (609) Haby MM, Anderson SD, Peat JK et al. An Exercise Challenge Protocol for Epidemiologic Studies of Asthma in Children - Comparison with Histamine Challenge. *European Respiratory Journal* 1994; 7(1):43-49.
- (610) Backer V, Dirksen A, Bachmortensen N et al. The Distribution of Bronchial Responsiveness to Histamine and Exercise in 527 Children and Adolescents. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1991; 88(1):68-76.
- (611) 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. *European Respiratory Journal* 2002; 20(Suppl. 38):401.
- (612) Stensrud T, Mykland KV, Gabrielsen K et al. Bronchial hyperresponsiveness in skiers: Field test versus methacholine provocation? *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2007; 39(10):1681-1686.
- (613) 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. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30(11):1627-1636.
- (614) 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 160(2):655-662.
- (615) Lazarowski ER, Tarran R, Grubb BR et al. Nucleotide release provides a mechanism for airway surface liquid homeostasis. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279(35):36855-36864.
- (616) Greiff L, Andersson M, Erjefalt JS et al. Airway microvascular extravasation and luminal entry of plasma. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003; 23(301):306.
- (617) Persson CGA, Erjefalt JS, Andersson M et al. Extravasation, lamina propria flooding and luminal entry of bulk plasma exudate in mucosal defence, inflammation and repair. *Pulmonary Pharmacology* 1996; 9(3):129-139.
- (618) Persson CGA, Erjefalt JS, Greiff L et al. Plasma-derived proteins in airway defence, disease and repair of epithelial injury. *European Respiratory Journal* 1998; 11(4):958-970.

- (619) Hemingson HB, Davis BE, Cockcroft DW. Seasonal fluctuations in airway responsiveness in elite endurance athletes. *Can Respir J* 2004; 11(6):399-401.
- (620) Berger P, Walls AF, Marthan R et al. Immunoglobulin E-induced passive sensitization of human airways - An immunohistochemical study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 157(2):610-616.
- (621) Mickleborough TD, Murray RL, Ionescu AA et al. Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 168(10):1181-1189.
- (622) Caillaud C, Le Creff C, Legros P et al. Strenuous exercise increases plasmatic and urinary leukotriene E4 in cyclists. *Canadian Journal of Applied Physiology-Revue Canadienne de Physiologie Appliquee* 2003; 28(6):793-806.
- (623) 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.
- (624) Sue-Chu M, Henriksen AH, Bjermer L. Non-invasive evaluation of lower airway inflammation in hyper-responsive elite cross-country skiers and asthmatics. *Respiratory Medicine* 1999; 93(10):719-725.
- (625) Bonsignore MR, Morici G, Riccobono L et al. Airway inflammation in nonasthmatic amateur runners. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2001; 281(3):L668-L676.
- (626) Bonsignore MR, Morici G, Riccobono L et al. Airway cells after swimming outdoors or in the sea in nonasthmatic athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2003; 35(7):1146-1152.
- (627) Hallstrand TS, Moody MW, Wurfel MM et al. Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 172(6):679-686.
- (628) Hallstrand TS, Moody MW, Aitken ML et al. Airway immunopathology of asthma with exercise-induced bronchoconstriction. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005; 116(3):586-593.
- (629) Hallstrand TS, Debley JS, Farin FM et al. Role of MUC5AC in the pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; 119(5):1092-1098.
- (630) Chimenti L, Morici G, Paterno A et al. Endurance training damages small airway epithelium in mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 175(5):442-449.

- (631) Hashimoto S, Gon Y, Matsumoto K et al. Inhalant corticosteroids inhibit hyperosmolarity-induced, and cooling and rewarming-induced interleukin-8 and RANTES production by human bronchial epithelial cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 162(3):1075-1080.
- (632) Boulet LP, Turcotte H, Langdeau JB et al. Lower airway inflammatory responses to high-intensity training in athletes. *Clin Invest Med* 2005; 28(1):15-22.
- (633) Helenius IJ, Ryttila P, Metso T et al. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness, and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers. *Allergy* 1998; 53(4):346-352.
- (634) Nightingale JA, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of inhaled ozone on exhaled nitric oxide, pulmonary function, and induced sputum in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1999; 54(12):1061-1069.
- (635) Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW et al. Infectious Episodes in Runners Before and After the Los-Angeles Marathon. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 1990; 30(3):316-328.
- (636) Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *Journal of Applied Physiology* 2007; 103(2):693-699.
- (637) Anticevich SZ, Hughes JM, Black JL et al. Induction of hyperresponsiveness in human airway tissue by neutrophils - Mechanism of action. *Clinical and Experimental Allergy* 1996; 26(5):549-556.
- (638) 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.
- (639) Page S, Ammit AJ, Black JL et al. Human mast cell and airway smooth muscle cell interactions: implications for asthma. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2001; 281(6):L1313-L1323.
- (640) Bradding P, Walls AF, Holgate ST. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 117(6):1277-1284.
- (641) Kanazawa H, Asai K, Hirata K et al. Vascular involvement in exercise-induced airway narrowing in patients with bronchial asthma. *Chest* 2002; 122(1):166-170.
- (642) Van Rensen ELJ, Hiemstra PS, Rabe KF et al. Assessment of microvascular leakage via sputum induction - The role of substance P and neurokinin A in patients with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 165(9):1275-1279.
- (643) Nanson CJ, Burgess JL, Robin M et al. Exercise alters serum pneumoprotein concentrations. *Respiration Physiology* 2001; 127(2-3):259-265.

- (644) Carbonnelle S, Francaux M, Doyle I et al. Changes in serum pneumoproteins caused by short-term exposures to nitrogen trichloride in indoor chlorinated swimming pools. *Biomarkers* 2002; 7(6):464-478.
- (645) Naline E, Devillier P, Drapeau G et al. Characterization of Neurokinin Effects and Receptor Selectivity in Human Isolated Bronchi. *American Review of Respiratory Disease* 1989; 140(3):679-686.
- (646) Zwick H, Popp W, Budik G et al. Increased Sensitization to Aeroallergens in Competitive Swimmers. *Lung* 1990; 168(2):111-115.
- (647) Potts J. Factors associated with respiratory problems in swimmers. *Sports Medicine* 1996; 21(4):256-261.
- (648) Bougault V, Turmel J, Boulet LP. Bronchial Challenges and Respiratory Symptoms in Elite Swimmers and Winter Sport Athletes. *Chest* 2010; 138(2 Suppl):31S-37S.
- (649) Langdeau JB, Turcotte H, Bowie DM et al. Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 161(5):1479-1484.
- (650) Sue-Chu M, Larsson L, Moen T et al. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage findings in cross-country skiers with and without "ski asthma". *Eur Respir J* 1999; 13(3):626-632.
- (651) Larsson K, Tornling G, Gavhed D et al. Inhalation of cold air increases the number of inflammatory cells in the lungs in healthy subjects. *European Respiratory Journal* 1998; 12(4):825-830.
- (652) Bonsignore MR, Morici G, Vignola AM et al. Increased airway inflammatory cells in endurance athletes: what do they mean? *Clinical and Experimental Allergy* 2003; 33(1):14-21.
- (653) Hashimoto S, Matsumoto K, Gon Y et al. Hyperosmolarity-induced interleukin-8 expression in human bronchial epithelial cells through p38 mitogen-activated protein kinase. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 159(2):634-640.
- (654) Rundell KW, Im JH, Mayers LB et al. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2001; 33(2):208-213.
- (655) Sue-Chu M, Karjalainen EM, Altraja A et al. Lymphoid aggregates in endobronchial biopsies from young elite cross-country skiers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 158(2):597-601.

- (656) Morici G, Bonsignore MR, Zangla D et al. Airway cell composition at rest and after an all-out test in competitive rowers. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2004; 36(10):1723-1729.
- (657) Tschumperlin DJ, Drazen JM. Chronic effects of mechanical force on airways. *Annual Review of Physiology* 2006; 68:563-583.
- (658) Davis MS, Lockard J. Airway cooling and mucosal injury during cold weather exercise. *Equine Vet J Suppl* 2002; 34:413-416.
- (659) Bernard A, Carbonnelle S, Michel O et al. Lung hyperpermeability and asthma prevalence in schoolchildren: unexpected associations with the attendance at indoor chlorinated swimming pools. *Occupational and Environmental Medicine* 2003; 60(6):385-394.
- (660) Lemièrre C, Malo JL, Boulet LP. Reactive airways dysfunction syndrome due to chlorine: sequential bronchial biopsies and functional assessment. *European Respiratory Journal* 1997; 10:241-244.
- (661) Vanhoutte PM. Epithelium-Derived Relaxing Factor(S) and Bronchial Reactivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1989; 83(5):855-861.
- (662) Goldie RG, Fernandes LB, Farmer SG et al. Airway Epithelium-Derived Inhibitory Factor. *Trends in Pharmacological Sciences* 1990; 11(2):67-70.
- (663) Bonsignore MR, Morici G, Santoro A et al. Circulating hematopoietic progenitor cells in runners. *Journal of Applied Physiology* 2002; 93(5):1691-1697.
- (664) Ostrowski K, Rohde T, Asp S et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *Journal of Physiology-London* 1999; 515(1):287-291.
- (665) Tikkanen HO, Helenius I. Asthma in Runners. *British Medical Journal* 1994; 309(6961):1087.
- (666) MacKinnon LT. Exercise and resistance to infectious illness. In: MacKinnon LT ed., editor. *Advances in Exercise immunology*. Champaign, IL, USA: Human Kinetics, 1999: 1-26.
- (667) Carlsen KH, Orstavik I, Leegaard J et al. Respiratory Virus-Infections and Aeroallergens in Acute Bronchial-Asthma. *Archives of Disease in Childhood* 1984; 59(4):310-315.
- (668) Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125(6):1178-1187.
- (669) Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G et al. Community Study of Role of Viral-Infections in Exacerbations of Asthma in 9-11 Year-Old Children. *British Medical Journal* 1995; 310(6989):1225-1229.

- (670) Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C et al. Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children: A prospective study in the Nord-Pas de Calais region (France). *Pediatric Pulmonology* 2003; 35(2):75-82.
- (671) Heir T, Larsen S. The influence of training intensity, airway infections and environmental conditions on seasonal variations in bronchial responsiveness in cross-country skiers. *Scandinavian journal of medicine and science in sports* 1995; 5:152-159.
- (672) Heir T, Aanestad G, Carlsen KH et al. Respiratory tract infection and bronchial responsiveness in elite athletes and sedentary control subjects. *Scandinavian journal of medicine and science in sports* 1995; 5:94-99.
- (673) Hahn DL, Peeling RW, Dillon E et al. Serologic markers for *Chlamydia pneumoniae* in asthma. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 2000; 84(2):227-233.
- (674) Nystad W, Nja F, Magnus P et al. Baby swimming increases the risk of recurrent respiratory tract infections and otitis media. *Acta Paediatrica* 2003; 92(8):905-909.
- (675) Nieman DC. Exercise effects on systemic immunity. *Immunology and Cell Biology* 2000; 78(5):496-501.
- (676) Nieman DC, Simandle S, Henson DA et al. Lymphocyte Proliferative Response to 2.5 Hours of Running. *International Journal of Sports Medicine* 1995; 16(6):404-409.
- (677) Nieman DC, Fagoaga OR, Butterworth DE et al. Carbohydrate supplementation affects blood granulocyte and monocyte trafficking but not function after 2.5 h of running. *American Journal of Clinical Nutrition* 1997; 66(1):153-159.
- (678) Nieman DC, Henson DA, Garner EB et al. Carbohydrate affects natural killer cell redistribution but not activity after running. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1997; 29(10):1318-1324.
- (679) Gani F, Passalacqua G, Senna G et al. Sport, immune system and respiratory infections. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 35:41-46.
- (680) Neville V, Gleeson M, Folland JP. Salivary IgA as a risk factor for upper respiratory infections in elite professional athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2008; 40(7):1228-1236.
- (681) Muns G, Singer P, Wolf F et al. Impaired Nasal Mucociliary Clearance in Long-Distance Runners. *International Journal of Sports Medicine* 1995; 16(4):209-213.
- (682) Nieman DC, Henson DA, Fagoaga OR et al. Change in salivary IgA following a competitive marathon race. *International Journal of Sports Medicine* 2002; 23(1):69-75.
- (683) Tschernig T, Pabst R. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) is not present in the normal adult lung but in different diseases. *Pathobiology* 2000; 68(1):1-8.

- (684) Davis MS, Freed AN. Repeated hyperventilation causes peripheral airways inflammation, hyperreactivity, and impaired bronchodilation in dogs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 164(5):785-789.
- (685) Kikawa Y, Hosoi S, Inoue Y et al. Exercise-Induced Urinary-Excretion of Leukotriene-E4 in Children with Atopic Asthma. *Pediatric Research* 1991; 29(5):455-459.
- (686) Leff JA, Busse WW, Pearlman D et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *New England Journal of Medicine* 1998; 339(3):147-152.
- (687) Ishii Y, Kitamura S. Hyperventilation Stimulates the Release of Prostaglandin-I2 and Prostaglandin-E2 from Lung in Humans. *Prostaglandins* 1990; 39(6):685-691.
- (688) Lee TH, Nagakura T, Cromwell O et al. Neutrophil Chemotactic Activity and Histamine in Atopic and Nonatopic Subjects After Exercise-Induced Asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1984; 129(3):409-412.
- (689) Brannan JD, Gulliksson M, Anderson SD et al. Evidence of mast cell activation and leukotriene release after mannitol inhalation. *European Respiratory Journal* 2003; 22(3):491-496.
- (690) Sue-Chu M, Karjalainen EM, Laitinen A et al. Placebo-controlled study of inhaled budesonide on indices of airway inflammation in bronchoalveolar lavage fluid and bronchial biopsies in cross-country skiers. *Respiration* 2000; 67(4):417-425.
- (691) Pisarri TE, Jonzon A, Coleridge HM et al. Intravenous-Injection of Hypertonic Nacl Solution Stimulates Pulmonary C-Fibers in Dogs. *American Journal of Physiology* 1991; 260(5):H1522-H1530.
- (692) Sont JK, Booms P, Bel EH et al. The Severity of Breathlessness During Challenges with Inhaled Methacholine and Hypertonic Saline in Atopic Asthmatic Subjects - the Relationship with Deep Breath-Induced Bronchodilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995; 152(1):38-44.
- (693) Katelaris CH, Carrozzi FM, Burke TV et al. A springtime Olympics demands special consideration for allergic athletes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 106(2):260-266.
- (694) Bougault V, Turmel J, Levesque B et al. The Respiratory Health of Swimmers. *Sports Medicine* 2009; 39(4):295-312.
- (695) Turcotte H, Langdeau JB, Bowie DM et al. Are questionnaires on respiratory symptoms reliable predictors of airway hyperresponsiveness in athletes and sedentary subjects? *Journal of Asthma* 2003; 40(1):71-80.
- (696) Sexton JD, Pronchik DJ. Chlorine inhalation: The big picture. *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology* 1998; 36(1-2):87-93.

- (697) Thickett KM, McCoach JS, Gerber JM et al. Occupational asthma caused by chloramines in indoor swimming-pool air. *European Respiratory Journal* 2002; 19(5):827-832.
- (698) Drobic F, Freixa A, Casan P et al. Assessment of chlorine exposure in swimmers during training. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1996; 28(2):271-274.
- (699) Sengler C, Heinzmann A, Jerkic SP et al. Clara cell protein 16 (CC16) gene polymorphism influences the degree of airway responsiveness in asthmatic children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 111(3):515-519.
- (700) Lensmar C, Nord M, Gudmundsson GH et al. Decreased pulmonary levels of the anti-inflammatory Clara cell 16 kDa protein after induction of airway inflammation in asthmatics. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2000; 57(6):976-981.
- (701) Lagerkvist BJ, Bernard A, Blomberg A et al. Pulmonary epithelial integrity in children: Relationship to ambient ozone exposure and swimming pool attendance. *Environmental Health Perspectives* 2004; 112(17):1768-1771.
- (702) Mutschin PC, Pickering CAC. Coughing water: bronchial hyperreactivity induced by swimming in a chlorinated pool. *Thorax* 1979; 34:682-683.
- (703) Tepper RS, Williams-Nkomo T, Martinez T et al. Parental smoking and airway reactivity in healthy infants. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 171(1):78-82.
- (704) Singh SP, Barrett EG, Kalra R et al. Prenatal cigarette smoke decreases lung cAMP and increases airway hyperresponsiveness. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 168(3):342-347.
- (705) Strachan DP, Jarvis MJ, Feyerabend C. The Relationship of Salivary Cotinine to Respiratory Symptoms, Spirometry, and Exercise-Induced Bronchospasm in 7-Year-Old Children. *American Review of Respiratory Disease* 1990; 142(1):147-151.
- (706) Agudo A, Bardagi S, Romero PV et al. Exercise-Induced Airways Narrowing and Exposure to Environmental Tobacco-Smoke in Schoolchildren. *American Journal of Epidemiology* 1994; 140(5):409-417.
- (707) Tashkin DP, Shapiro BJ, Lee YE et al. Effects of smoked marijuana in experimentally induced asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1975; 112:377-386.
- (708) Tashkin DP, Baldwin GC, Sarafian T et al. Respiratory and immunologic consequences of marijuana smoking. *Journal of Clinical Pharmacology* 2002; 42(11):71S-81S.
- (709) Fligel SEG, Roth MD, Kleerup EC et al. Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. *Chest* 1997; 112(2):319-326.

- (710) Patton GC, Coffey C, Carlin JB et al. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *British Medical Journal* 2002; 325(7374):1195-1198.
- (711) Zammit S, Allebeck P, Andreasson S et al. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *British Medical Journal* 2002; 325(7374):1199-1201.
- (712) Wayne WS, Wehrle PF, Carroll RE. Oxidant Air Pollution and Athletic Performance. *Journal of the American Medical Association* 1967; 199(12):901-&.
- (713) Dockery DW, Pope CA. Acute Respiratory Effects of Particulate Air-Pollution. *Annual Review of Public Health* 1994; 15:107-132.
- (714) Rundell KW. High levels of airborne ultrafine and fine particulate matter in indoor ice arenas. *Inhalation Toxicology* 2003; 15(3):237-250.
- (715) Riedl M, Diaz-Sanchez D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005; 115(2):221-228.
- (716) Nordenhall C, Pourazar J, Ledin MC et al. Diesel exhaust enhances airway responsiveness in asthmatic subjects. *European Respiratory Journal* 2001; 17(5):909-915.
- (717) Devouassoux G, Saxon A, Metcalfe DD et al. Chemical constituents of diesel exhaust particles induce IL-4 production and histamine release by human basophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 109(5):847-853.
- (718) Nemmar A, Hoet PHM, Vermynen J et al. Pharmacological stabilization of mast cells abrogates late thrombotic events induced by diesel exhaust particles in hamsters. *Circulation* 2004; 110(12):1670-1677.
- (719) Boezen HM, van der Zee SC, Postma DS et al. Effects of ambient air pollution on upper and lower respiratory symptoms and peak expiratory flow in children. *Lancet* 1999; 353(9156):874-878.
- (720) Schelegle ES, Adams WC. Reduced Exercise Time in Competitive Simulations Consequent to Low-Level Ozone Exposure. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1986; 18(4):408-414.
- (721) Farrell BP, Kerr HD, Kulle TJ et al. Adaptation in Human-Subjects to the Effects of Inhaled Ozone After Repeated Exposure. *American Review of Respiratory Disease* 1979; 119(5):725-730.
- (722) Linn WS, Medway DA, Anzar UT et al. Persistence of Adaptation to Ozone in Volunteers Exposed Repeatedly for 6 Weeks. *American Review of Respiratory Disease* 1982; 125(5):491-495.

- (723) Adams WC. Effects of Ozone Exposure at Ambient Air-Pollution Episode Levels on Exercise Performance. *Sports Medicine* 1987; 4(6):395-424.
- (724) Horstman DH, Folinsbee LJ, Ives PJ et al. Ozone Concentration and Pulmonary Response Relationships for 6.6-Hour Exposures with 5 Hours of Moderate Exercise to 0.08, 0.10, and 0.12 Ppm. *American Review of Respiratory Disease* 1990; 142(5):1158-1163.
- (725) Kehrl HR, Peden DB, Ball B et al. Increased specific airway reactivity of persons with mild allergic asthma after 7.6 hours of exposure to 0.16 ppm ozone. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999; 104(6):1198-1204.
- (726) McConnell R, Berhane K, Gilliland F et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet* 2002; 359(9304):386-391.
- (727) Beckett WS, McDonnell WF, Horstman DH et al. Role of the Parasympathetic Nervous-System in Acute Lung Response to Ozone. *Journal of Applied Physiology* 1985; 59(6):1879-1885.
- (728) Schelegle ES, Adams WC, Siefkin AD. Indomethacin Pretreatment Reduces Ozone-Induced Pulmonary-Function Decrements in Human-Subjects. *American Review of Respiratory Disease* 1987; 136(6):1350-1354.
- (729) McKenzie DC, Stirling DR, Fadl S et al. The Effects of Salbutamol on Pulmonary-Function in Cyclists Exposed to Ozone - A Pilot-Study. *Canadian Journal of Sport Sciences-Revue Canadienne des Sciences du Sport* 1987; 12(1):46-48.
- (730) Horstman DH, Roger LJ, Kerhl HR. Airway sensitivity of asthmatics to sulfur dioxide. *Toxicology and Industrial Health* 1986; 2:289-298.
- (731) Linn WS, Shamoo DA, Spier CE et al. Respiratory Effects of 0.75 Ppm Sulfur-Dioxide in Exercising Asthmatics - Influence of Upper-Respiratory Defenses. *Environmental Research* 1983; 30(2):340-348.
- (732) Gong H. Health-Effects of Air-Pollution - A Review of Clinical-Studies. *Clinics in Chest Medicine* 1992; 13(2):201-214.
- (733) 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. *European Respiratory Journal* 1991; 4(3):332-339.
- (734) Bauer MA, Utell MJ, Morrow PE et al. Inhalation of 0.30 Ppm Nitrogen-Dioxide Potentiates Exercise-Induced Bronchospasm in Asthmatics. *American Review of Respiratory Disease* 1986; 134(6):1203-1208.
- (735) Linn WS, Shamoo DA, Spier CE et al. Controlled Exposure of Volunteers with Chronic Obstructive Pulmonary-Disease to Nitrogen-Dioxide. *Archives of Environmental Health* 1985; 40(6):313-317.

- (736) Corrao W. Asthma in athletes - Exercise-induced bronchoconstriction in figure skaters. *Chest* 1996; 109(2):298-299.
- (737) Anderson SD, Fitch K, Perry CP et al. Responses to bronchial challenge submitted for approval to use inhaled beta(2)-agonists before an event at the 2002 Winter Olympics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 111(1):45-50.
- (738) Levy JI, Lee K, Yanagisawa Y et al. Determinants of nitrogen dioxide concentrations in indoor ice skating rinks. *American Journal of Public Health* 1998; 88(12):1781-1786.
- (739) Rundell KW. Pulmonary function decay in women ice hockey players: Is there a relationship to ice rink air quality? *Inhal Toxicol* 2004; 16(3):117-123.
- (740) Anderson SD, Brannan JD. Long-acting beta 2-adrenoceptor agonists and exercise-induced asthma: lessons to guide us in the future. *Paediatric Drugs* 2004; 6:161-175.
- (741) Bisgaard H. Effect of long-acting beta(2) agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatric Pulmonology* 2003; 36(5):391-398.
- (742) Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: Respiratory tolerance to regular beta(2)-agonist use in patients with asthma. *Annals of Internal Medicine* 2004; 140(10):802-813.
- (743) Anderson SD. Single-dose agents in the prevention of exercise-induced asthma: a descriptive review. *Treatments in Respiratory Medicine* 2004; 3:365-379.
- (744) Gibson GJ, Greenacre JK, Konig P et al. Use of Exercise Challenge to Investigate Possible Tolerance to Beta-Adrenoceptor Stimulation in Asthma. *British Journal of Diseases of the Chest* 1978; 72(3):199-206.
- (745) Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG et al. Reduced Protection Against Exercise-Induced Bronchoconstriction After Chronic Dosing with Salmeterol. *Respiratory Medicine* 1994; 88(5):363-368.
- (746) Inman MD, Obyrne PM. The effect of regular inhaled albuterol on exercise-induced bronchoconstriction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996; 153(1):65-69.
- (747) Simons FER, Gerstner TV, Cheang MS. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997; 99(5):655-659.
- (748) Nelson JA, Strauss L, Skowronski M et al. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *New England Journal of Medicine* 1998; 339(3):141-146.
- (749) Hancox RJ, Subbarao P, Kamada D et al. B-2-agonist tolerance and exercise-induced bronchospasm. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 165(8):1068-1070.

- (750) Storms WW. Review of exercise-induced asthma. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2003; 35(9):1464-1470.
- (751) Rundell KW, Wilber RL, Szmedra L et al. Exercise-induced asthma screening of elite athletes: field versus laboratory exercise challenge. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2000; 32(2):309-316.
- (752) Tsitsimpikou C, Tsiokanos A, Tsarouhas K et al. Medication Use by Athletes at the Athens 2004 Summer Olympic Games. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2009; 19(1):33-38.
- (753) Anderson SD, Sue-Chu M, Perry CP et al. Bronchial challenges in athletes applying to inhale a beta(2)-agonist at the 2004 Summer Olympics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 117(4):767-773.
- (754) Dickinson JW, Whyte GP, McConnell AK et al. Impact of changes in the IOC-MC asthma criteria: a British perspective. *Thorax* 2005; 60(8):629-632.
- (755) Durand F, Kippelen P, Ceugniet F et al. Undiagnosed exercise-induced bronchoconstriction in ski-mountaineers. *International Journal of Sports Medicine* 2005; 26(3):233-237.
- (756) Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD et al. Asthma and the elite athlete: Summary of the International Olympic Committee's Consensus Conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; 122(2):254-260.
- (757) Pauwels R, Joos G, Vanderstraeten M. Bronchial Hyperresponsiveness Is Not Bronchial Hyperresponsiveness Is Not Bronchial-Asthma. *Clinical Allergy* 1988; 18(4):317-321.
- (758) Smith CM, Anderson SD. Inhalational Challenge Using Hypertonic Saline in Asthmatic Subjects - A Comparison with Responses to Hyperpnoea, Methacholine and Water. *European Respiratory Journal* 1990; 3(2):144-151.
- (759) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal* 2005; 26(2):319-338.
- (760) Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Revue des maladies respiratoires* 2007; 24(3):S83-S108.
- (761) 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* 1993; 6:5-40.
- (762) Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH et al. Airway Responsiveness - Standardized Challenge Testing with Pharmacological, Physical and Sensitizing Stimuli in Adults - Report Working Party Standardization of Lung-Function Tests European-Community

for Steel and Coal - Official Statement of the European Respiratory Society. *European Respiratory Journal* 1993; 6:53-83.

- (763) Pattermore PK, Asher MI, Harrison AC et al. The Interrelationship Among Bronchial Hyperresponsiveness, the Diagnosis of Asthma, and Asthma Symptoms. *American Review of Respiratory Disease* 1990; 142(3):549-554.
- (764) Skloot G, Permutt S, Togias A. Airway Hyperresponsiveness in Asthma - A Problem of Limited Smooth-Muscle Relaxation with Inspiration. *Journal of Clinical Investigation* 1995; 96(5):2393-2403.
- (765) Brusasco V, Crimi E, Barisione G et al. Airway responsiveness to methacholine: effects of deep inhalations and airway inflammation. *Journal of Applied Physiology* 1999; 87(2):567-573.
- (766) Crapo RO, Hankinson JL, Irvin C. Standardization of spirometry. The Official Statement of the American Thoracic Society. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994; 152:1107-1136.
- (767) Crimi E, Spanevello A, Neri M et al. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 157(1):4-9.
- (768) Crapo RO, Casaburi R, Coates AL et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing - 1999. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 161(1):309-329.
- (769) The European Respiratory Monograph Number 33. Diagnosis, prevention and treatment of exercise-related asthma, respiratory and allergic disorders in sports. Wakefield, UK: European Society Journals Ltd, 2005; 107 pages.
- (770) Custovic A, Arifhodzic N, Robinson A et al. Exercise Testing Revisited - the Response to Exercise in Normal and Atopic Children. *Chest* 1994; 105(4):1127-1132.
- (771) Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E et al. Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults. *European Respiratory Journal* 1999; 14(3):659-668.
- (772) Anderson SD, Lambert S, Brannan JD et al. Laboratory protocol for exercise asthma to evaluate salbutamol given by two devices. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2001; 33(6):893-900.
- (773) Carlsen KH, Engh G, Mork M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respiratory Medicine* 2000; 94(8):750-755.
- (774) Carlsen KH, Engh G, Mork M et al. Cold air inhalation and exercise-induced bronchoconstriction in relationship to metacholine bronchial responsiveness: different

- patterns in asthmatic children and children with other chronic lung diseases. *Respiratory Medicine* 1998; 92(2):308-315.
- (775) 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. *American Review of Respiratory Disease* 1985; 131(1):31-35.
- (776) Eliasson AH, Phillips YY, Rajagopal KR et al. Sensitivity and Specificity of Bronchial Provocation Testing - An Evaluation of 4 Techniques in Exercise-Induced Bronchospasm. *Chest* 1992; 102(2):347-355.
- (777) Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM et al. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique - A development of a standardized dosing schedule in asthmatics. *Chest* 1996; 109(6):1520-1524.
- (778) Hurwitz KM, Argyros GJ, Roach JM et al. Interpretation of Eucapnic Voluntary Hyperventilation in the Diagnosis of Asthma. *Chest* 1995; 108(5):1240-1245.
- (779) 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.
- (780) Anderson SD, Argyros GJ, Magnussen H et al. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *BMJ* 2001; 35(5):344-347.
- (781) Mannix ET, Manfredi F, Farber MO. A comparison of two challenge tests for identifying exercise-induced bronchospasm in figure skaters. *Chest* 1999; 115(3):649-653.
- (782) 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.
- (783) Anderson SD. Is There A Unifying Hypothesis for Exercise-Induced Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1984; 73(5):660-665.
- (784) Smith CM, Anderson SD. Hyperosmolarity As the Stimulus to Asthma Induced by Hyperventilation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1986; 77(5):729-736.
- (785) Belcher NG, Lee TH, Rees PJ. Airway Responses to Hypertonic Saline, Exercise and Histamine Challenges in Bronchial-Asthma. *European Respiratory Journal* 1989; 2(1):44-48.
- (786) Boulet LP, Turcotte H. Comparative effects of hyperosmolar saline inhalation and exercise in asthma. *Immunology and Allergy Practice* 1989; 11:93-100.

- (787) Koskela HO, Hyvarinen L, Brannan JD et al. Coughing during mannitol challenge is associated with asthma. *Chest* 2004; 125(6):1985-1992.
- (788) Gibson PG, Hargreave FE, Girgisgabardo A et al. Chronic Cough with Eosinophilic Bronchitis - Examination for Variable Air-Flow Obstruction and Response to Corticosteroid. *Clinical and Experimental Allergy* 1995; 25(2):127-132.
- (789) Daviskas E, Anderson SD, Gonda I et al. Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects. *European Respiratory Journal* 1996; 9(4):725-732.
- (790) Daviskas E, Anderson SD, Brannan JD et al. Inhalation of dry-powder mannitol increases mucociliary clearance. *European Respiratory Journal* 1997; 10(11):2449-2454.
- (791) Anderson SD, Dutoit JI, Rodwell LT et al. Acute Effect of Sodium Cromoglycate on Airway Narrowing Induced by 4.5-Percent Saline Aerosol - Outcome Before and During Treatment with Aerosol Corticosteroids in Patients with Asthma. *Chest* 1994; 105(3):673-680.
- (792) Brannan JD, Koskela H, Anderson SD et al. Budesonide reduces sensitivity and reactivity to inhaled mannitol in asthmatic subjects. *Respirology* 2002; 7(1):37-44.
- (793) Leuppi JD, Brannan JD, Anderson SD. Bronchial provocation tests: The rationale for using inhaled mannitol as a test for airway hyperresponsiveness. *Swiss Medical Weekly* 2002; 132(13-14):151-158.
- (794) Rabone SJ, Phoon WO, Anderson SD et al. Hypertonic saline challenge in an adult epidemiological survey. *Occupational Medicine-Oxford* 1996; 46(3):177-185.
- (795) Rodwell LT, Anderson SD, Dutoit J et al. Nedocromil Sodium Inhibits the Airway Response to Hyperosmolar Challenge in Patients with Asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1992; 146(5):1149-1155.
- (796) Brannan JD, Anderson SD, Freed R et al. Nedocromil sodium inhibits responsiveness to inhaled mannitol in asthmatic subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 161(6):2096-2099.
- (797) Brannan JD, Anderson SD, Gomes K et al. Fexofenadine decreases sensitivity to and montelukast improves recovery from inhaled mannitol. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 163(6):1420-1425.
- (798) Boulet LP, Turcotte H, Tennina S. Comparative Efficacy of Salbutamol, Ipratropium, and Cromoglycate in the Prevention of Bronchospasm Induced by Exercise and Hyperosmolar Challenges. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1989; 83(5):882-887.

- (799) Koskela HO, Hyvarinen L, Brannan JD et al. Sensitivity and validity of three bronchial provocation tests to demonstrate the effect of inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 2003; 124(4):1341-1349.
- (800) Riedler J, Reade T, Dalton M et al. Hypertonic Saline Challenge in An Epidemiologic Survey of Asthma in Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994; 150(6):1632-1639.
- (801) Riedler J, Gamper A, Eder W et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness to 4.5% saline and its relation to asthma and allergy symptoms in Austrian children. *European Respiratory Journal* 1998; 11(2):355-360.
- (802) Gibson PG, Saltos N, Borgas T. Airway mast cells and eosinophils correlate with clinical severity and airway hyperresponsiveness in corticosteroid-treated asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 105(4):752-759.
- (803) 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.
- (804) Anderson SD. Asthma provoked by exercise, hyperventilation, and the inhalation of non-isotonic aerosols. In: Barnes PJ RITSe, editor. *Asthma: Basic Mechanisms and Clinical Management*. London: Academic Press, 1992: 473-490.
- (805) Anderson SD, Brannan J, Spring J et al. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997; 156(3):758-765.
- (806) Brannan JD, Koskela H, Anderson SD et al. Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 158(4):1120-1126.
- (807) Powell DM, Karanfilov BI, Beechler KB et al. Paradoxical vocal cord dysfunction in juveniles. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 2000; 126(1):29-34.
- (808) Bjornsdottir US, Gudmundsson K, Hjartarson H et al. Exercise-induced laryngochalasia: an imitator of exercise-induced bronchospasm. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 2000; 85(5):387-391.
- (809) Smith RJH, Bauman NM, Bent JP et al. Exercise-Induced Laryngomalacia. *Annals of Otolaryngology Rhinology and Laryngology* 1995; 104(7):537-541.
- (810) Lowhagen O, Arvidsson M, Bjarneman P et al. Exercise-induced respiratory symptoms are not always asthma. *Respiratory Medicine* 1999; 93(10):734-738.
- (811) Hammo AH, Weinberger MM. Exercise-induced hyperventilation: a pseudoasthma syndrome. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 1999; 82(6):574-578.

- (812) Gardner WN. Hyperventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 170(2):105-106.
- (813) Rundell KW, Spiering BA. Inspiratory stridor in elite athletes. *Chest* 2003; 123(2):468-474.
- (814) Chemery L, Le Clech G, Delaval P et al. Exercise-induced laryngomalacia. *Revue des maladies respiratoires* 2002; 19(5):641-643.
- (815) McFadden ER, Zawadski DK. Vocal cord dysfunction masquerading as exercise-induced asthma - A physiologic cause for "choking" during athletic activities. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996; 153(3):942-947.
- (816) Newman KB, Mason UG, Schmaling KB. Clinical-Features of Vocal Cord Dysfunction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995; 152(4):1382-1386.
- (817) Brugman SM, Simons SM. Vocal cord dysfunction - Don't mistake it for asthma. *Physician and Sportsmedicine* 1998; 26(5):63-+.
- (818) Perkins PJ, Morris MJ. Vocal cord dysfunction induced by methacholine challenge testing. *Chest* 2002; 122(6):1988-1993.
- (819) Morris MJ, Deal LE, Bean DR et al. Vocal cord dysfunction in patients with exertional dyspnea. *Chest* 1999; 116(6):1676-1682.
- (820) Perkner JJ, Fennelly KP, Balkissoon R et al. Irritant-associated vocal cord dysfunction. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 1998; 40(2):136-143.
- (821) Christensen P, Thomsen SF, Rasmussen N et al. Exercise-induced laryngeal obstructions objectively assessed using EILOMEA. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2010; 267(3):401-407.
- (822) Gessler EM, Simko EJ, Greinwald JH. Adult laryngomalacia: An uncommon clinical entity. *American Journal of Otolaryngology* 2002; 23(6):386-389.
- (823) Mandell DL, Arjmand EM. Laryngomalacia induced by exercise in a pediatric patient. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2003; 67(9):999-1003.
- (824) Beaty MM, Wilson JS, Smith RJH. Laryngeal motion during exercise. *Laryngoscope* 1999; 109(1):136-139.
- (825) Patel NJ, Jorgensen C, Kuhn J et al. Concurrent laryngeal abnormalities in patients with paradoxical vocal fold dysfunction. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2004; 130(6):686-689.
- (826) Jack S, Rossiter HB, Pearson MG et al. Ventilatory responses to inhaled carbon dioxide, hypoxia, and exercise in idiopathic hyperventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 170(2):118-125.

- (827) Gauger PG, Overbeck MC, Chambers SD et al. Measuring functional residual capacity in normal and oleic acid-injured lungs. *Journal of Surgical Research* 1996; 63(1):204-208.
- (828) Adir Y, Shupak A, Gil A et al. Swimming-induced pulmonary edema - Clinical presentation and serial lung function. *Chest* 2004; 126(2):394-399.
- (829) Powers SK, Martin D, Cicale M et al. Exercise-Induced Hypoxemia in Athletes - Role of Inadequate Hyperventilation. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 1992; 65(1):37-42.
- (830) Dempsey JA, Johnson BD, Saupe KW. Adaptations and Limitations in the Pulmonary System During Exercise. *Chest* 1990; 97(3):S81-S87.
- (831) Durand F, Mucci P, Prefaut C. Evidence for an inadequate hyperventilation inducing arterial hypoxemia at submaximal exercise in all highly trained endurance athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2000; 32(5):926-932.
- (832) Helenius I, Lumme A, Haahtela T. Asthma, airway inflammation and treatment in elite athletes. *Sports Medicine* 2005; 35(7):565-574.
- (833) Anderson SD, Seale JP, Rozea P et al. Inhaled and Oral Salbutamol in Exercise-Induced Asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1976; 114(3):493-500.
- (834) Anderson SD, Rozea PJ, Dolton R et al. Inhaled and Oral Bronchodilator Therapy in Exercise Induced Asthma. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 1975; 5(6):544-550.
- (835) Hills EA, Davies S, Geary M. Salmefamol and Salbutamol in Exercise-Induced Asthma in Children. *British Journal of Diseases of the Chest* 1976; 70(2):78-82.
- (836) Shapiro GG, Kemp JP, Dejong R et al. Effects of Albuterol and Procaterol on Exercise-Induced Asthma. *Annals of Allergy* 1990; 65(4):273-276.
- (837) Mcalpine LG, Thomson NC. Prophylaxis of Exercise-Induced Asthma with Inhaled Formoterol, A Long-Acting Beta-2-Adrenergic Agonist. *Respiratory Medicine* 1990; 84(4):293-295.
- (838) Anderson SD, Rodwell LT, Dutoit J et al. Duration of Protection by Inhaled Salmeterol in Exercise-Induced Asthma. *Chest* 1991; 100(5):1254-1260.
- (839) Green CP, Price JF. Prevention of Exercise Induced Asthma by Inhaled Salmeterol Xinafoate. *Archives of Disease in Childhood* 1992; 67(8):1014-1017.
- (840) Byrne PM. Pharmacological management of mild or moderate persistent asthma. *Lancet* 2006; 368:794-803.

- (841) Polosa R. Critical appraisal of antileukotriene use in asthma management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2007; 13(1):24-30.
- (842) Hartley JPR, Charles TJ, Seaton A. Betamethasone Valerate Inhalation and Exercise-Induced Asthma in Adults. *British Journal of Diseases of the Chest* 1977; 71(4):253-258.
- (843) Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A et al. Effect of Inhaled Budesonide on Bronchial Reactivity to Histamine, Exercise, and Eucapnic Dry Air Hyperventilation in Patients with Asthma. *Thorax* 1991; 46(11):811-816.
- (844) Waalkens JH, Vanessenzandvliet EEM, Gerritsen J et al. The Effect of An Inhaled Corticosteroid (Budesonide) on Exercise-Induced Asthma in Children. *European Respiratory Journal* 1993; 6(5):652-656.
- (845) Jonasson G, Carlsen KH, Hultquist C. Low-dose budesonide improves exercise-induced bronchospasm in schoolchildren. *Pediatric Allergy and Immunology* 2000; 11(2):120-125.
- (846) Thio BJ, Slingerland GLM, Nagelkerke AF et al. Effects of single-dose fluticasone on exercise-induced asthma in asthmatic children: A pilot study. *Pediatric Pulmonology* 2001; 32(2):115-121.
- (847) Hofstra WB, Neijens HJ, Duiverman EJ et al. Dose-responses over time to inhaled fluticasone propionate treatment of exercise- and methacholine-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Pediatric Pulmonology* 2000; 29(6):415-423.
- (848) Peroni DG, Piacentini GL, Ressa M et al. Time efficacy of a single dose of montelukast on exercise-induced asthma in children. *Pediatric Allergy and Immunology* 2002; 13(6):434-437.
- (849) Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *Journal of Pediatrics* 1998; 133(3):424-428.
- (850) Hartley JPR, Davies BH. Cholinergic Blockade in the Prevention of Exercise-Induced Asthma. *Thorax* 1980; 35(9):680-685.
- (851) Poppius H, Sovijarvi ARA, Tammilehto L. Lack of Protective Effect of High-Dose Ipratropium on Bronchoconstriction Following Exercise with Cold Air Breathing in Patients with Mild Asthma. *European Journal of Respiratory Diseases* 1986; 68(5):319-325.
- (852) Langdeau JB, Boulet LP. Prevalence and mechanisms of development of asthma and airway hyperresponsiveness in athletes. *Sports Medicine* 2001; 31(8):601-616.

- (853) Knopfli BH, Bar-Or O, Araujo CGS. Effect of ipratropium bromide on EIB in children depends on vagal activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2005; 37(3):354-359.
- (854) Randolph C. An update on exercise-induced bronchoconstriction with and without asthma. *Current Allergy and Asthma Reports* 2009; 9(6):433-438.
- (855) Parsons JP, Mastronarde JG. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Chest* 2005; 128(6):3966-3974.
- (856) Gong H, Tashkin DP, Dauphinee B et al. Effects of Oral Cetirizine, A Selective H-1 Antagonist, on Allergen-Induced and Exercise-Induced Bronchoconstriction in Subjects with Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1990; 85(3):632-641.
- (857) Nogrady SG, Hahn AG. H-2-Receptor Blockade and Exercise-Induced Asthma. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1984; 18(5):795-797.
- (858) Laursen LC, Johannesson N, Weeke B. Effects of Enprofylline and Theophylline on Exercise-Induced Asthma. *Allergy* 1985; 40(7):506-509.
- (859) Spooner C, Rowe BH, Saunders LD. Nedocromil sodium in the treatment of exercise-induced asthma: a meta-analysis. *European Respiratory Journal* 2000; 16(1):30-37.
- (860) Pavord ID, Wisniewski A, Tattersfield AE. Inhaled Frusemide and Exercise Induced Asthma - Evidence of A Role for Inhibitory Prostanoids. *Thorax* 1992; 47(10):797-800.
- (861) Boner AL, Sette L, Destefano G. Effects of Different Dosages of the Calcium-Antagonist Verapamil in Exercise-Induced and Methacholine-Induced Bronchospasm in Children with Chronic Asthma. *Journal of Asthma* 1987; 24(2):81-89.
- (862) Crimi N, Palermo F, Sorace R et al. Effect of A Calcium-Antagonist, Nifedipine, in Exercise-Induced Asthma. *Respiration* 1984; 45(3):262-264.
- (863) Harman E, Hill M, Fiebelman R et al. The Effect of Oral Diltiazem on Airway Reactivity to Methacholine and Exercise in Subjects with Mild Intermittent Asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1987; 136(5):1179-1182.
- (864) Bedi JF, Gong H, Horvath SM. Enhancement of Exercise Performance with Inhaled Albuterol. *Canadian Journal of Sport Sciences-Revue Canadienne des Sciences du Sport* 1988; 13(2):144-148.
- (865) Larsson K, Gavhed D, Larsson L et al. Influence of a beta(2)-agonist on physical performance at low temperature in elite athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1997; 29(12):1631-1636.
- (866) Sandsund M, Sue-Chu M, Helgerud J et al. Effect of cold exposure (-15 degrees C) and Salbutamol treatment on physical performance in elite nonasthmatic cross-country

- skiers. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 1998; 77(4):297-304.
- (867) Morton AR, Joyce K, Papalia SM et al. Is salmeterol ergogenic? *Clinical Journal of Sport Medicine* 1996; 6(4):220-225.
- (868) Meeuwisse WH, McKenzie DC, Hopkins SR et al. The Effect of Salbutamol on Performance in Elite Nonasthmatic Athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1992; 24(10):1161-1166.
- (869) Fleck SJ, Lucia A, Storms WW et al. Effects of Acute Inhalation of Albuterol on Submaximal and Maximal Vo₂ and Blood Lactate. *International Journal of Sports Medicine* 1993; 14(5):239-243.
- (870) Unnithan VB, Thomson KJ, Aitchison TC et al. Beta-2-Agonists and Running Economy in Prepubertal Boys. *Pediatric Pulmonology* 1994; 17(6):378-382.
- (871) Heir T, Stemshaug H. Salbutamol and high-intensity treadmill running in nonasthmatic highly conditioned athletes. *Scandinavian journal of medicine and science in sports* 1995; 5:231-236.
- (872) Norris SR, Petersen SR, Jones RL. The effect of salbutamol on performance in endurance cyclists. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 1996; 73(3-4):364-368.
- (873) Goubault C, Perault MC, Leleu E et al. Effects of inhaled salbutamol in exercising non-asthmatic athletes. *Thorax* 2001; 56(9):675-679.
- (874) Signorile JF, Kaplan TA, Applegate B et al. Effects of Acute Inhalation of the Bronchodilator, Albuterol, on Power Output. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1992; 24(6):638-642.
- (875) Morton AR, Papalia SM, Fitch KD. Changes in anaerobic power and strength performances after inhalation of salbutamol in nonasthmatics athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine* 1993; 3:14-19.
- (876) Lemmer JT, Fleck SJ, Wallach JM et al. The Effects of Albuterol on Power Output in Nonasthmatic Athletes. *International Journal of Sports Medicine* 1995; 16(4):243-249.
- (877) McDowell SL, Fleck SJ, Storms WW. The effects of salmeterol on power output in nonasthmatic athletes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1997; 99(4):443-449.
- (878) Sue-Chu M, Sandsund M, Holand B et al. Montelukast does not affect exercise performance at subfreezing temperature in highly trained non-asthmatic endurance athletes. *International Journal of Sports Medicine* 2000; 21(6):424-428.

- (879) Katelaris CH, Carrozzi FM, Burke TV. Allergic rhinoconjunctivitis in elite athletes - Optimal management for quality of life and performance. *Sports Medicine* 2003; 33(6):401-406.
- (880) Katelaris CH, Carrozzi FM, Burke TV et al. Effects of intranasal budesonide on symptoms, quality of life, and performance in elite athletes with allergic rhinoconjunctivitis. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2002; 12(5):296-300.
- (881) Passali D, Damiani V, Passali GC et al. Alterations in rhinosinusal homeostasis in a sportive population: our experience with 106 athletes. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2004; 261(9):502-506.
- (882) Sibbald B, Rink E. Epidemiology of Seasonal and Perennial Rhinitis - Clinical Presentation and Medical History. *Thorax* 1991; 46(12):895-901.
- (883) Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD et al. Epidemiology of Physician-Diagnosed Allergic Rhinitis in Childhood. *Pediatrics* 1994; 94(6):895-901.
- (884) Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD et al. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 109(3):419-425.
- (885) 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999; 104(2):301-304.
- (886) Pedersen PA, Weeke ER. Asthma and Allergic Rhinitis in the Same Patients. *Allergy* 1983; 38(1):25-29.
- (887) Braman SS, Barrows AA, Decotiis BA et al. Airway Hyperresponsiveness in Allergic Rhinitis - A Risk Factor for Asthma. *Chest* 1987; 91(5):671-674.
- (888) Chakir J, Laviolette M, Turcotte H et al. Cytokine expression in the lower airways of nonasthmatic subjects with allergic rhinitis: Influence of natural allergen exposure. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 106(5):904-910.
- (889) Chanaz P, Vignola AM, Vic P et al. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 159(2):588-595.
- (890) Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in Bronchial Responsiveness Following Nasal Provocation with Allergen. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1992; 89(2):611-618.
- (891) Henriksen JM, Wenzel A. Effect of An Intranasally Administered Corticosteroid (Budesonide) on Nasal Obstruction, Mouth Breathing, and Asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1984; 130(6):1014-1018.

- (892) Watson WTA, Becker AB, Simons FER. Treatment of Allergic Rhinitis with Intranasal Corticosteroids in Patients with Mild Asthma - Effect on Lower Airway Responsiveness. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1993; 91(1):97-101.
- (893) Fontanari P, Burnet H, ZattaraHartmann MC et al. Changes in airway resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry, or moist air in normal individuals. *Journal of Applied Physiology* 1996; 81(4):1739-1743.
- (894) Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 108(5):S147-S334.
- (895) Rupp NT, Guill MF, Brudno DS. Unrecognized Exercise-Induced Bronchospasm in Adolescent Athletes. *American Journal of Diseases of Children* 1992; 146(8):941-944.
- (896) Rundell KW, Jenkinson DM. Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete. *Sports Med* 2002; 32(9):583-600.
- (897) Widdicombe JG. Neurophysiology of the Cough Reflex. *European Respiratory Journal* 1995; 8(7):1193-1202.
- (898) Johansson A, Lowhagen O, Millqvist E et al. Capsaicin inhalation test for identification of sensory hyperreactivity. *Respiratory Medicine* 2002; 96(9):731-735.
- (899) Millqvist E, Bende M, Lowhagen O. Sensory hyperreactivity - a possible mechanism underlying cough and asthma-like symptoms. *Allergy* 1998; 53(12):1208-1212.
- (900) Choudry NB, Fuller RW, Pride NB. Sensitivity of the Human Cough Reflex - Effect of Inflammatory Mediators Prostaglandin-E2, Bradykinin, and Histamine. *American Review of Respiratory Disease* 1989; 140(1):137-141.
- (901) Stone R, Barnes PJ, Fuller RW. Contrasting Effects of Prostaglandin-E2 and Prostaglandin-F2-Alpha on Sensitivity of the Human Cough Reflex. *Journal of Applied Physiology* 1992; 73(2):649-653.
- (902) Murlas CG, Roun JH. Sequence of Pathologic-Changes in the Airway Mucosa of Guinea-Pigs During Ozone-Induced Bronchial Hyperreactivity. *American Review of Respiratory Disease* 1985; 131(3):314-320.
- (903) Hazbun ME, Hamilton R, Holian A et al. Ozone-Induced Increases in Substance-P and 8-Epi-Prostaglandin-F(2-Alpha) in the Airways of Human-Subjects. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 1993; 9(5):568-572.
- (904) Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic Cough As the Sole Presenting Manifestation of Bronchial-Asthma. *New England Journal of Medicine* 1979; 300(12):633-637.
- (905) Katz RM, Siegel SC, Rachelefsky GS. Chronic Cough in Athletes. *Clinical Reviews in Allergy* 1988; 6(4):413-441.

- (906) Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y et al. Cough Receptor Sensitivity and Bronchial Responsiveness in Normal and Asthmatic Subjects. *European Respiratory Journal* 1992; 5(3):291-295.
- (907) Doherty MJ, Mister R, Pearson MG et al. Capsaicin responsiveness and cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55(8):643-649.
- (908) OConnell F, Thomas VE, Studham JM et al. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respiratory Medicine* 1996; 90(5):279-286.
- (909) Fujimura M, Kasahara K, Kamio Y et al. Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin. *European Respiratory Journal* 1996; 9(8):1624-1626.
- (910) Heir T. Longitudinal variations in bronchial responsiveness in cross-country skiers and controls subjects. *Scand J Med Sci Sports* 1994; 4:134-139.
- (911) Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM et al. Effects of montelukast on airway narrowing from eucapnic voluntary hyperventilation and cold air exercise. *British Journal of Sports Medicine* 2005; 39(4):232-236.
- (912) Helenius I, Lumme A, Ounap J et al. No effect of montelukast on asthma-like symptoms in elite ice hockey players. *Allergy* 2004; 59(1):39-44.
- (913) 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):63S-71S.
- (914) Pratter MR. Cough and the common cold - ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1):72S-74S.
- (915) Pratter MR. Overview of common causes of chronic cough - ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1):59S-62S.
- (916) Hughes WT. The athlete: an immunocompromised host. *Adv Pediatr Infect Dis* 1997; 13:79-99.
- (917) 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.
- (918) OConnell F, Thomas VE, Studham JM et al. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respiratory Medicine* 1996; 90(5):279-286.
- (919) 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):63S-71S.
- (920) Boulet LP. Tout sur la toux. *Le clinicien* 2008; 23(4):77-82.

- (921) Banner AS, Chausow A, Green J. The Tussive Effect of Hyperpnea with Cold Air. *American Review of Respiratory Disease* 1985; 131(3):362-367.
- (922) Deal EC, McFadden ER, Ingram RH et al. Role of Respiratory Heat-Exchange in Production of Exercise-Induced Asthma. *Journal of Applied Physiology* 1979; 46(3):467-475.
- (923) Obyrne PM, Ryan G, Morris M et al. Asthma Induced by Cold Air and Its Relation to Nonspecific Bronchial Responsiveness to Methacholine. *American Review of Respiratory Disease* 1982; 125(3):281-285.
- (924) Ternesten-Hasseus E, Farbrot A, Lowhagen O et al. Sensitivity to methacholine and capsaicin in patients with unclear respiratory symptoms. *Allergy* 2002; 57(6):501-507.
- (925) Connell JT. Quantitative Intranasal Pollen Challenges .3. Priming Effect in Allergic Rhinitis. *Journal of Allergy* 1969; 43(1):33-&.
- (926) Hammerman SI, Becker JM, Rogers J et al. Asthma screening of high school athletes: identifying the undiagnosed and poorly controlled. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 2002; 88(4):380-384.
- (927) Hallstrand TS, Curtis JR, Koepsell TD et al. Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction. *Journal of Pediatrics* 2002; 141(3):343-349.
- (928) Wahn U, Bergmann RL, Nickel R. Early life markers of atopy and asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 1998; 28:20-21.
- (929) British guideline on the management of asthma - A national clinical guideline - Introduction. *Thorax* 2003; 58:11-194.
- (930) Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ et al. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 108(4):509-515.
- (931) Hesselmar B, Aberg N, Aberg B et al. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clinical and Experimental Allergy* 1999; 29(5):611-617.
- (932) Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357(9258):752-756.
- (933) Holt PG, Sly PD, Bjorksten B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatric Allergy and Immunology* 1997; 8(2):53-58.
- (934) Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the hygiene hypothesis. *Thorax* 2000; 55(Suppl.1):S2-S10.

- (935) Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clinical and Experimental Allergy* 2001; 31(8):1295-1302.
- (936) Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR et al. The Effect of Maternal Smoking During Pregnancy on Early Infant Lung-Function. *American Review of Respiratory Disease* 1992; 145(5):1129-1135.
- (937) Cook DG, Strachan DP, Carey IM. Parental smoking and spirometric indices in children. *Thorax* 1998; 53(10):884-893.
- (938) Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: A systematic review with meta-analysis of prospective studies. *Journal of Pediatrics* 2001; 139(2):261-266.
- (939) Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM et al. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56(3):192-197.
- (940) Braback L, Breborowicz A, Dreborg S et al. Atopic Sensitization and Respiratory Symptoms Among Polish and Swedish School-Children. *Clinical and Experimental Allergy* 1994; 24(9):826-835.
- (941) Mickleborough TD, Lindley MR, Montgomery GS. Effect of fish oil-derived omega-3 polyunsaturated Fatty Acid supplementation on exercise-induced bronchoconstriction and immune function in athletes. *The Physician and Sports Medicine* 2008; 36(1):11-17.
- (942) Mickleborough TD. Salt intake, asthma, and exercise-induced bronchoconstriction: a review. *Physician and Sports Medicine* 2010; 38(1):118-131.
- (943) Shusterman D, Balmes J, Avila PC et al. Chlorine inhalation produces nasal congestion in allergic rhinitics without mast cell degranulation. *European Respiratory Journal* 2003; 21(4):652-657.
- (944) Strauss RH, McFadden ER, Ingram RH et al. Influence of Heat and Humidity on Airway-Obstruction Induced by Exercise in Asthma. *Journal of Clinical Investigation* 1978; 61(2):433-440.
- (945) Strauss RH, McFadden ER, Ingram RH et al. Enhancement of Exercise-Induced Asthma by Cold Air. *New England Journal of Medicine* 1977; 297(14):743-747.
- (946) Stewart EJ, Cinnamond MJ, Siddiqui R et al. Effect of A Heat and Moisture Retaining Mask on Exercise Induced Asthma. *British Medical Journal* 1992; 304(6825):479-480.
- (947) Beuther DA, Martin RJ. Efficacy of a heat exchanger mask in cold exercise-induced asthma. *Chest* 2006; 129(5):1188-1193.

- (948) Edmunds AT, Tooley M, Godfrey S. Refractory Period After Exercise-Induced Asthma - Its Duration and Relation to Severity of Exercise. *American Review of Respiratory Disease* 1978; 117(2):247-254.
- (949) Tan RA, Spector SL. Exercise-induced asthma. *Sports Medicine* 1998; 25(1):1-6.
- (950) Hahn AG, Nogrady SG, Tumilty DM et al. Histamine Reactivity During the Refractory Period After Exercise Induced Asthma. *Thorax* 1984; 39(12):919-923.
- (951) McFadden ER, Ingram RH. Exercise-Induced Airway-Obstruction. *Annual Review of Physiology* 1983; 45:453-463.
- (952) Tan RA, Spector SL. Exercise-induced asthma: diagnosis and management. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 2002; 89(3):226-235.
- (953) Orenstein DM. Pulmonary problems and management concerns in youth sports. *Pediatric Clinics of North America* 2002; 49(4):709-+.
- (954) Haney S, Hancox RJ. Recovery from bronchoconstriction and bronchodilator tolerance. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2006; 31(2-3):181-196.
- (955) Pujols L, Mullol J, Torrego A et al. Glucocorticoid receptors in human airways. *Allergy* 2004; 59(10):1042-1052.
- (956) Manning PJ, Watson R, Obyrne PM. The Effects of H₂-Receptor Antagonists on Exercise Refractoriness in Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1992; 90(1):125-126.
- (957) Magnussen H, Reuss G, Jorres R et al. The Effect of Azelastine on Exercise-Induced Asthma. *Chest* 1988; 93(5):937-940.
- (958) Poppius H, SALORINN.Y, Viljanen AA. Inhalation of A New Anticholinergic Drug, Sch 1000, in Asthma and Chronic-Bronchitis - Effect on Airway Resistance, Thoracic Gas Volume, Blood-Gases and Exercise-Induced Asthma. *Bulletin de Physiopathologie Respiratoire* 1972; 8(3):643-&.
- (959) Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: An analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clinical Therapeutics* 2000; 22(3):342-350.
- (960) Katz RM. Rhinitis in the Athlete. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1984; 73(5):708-711.
- (961) Frew AJ. Injection Immunotherapy. *British Medical Journal* 1993; 307(6909):919-923.
- (962) Olsen OT, Larsen KR, Jacobsen L et al. A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. *Allergy* 1997; 52(8):853-859.

- (963) Varney VA, Edwards J, Tabbah K et al. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. *Clinical and Experimental Allergy* 1997; 27(8):860-867.
- (964) Walker SM, Pajno GB, Lima MT et al. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: A randomized, controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 107(1):87-93.
- (965) Creticos PS, Reed CE, Norman PS et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *New England Journal of Medicine* 1996; 334(8):501-506.
- (966) Adkinson NF, Eggleston PA, Eney D et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *New England Journal of Medicine* 1997; 336(5):324-331.
- (967) Sarna S, Sahi T, Koskenvuo M et al. Increased Life Expectancy of World Class Male-Athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1993; 25(2):237-244.
- (968) Kujala UM, Sarna S, Kaprio J et al. Hospital care in later life among former world-class Finnish athletes. *Jama-Journal of the American Medical Association* 1996; 276(3):216-220.
- (969) Junge A, Engebretsen L, Alonso JM et al. Injury surveillance in multi-sport events: the International Olympic Committee approach. *British Journal of Sports Medicine* 2008; 42(6):413-421.
- (970) Wingfield K, Matheson GO, Meeuwisse WH. Preparticipation evaluation - An evidence-based review. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2004; 14(3):109-122.
- (971) Leynaert B, Bousquet J, Neurkirch C. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects. Results from the European Community Respiratory Health Survey. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999; 104(2):301-304.
- (972) Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of screening for disease. *Public Health Papers* ed. 1968
- (973) Durant RH, Seymore C, Linder CW et al. The Preparticipation Examination of Athletes - Comparison of Single and Multiple Examiners. *American Journal of Diseases of Children* 1985; 139(7):657-661.
- (974) Goldberg B, Saraniti A, Witman P et al. Pre-Participation Sports Assessment - An Objective Evaluation. *Pediatrics* 1980; 66(5):736-745.
- (975) Linder CW, DuRant RH, Seklecki RM et al. Preparticipation health screening of young athletes. Results of 1268 examinations. *J Sports Med* 1981; 1(4):187-193.
- (976) Magnes SA, Henderson JM, Hunter SC. What limits sports participation:experience with 10540 athletes. *Phys Sportsmed* 1992; 20:143-160.

- (977) Rifat SF, Ruffin MT, Gorenflo DW. Disqualifying Criteria in A Preparticipation Sports Evaluation. *Journal of Family Practice* 1995; 41(1):42-50.
- (978) Risser WL, Hoffman HM, Bellah GG. Frequency of Preparticipation Sports Examinations in Secondary-School Athletes - Are the University Interscholastic League Guidelines Appropriate. *Texas Medicine* 1985; 81(7):35-39.
- (979) Tennant FS, Sorenson K, Day CM. Benefits of preparticipation sports examinations. *J Fam Pract* 1981; 13:287-288.
- (980) Thompson TR, Andrish JT, Bergfeld JA. A prospective study of preparticipation sports examinations of 2670 young athletes: methods and results. *Cleve Clin Q* 1982; 49:225-233.
- (981) Lively MW. Preparticipation physical examinations: A collegiate experience. *Clinical Journal of Sport Medicine* 1999; 9(1):3-8.
- (982) Corrado D, Basso C, Rizzoli G et al. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42(11):1959-1963.
- (983) Ljungqvist A, Jenoure PJ, Engebretsen L et al. The International Olympic Committee (IOC) Consensus Statement on Periodic Health Evaluation of Elite Athletes, March 2009. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2009; 19(5):347-360.
- (984) Vancamp SP, Bloor CM, Mueller FO et al. Nontraumatic Sports Death in High-School and College Athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1995; 27(5):641-647.
- (985) Corrado D, Basso C, Schiavon M et al. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *New England Journal of Medicine* 1998; 339(6):364-369.
- (986) Maron BJ, Thompson PD, Puffer JC et al. Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes - A statement for health professionals from the Sudden Death Committee (clinical cardiology) and congenital cardiac defects committee (cardiovascular disease in the young), American Heart Association. *Circulation* 1996; 94(4):850-856.
- (987) Maron BJ, Thompson PD, Puffer JC et al. Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes: Addendum - An addendum to a statement for health professionals from the Sudden Death Committee (Council on Clinical Cardiology) and the Congenital Cardiac Defects Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young), American Heart Association. *Circulation* 1998; 97(22):2294.
- (988) Chaitman BR. Should an electrocardiogram be included in routine preparticipation screening of young athletes? *Circulation* 2007; 116(22):2610-2614.

- (989) Myerburg RJ, Vetter VL. Electrocardiograms should be included in preparticipation screening of athletes. *Circulation* 2007; 116(22):2616-2626.
- (990) Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol - Consensus statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005; 26(5):516-524.
- (991) Bille K, Figueiras D, Schamasch P et al. Sudden cardiac death in athletes: the Lausanne recommendations. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2006; 13(6):859-875.
- (992) Corrado D, Basso C, Pavei A et al. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2006; 296(13):1593-1601.
- (993) Corrado D, Mckenna WJ. Appropriate interpretation of the athlete's electrocardiogram saves lives as well as money. *European Heart Journal* 2007; 28(16):1920-1922.
- (994) Lawless CE, Best TM. Electrocardiograms in athletes: Interpretation and diagnostic accuracy. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2008; 40(5):787-798.
- (995) Sofi F, Capalbo A, Pucci N et al. Cardiovascular evaluation, including resting and exercise electrocardiography, before participation in competitive sports: cross sectional study. *British Medical Journal* 2008; 337(7661).
- (996) Thompson PD, Levine BD. Protecting athletes from sudden cardiac death. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2006; 296(13):1648-1650.
- (997) Corrado D, Basso C, Schiavon M et al. Pre-Participation Screening of Young Competitive Athletes for Prevention of Sudden Cardiac Death. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(24):1981-1989.
- (998) Fuller CW, Ojelade EO, Taylor A. Preparticipation medical evaluation in professional sport in the UK: theory or practice. *British Journal of Sports Medicine* 2007; 41:890-896.
- (999) Thompson PD. The cardiovascular complications of vigorous physical activity. *Archives of Internal Medicine* 1996; 156(20):2297-2302.
- (1000) Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: Summary article: A report of the American College of Cardiology American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to update the 1997 exercise testing guidelines). *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48(8):1731.

- (1001) American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. 7th ed. ed. Baltimore: 2005
- (1002) Maron BJ, Zipes DP. Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus Recommendations revisited a comparison of U.S. and European criteria for eligibility and disqualification of competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:2-64.
- (1003) Thompson PD, Stern MP, Williams P et al. Death During Jogging Or Running - Study of 18 Cases. *Jama-Journal of the American Medical Association* 1979; 242(12):1265-1267.
- (1004) Noakes TD, Opie LH, Rose AG. Marathon Running and Immunity to Coronary Heart-Disease - Fact Versus Fiction. *Clinics in Sports Medicine* 1984; 3(2):527-543.
- (1005) Pelliccia A, Di Paolo FM, Quattrini FM et al. Outcomes in athletes with marked ECG repolarization abnormalities. *New England Journal of Medicine* 2008; 358(2):152-161.
- (1006) Northcote RJ, Flannigan C, Ballantyne D. Sudden-Death and Vigorous Exercise - A Study of 60 Deaths Associated with Squash. *British Heart Journal* 1986; 55(2):198-203.
- (1007) Burke AP, Farb A, Virmani R et al. Sports-Related and Non-Sports-Related Sudden Cardiac Death in Young-Adults. *American Heart Journal* 1991; 121(2):568-575.
- (1008) Glover DW, Maron BJ. Profile of preparticipation cardiovascular screening for high school athletes. *Jama-Journal of the American Medical Association* 1998; 279(22):1817-1819.
- (1009) Drezner JA, Rogers KJ. Sudden cardiac arrest in, intercollegiate athletes: Detailed analysis and outcomes of resuscitation in nine cases. *Heart Rhythm* 2006; 3(7):755-759.
- (1010) Beckerman J, Wang P, Hlatky M. Cardiovascular screening of athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2004; 14(3):127-133.
- (1011) Garrick JG. Preparticipation orthopedic screening evaluation. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2004; 14(3):123-126.
- (1012) McCrory P. Preparticipation assessment for head injury. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2004; 14(3):139-144.
- (1013) Fallon KE. Utility of hematological and iron-related screening in elite athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2004; 14(3):145-152.
- (1014) Holzer K, Brukner P. Screening of athletes for exercise-induced bronchoconstriction. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2004; 14(3):134-138.
- (1015) Rumball JS, Lebrun CM. Preparticipation physical examination - Selected issues for the female athlete. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2004; 14(3):153-160.

- (1016) Wetterhall SF, Coulombier DM, Herndon JM et al. Medical care delivery at the 1996 Olympic Games. *Jama-Journal of the American Medical Association* 1998; 279(18):1463-1468.
- (1017) Grissom CK, Finnoff JT, Murdock DC et al. Nordic venue medical services during the 2002 Winter Olympics. *Journal of Emergency Medicine* 2006; 30(2):203-210.
- (1018) Joy EA, Paisley TS, Price R et al. Optimizing the collegiate preparticipation physical evaluation. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2004; 14(3):183-187.
- (1019) Batt ME, Jaques R, Stone M. Preparticipation examination (screening): Practical issues as determined by sport - A United Kingdom perspective. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2004; 14(3):178-182.
- (1020) Brukner P, White S, Shawdon A et al. Screening of athletes - Australian experience. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2004; 14(3):169-177.
- (1021) Constantini N, Mann G. Preparticipation examination: The Israeli perspective. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2005; 15(2):111-112.
- (1022) Nichols AW, Buxton BP, Ho KW. Pre-participation examination: a new form for Hawaii. *Hawaii Medicine Journal* 1995; 54:434-438.
- (1023) Derman W. Medical care of the South African Olympic team. The Sydney 2000 experience. *South African Journal of Sport Medicine* 2003; 15:22-25.
- (1024) Derman W. Profile of medical injury consultations of team of South Africa during the XXVIIIth Olympiad, Athens 2004. *South African Journal of Sport Medicine* 2004; 20:72-76.
- (1025) Carlsen KH, Roksund O, Olsholt K et al. Overnight Protection by Inhaled Salmeterol on Exercise-Induced Asthma in Children. *European Respiratory Journal* 1995; 8(11):1852-1855.
- (1026) Cummiskey J, Carlsen K, Kim K. Sports Pulmonology. The Olympic Textbook of Medicine in Sport. Schweltnus MP ed. ed. Oxford UK: 2008; 268-301.
- (1027) Dosman JA, Hodgson WC, Cockcroft DW. Effect of Cold Air on the Bronchial Response to Inhaled Histamine in Patients with Asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1991; 144(1):45-50.
- (1028) van Gent R, van Essen LEM, Rovers MM et al. Quality of life in children with undiagnosed and diagnosed asthma. *European Journal of Pediatrics* 2007; 166(8):843-848.
- (1029) Backer V, Harmsen L, Lund T et al. A 3-years longitudinal study of asthma quality of life in undiagnosed and diagnosed asthma patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11:463-469.

- (1030) Hallstrand TS, Curtis JR, Aitken ML et al. Quality of life in adolescents with mild asthma. *Pediatric Pulmonology* 2003; 36(6):536-543.
- (1031) Becker JM, Rogers J, Rossini G et al. Asthma deaths during sports: Report of a 7-year experience. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004; 113(2):264-267.
- (1032) Thomas SD, Whitman S. Assessing the burden of asthma and asthma care. *Chest* 1999; 116:135-141.
- (1033) McFadden ER, Warren EL. Observations on asthma mortality. *Annals of Internal Medicine* 1997; 127(2):142-147.
- (1034) LaBella C, Sanders D, Sullivan C. Athletic Trainers' Experience and Comfort with Evaluation and Management of Asthma: A Pilot Study. *Journal of Asthma* 2009; 46(1):16-20.
- (1035) Chowgule RV, Shetye VM, Parmar JR et al. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperreactivity, and asthma in a megacity - Results of the European Community Respiratory Health Survey in Mumbai (Bombay). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 158(2):547-554.
- (1036) Langdeau JB, Boulet LP. Is asthma over- or under-diagnosed in athletes? *Respiratory Medicine* 2003; 97(2):109-114.
- (1037) Parsons JP, Kaeding C, Phillips G et al. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2007; 39(9):1487-1492.
- (1038) Barnes PJ. Poorly Perceived Asthma. *Thorax* 1992; 47(6):408-409.
- (1039) Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS et al. Outcome in adulthood of asymptomatic airway hyperresponsiveness to histamine and exercise-induced bronchospasm in childhood. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 2005; 95(2):137-142.
- (1040) Weinberger M, Abu-Hasan M. Perceptions and Pathophysiology of Dyspnea and Exercise Intolerance. *Pediatric Clinics of North America* 2009; 56(1):33-+.
- (1041) Weinberger M. Exercise induced dyspnoea: if not asthma, then what. *Arch Dis Child* 2006; 91:543-544.
- (1042) Joyner BL, Fiorino EK, Matta-Arroyo E et al. Cardiopulmonary exercise testing in children and adolescents with asthma who report symptoms of exercise-induced bronchoconstriction. *Journal of Asthma* 2006; 43(9):675-678.
- (1043) Seear M, Wensley D, West N. How accurate is the diagnosis of exercise induced asthma among Vancouver schoolchildren? *Archives of Disease in Childhood* 2005; 90(9):898-902.

- (1044) De Baets F, Bodart E, Dramaix-Wilmet M et al. Exercise-induced respiratory symptoms are poor predictors of bronchoconstriction. *Pediatric Pulmonology* 2005; 39(4):301-305.
- (1045) Abu-Hasan M, Tannous B, Weinberger M. Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what? *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 2005; 94(3):366-371.
- (1046) Jones A, Bowen M. Screening for Childhood Asthma Using An Exercise Test. *British Journal of General Practice* 1994; 44(380):127-131.
- (1047) Marotel C, Natali F, Heyraud JD et al. Severe forms of effort-induced asthma. *Allergie et Immunologie* 1989; 21:61-64.
- (1048) Glover DW, Maron BJ. Profile of preparticipation cardiovascular screening for high school athletes. *Jama-Journal of the American Medical Association* 1998; 279(22):1817-1819.
- (1049) Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes. American Heart Association. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1996; 28:1445-1452.
- (1050) American College of Sports Medicine Position Stand and American Heart Association. Recommendations for cardiovascular screening, staffing, and emergency policies at health/fitness facilities. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1998; 30:1009-1018.
- (1051) Feinstein RA, LaRussa J, WangDohlman A et al. Screening adolescent athletes for exercise-induced asthma. *Clinical Journal of Sport Medicine* 1996; 6(2):119-123.
- (1052) Randolph C, Fraser B, Matasavage C. The free running athletic screening test as a screening test for exercise induced asthma in high school. *Allergy and Asthma Proceedings* 1997; 18(2):93-98.
- (1053) Kukafka DS, Lang DM, Porter S et al. Exercise-induced bronchospasm in high school athletes via a free running test - Incidence and epidemiology. *Chest* 1998; 114(6):1613-1622.
- (1054) Parsons JP, Pestritto V, Phillips G et al. Management of Exercise-Induced Bronchospasm in NCAA Athletic Programs. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2009; 41(4):737-741.
- (1055) Katelaris CH, Carrozzi FM, Burke TV et al. Patterns of allergic reactivity and disease in Olympic athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2006; 16(5):401-405.
- (1056) Katelaris CH. Allergy and athletes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1:397-398.
- (1057) Malm C. Susceptibility to infections in elite athletes: the S-curve. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2006; 16(1):4-6.

- (1058) Ekblom B, Ekblom O, Malm C. Infectious episodes before and after a marathon race. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2006; 16(4):287-293.
- (1059) Gleeson M. Immune system adaptation in elite athletes. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2006; 9(6):659-665.
- (1060) Luke A, d'Hemecourt P. Prevention of infectious diseases in athletes. *Clinics in Sports Medicine* 2007; 26(3):321-+.
- (1061) Pirozzolo JJ, Lemay DC. Blood-borne infections. *Clinics in Sports Medicine* 2007; 26(3):425-+.
- (1062) Miller MG, Weiler JM, Baker R et al. National Athletic Trainers' Association position statement: Management of asthma in athletes. *Journal of Athletic Training* 2005; 40(3):224-245.
- (1063) [Anon]. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma - Summary Report (vol 120, pg S94, 2007). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; 121(6):1330.
- (1064) Parsons JP, O'Brien JM, Lucarelli MR et al. Differences in the evaluation and management of exercise-induced bronchospasm between family physicians and pulmonologists. *Journal of Asthma* 2006; 43(5):379-384.
- (1065) Janson S, Weiss K. A national survey of asthma knowledge and practices among specialists and primary care physicians. *Journal of Asthma* 2004; 41(3):343-348.
- (1066) Allen TW. Sideline management of asthma. *Current Allergy and Asthma Reports* 2006; 6(3):252-255.
- (1067) Bolin D, Goforth M. Sideline documentation and its role in return to sport. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2005; 15(6):405-409.
- (1068) Subbarao P, Duong M, Adelroth E et al. Effect of ciclesonide dose and duration of therapy on exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 117(5):1008-1013.
- (1069) Bender BG. Overcoming barriers to nonadherence in asthma treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 109(6):S554-S559.
- (1070) Hood DA, Kelton R, Nishio ML. Mitochondrial Adaptations to Chronic Muscle Use - Effect of Iron-Deficiency. *Comparative Biochemistry and Physiology A-Physiology* 1992; 101(3):597-605.
- (1071) Beard J, Tobin B. Iron status and exercise. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 72(2):594S-597S.

- (1072) Spodaryk K. Iron metabolism in boys involved in intensive physical training. *Physiology & Behavior* 2002; 75(1-2):201-206.
- (1073) Taylor WC, Lombardo JA. Pre-participation screening of collegiate athletes: value of the complete blood cell count. *Phys Sportsmed* 1990; 18:106-118.
- (1074) Fogelholm M. Indicators of Vitamin and Mineral Status in Athletes Blood - A Review. *International Journal of Sport Nutrition* 1995; 5(4):267-284.
- (1075) Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: A critical review of the research to determine a causal relationship. *Journal of Nutrition* 2001; 131(2):676S-688S.
- (1076) Ali MAM, Luxton AW, Walker WHC. Serum Ferritin Concentration and Bone-Marrow Iron Stores - Prospective-Study. *Canadian Medical Association Journal* 1978; 118(8):945-946.
- (1077) Nielsen P, Nachtigall D. Iron supplementation in athletes - Current recommendations. *Sports Medicine* 1998; 26(4):207-216.
- (1078) Custer EM, Finch CA, Sobel RE et al. Population Norms for Serum Ferritin. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1995; 126(1):88-94.
- (1079) Hinton PS, Giordano C, Brownlie T et al. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. *Journal of Applied Physiology* 2000; 88(3):1103-1111.
- (1080) Freidman B, Weller E, Mairbauri H. Effect of iron depletion on blood volume and performance in young athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2001; 33:741-746.
- (1081) Deugnier Y, Loreal O, Carre F et al. Increased body iron stores in elite road cyclists. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2002; 34(5):876-880.
- (1082) Leblanc JC, Le Gall F, Grandjean V et al. Nutritional intake of French soccer players at the Clairefontaine Training Center. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 2002; 12(3):268-280.
- (1083) Kujala UM, Sarna S, Kaprio J. Use of medications and dietary supplements in later years among male former top-level athletes. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163(9):1064-+.
- (1084) Stevens RG, Jones DY, Micozzi MS et al. Body Iron Stores and the Risk of Cancer. *New England Journal of Medicine* 1988; 319(16):1047-1052.
- (1085) Weiss G, Widner B, Zoller H et al. Immune response and iron metabolism. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 81:6-9.

- (1086) Chatard JC, Mujika I, Guy C et al. Anaemia and iron deficiency in athletes - Practical recommendations for treatment. *Sports Medicine* 1999; 27(4):229-240.
- (1087) Schobersberger W, Tschann M, Hasibeder W et al. Consequences of 6 Weeks of Strength Training on Red-Cell O₂ Transport and Iron Status. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 1990; 60(3):163-168.
- (1088) Selby GB, Eichner ER. Hematocrit and Performance - the Effect of Endurance Training on Blood-Volume. *Seminars in Hematology* 1994; 31(2):122-127.
- (1089) Porter DL, Goldberg MA. Physiology of Erythropoietin Production. *Seminars in Hematology* 1994; 31(2):112-121.
- (1090) Rundell KW, Spiering BA, Evans TM et al. Baseline lung function, exercise-induced bronchoconstriction, and asthma-like symptoms in elite women ice hockey players. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2004; 36(3):405-410.
- (1091) Helenius I, Tikkanen HO, Helenius M et al. Exercise-induced changes in pulmonary function of healthy, elite long-distance runners in cold air and pollen season exercise challenge tests. *International Journal of Sports Medicine* 2002; 23(4):252-261.
- (1092) Jansen DF, Timens W, Kraan J. Asymptomatic bronchial hyper-responsiveness and asthma. *Respiratory Medicine* 1997; 91(3):121-134.
- (1093) Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: A critical review of the research to determine a causal relationship. *Journal of Nutrition* 2001; 12(2):676-688.

CURRICULUM VITAE

Julie Turmel, Ph.D.

Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
2725, chemin Sainte-Foy
Québec, (Québec) Canada G1V 4G5
Tél: 418 656-8711 poste 2814
Courriel: julie.turmel@criucpq.ulaval.ca

FORMATION ACADÉMIQUE

2006-2010

Doctorat médecine expérimentale (Ph.D.)

Titre : LA SANTÉ CARDIORESPIRATOIRE DE L'ATHLÈTE D'ÉLITE :
PRINCIPALES PATHOLOGIES ET MÉCANISMES DE DÉVELOPPEMENT

Directeur: Dr Louis-Philippe Boulet, pneumologue

Co-directeur : Dr Paul Poirier, cardiologue

Faculté de médecine, Université Laval, Québec, Québec

2004-2006

Maîtrise en médecine expérimentale (M.Sc.)

Titre : TROUBLES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE ASSOCIÉS À LA MALADIE
CORONARIENNE

Directeur : Dr Olivier Bertrand, cardiologue

Co-directeurs : Dr Louis-Philippe Boulet, pneumologue, Dr Paul Poirier, cardiologue
et Dr Frédéric Sériès, pneumologue

Faculté de médecine, Université Laval, Québec, Québec

2001-2004

Baccalauréat en kinésiologie (B.Sc.)

Département de médecine sociale et préventive, division de kinésiologie
Université Laval, Québec, Québec

BOURSES ET DISTINCTIONS

2008-2009

Bourse d'étude du Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec

2006-2007

Bourse d'étude du Réseau en santé respiratoire du Québec

EXPÉRIENCES PROFESSIONNELLES

2009

Supervision d'étudiants en kinésiologie

Sarah Imhoff, stage de recherche, session été 2010

Joanie Couture, stage de recherche, session été 2009

Maxime Aubertin, stage en performance sportive, session automne 2009

Depuis 2007

Intervenante en santé cardiorespiratoire – Conseil du sport de haut niveau de Québec, Québec, QC

Coordonateur : Côme Desrochers

2007

Chargé de cours – Intervention en kinésiologie et populations symptomatiques. Département des sciences de l'activité physique

Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC

Directeur du département : Claude Dugas

2004

Stage en réadaptation cardiaque – Département de cardiologie préventive Hôpital Notre-Dame, Montréal, QC

Directrice de stage : Dominique Lefebvre

2004-2006

Kinésologue – Clinique de kinésiologie de l'Université Laval, Québec, QC

2002-2004

Réceptionniste et service à la clientèle - Club Avantage Multisports, Québec, QC

2001-2002

Kinésologue- Nautilus Plus, Québec, QC

1999-2000

Kinésologue- Énergie Cardio, Québec, QC

FORMATION CONTINUE

2009

Réanimation cardiorespiratoire

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, QC

2007

Formation sur les bases de la recherche (bonnes pratiques cliniques et éthique)

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, QC

2006

Formation sur la préparation des dossiers de recherche

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, QC

2002

Formation Reebok-Intervenante en spinning

Université Laval, Québec, QC

1999

Monitrice de ski alpin niveau II-Alliance des moniteurs de ski du Canada

École de ski Mont-Garceau, St-Donat, QC

1998

Entraîneure de ski alpin niveau I-Fédération des entraîneurs de ski alpin du Canada

École de ski Mont-Garceau, St-Donat, QC

1996

Entraîneure en gymnastique artistique niveau I-Programme national de certification des entraîneurs

Club Joligym, Joliette, QC

ORGANISATIONS PROFESSIONNELLES

Association canadienne de réadaptation cardiaque

Alliance des moniteurs de ski du Canada

Fédération des entraîneurs de ski alpin du Canada

PUBLICATIONS

Bougault V, **Turmel J**, Boulet LP. Airway hyperresponsiveness in elite swimmers: is it a transient phenomenon? *J Allergy Clin Immunol* 2011 Apr; 127 (4):892-8.

Bougault V, **Turmel J**, Boulet LP. Effect of Intense Swimming Training on Rhinitis in High-Level Competitive Swimmers. *Clin Exp Allergy*. 2010 Aug; 40(8):1238-1246.

Bougault V, **Turmel J**, Boulet LP. Bronchial Challenges and Respiratory Symptoms in Elite Swimmers and Winter Sport Athletes: Airway Hyperresponsiveness in Asthma: Its Measurement and Clinical Significance. *Chest* 2010 Aug; 138 (2 Suppl):31S-37S.

Bougault V, **Turmel J**, Levesque B, Boulet LP. Respiratory Health of Swimmers: a Review. *Sports Med*. 2009; 39(4):295-312.

Bougault V, **Turmel J**, St-Laurent J, Bertrand M, Boulet LP. Asthma, Airway Inflammation and Epithelial Damage in Swimmers and Cold-air Athletes. *Eur Respir J*. 2009 Apr; 33(4):740-6.

Turmel J, Boulet LP, Séries F, Poirier P, Tardif JC, Rodés-Cabau J, Larose E, Bertrand OF. Relationship Between Atherosclerosis and the Sleep Apnea Syndrome: an Intravascular Ultrasound Study. *International Journal of Cardiology* 2009 Feb 20; 132(2):203-9.

Turmel J, Boulet LP, Séries F, Poirier P, Tardif JC, Rodés-Cabau J, Larose E, Bertrand OF. Is there an association between coronary atherosclerosis and airway responsiveness? *Acta Cardiologica* 2008; 63(3):347-353.

Boulet LP, **Turmel J**. Respiratory health of high-level athletes. *The Canadian Respiratory Review*. 2006; 4(3): 2-3.

Articles soumis pour publication

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Seasonal variations of cough reflex in elite athletes training in a cold air environment. Soumis à *CHEST*.

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. One-year follow-up of seasonal variations in respiratory health of winter athletes. Soumis à *MSSE*.

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Training or working in a cold air environment: Influence on airways. Soumis à *AJRCCM*.

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Cardiorespiratory screening in athletes: The Quebec study. Soumis à *Canadian Journal of Cardiology*.

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Systemic hypertension in athletes: the importance of 24h blood pressure monitoring. Soumis à *Blood Pressure Monitoring*.

RÉSUMÉS DE COMMUNICATION

Turmel J, Bougault V, Boulet LP, Poirier P. Hypertensive response to exercise: a marker of altered metabolism in endurance athletes? *Br J Sports Med* 2011 Apr; 45(4):378 [Abstract]

Turmel J, Bougault V, Blouin E, Poirier P, Boulet LP. Cardiorespiratory screening in athletes: The Quebec study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(suppl):A5317 [Abstract]

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Lead exposure and pulmonary function in biathlon athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(suppl):A4697 [Abstract]

Bougault V, Loubaki L, Joubert P, Couture C, **Turmel J**, Laviolette M, Chakir J, Boulet LP. Comparative features on bronchial biopsies in competitive swimmers with and without airway hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(suppl):A3969 [Abstract]

Bougault V, Murray N, **Turmel J**, Boulet LP. Effect of Salbutamol on airway response to eucapnic voluntary hyperpnoea in competitive swimmers. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(suppl):A5004 [Abstract]

Blouin E, Bougault V, **Turmel J**, Boulet LP. Increased methacholine sensitivity after eucapnic voluntary hyperpnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(suppl):A5007 [Abstract]

Turmel J, Bougault V, Boulet LP, Poirier P. Systemic hypertension in athletes: the importance of 24h blood pressure monitoring. *Can J Cardiol.* 2009 Oct; 25 (Suppl. SB) : 232.

Turmel J, Bougault V, Boulet LP, Poirier P. Tension artérielle chez l'athlète d'élite. *Méd Sci (Suppl. 1)*: 12, 2009

Turmel J, Bougault V, Boulet LP, Poirier P. Profil lipidique chez l'athlète d'élite : période de repos vs entraînement intense. *Méd Sci* : 67, 2009

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. One year follow-up of seasonal variations of respiratory health in elite winter athletes. *Am J Respir Crit Care Med* April 2009:A1296.

Bougault V, **Turmel J**, Boulet LP. Changes in airway responsiveness in elite swimmers after an intense period of training. *Am J Respir Crit Care Med* April 2009:A2435.

Bougault V, **Turmel J**, Boulet LP. Rhinitis in elite swimmers. *Am J Respir Crit Care Med* April 2009:A5696.

Blouin E, Bougault V, **Turmel J**, Boulet L-P, Deep Inspiration Avoidance and Methacholine Response in Athletes. *Am J Respir Crit Care Med* April 2009:A2425.

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Season variability of cough reflex in athlete training in cold air. *Am J Respir Crit Care Med* April 2008:A857.

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Pulmonary function and airway inflammation in athlete training in cold air. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40(5):S307.

Bougault V, **Turmel J**, St Laurent J, Boulet LP. Airway Hyperresponsiveness (AHR) and markers of inflammation and remodelling in swimmers and winter athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(5):S5

Bougault V, **Turmel J**, Boulet LP. Respiratory symptoms and prevalence of airway hyperresponsiveness (AHR) in elite swimmers. *Am J Respir Crit Care Med* April 2008:A998.

Turmel J, Sériès F, Boulet LP, Poirier P, Tardif JC, Rodès-Cabeau J, Larose E, Bertrand OF. Relationship between coronary atherosclerosis and airway responsiveness or inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* April 2007;175:A353.

Turmel J, Turcotte H, Boulet LP. Respiratory health of speed skater: bronchial responsiveness and inflammation in athletes training in cold air. *Am J Respir Crit Care Med* 2006:A452.

Turmel J, Sériès F, Boulet LP, Poirier P, Tardif JC, Rodès-Cabeau J, Larose E, Bertrand OF. Relationship between coronary atherosclerosis and sleep apnea hypopnea syndrome: an intravascular study. *Sleep Medicine* 2006: 7(2) S64.

COMMUNICATIONS ORALES

Turmel J, Bougault V, Blouin E, Poirier P, Boulet LP. Dépistage cardiorespiratoire chez l'athlète d'élite : L'étude de Québec. Journée scientifique de la recherche universitaire de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, QC, Mai 2010.

Turmel J., Morissette M, Boulet LP. Dépistage des problèmes cardiorespiratoire chez l'athlète d'élite : l'étude de Québec. Réunion scientifique de l'unité de recherche en pneumologie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, QC. Mars 2010.

Bougault V, **Turmel J**, Boulet LP. Prevalence of airway hyperresponsiveness in international level synchronised swimmers. XIth International Symposium on Biomechanics and Medicine in Swimming. Juin 2010, Oslo, Norvège.

Blouin E., Bougault V., **Turmel J.**, Boulet L-P., Effet de l'hyperventilation eucapnique sur la réponse à la métacholine chez l'athlète. Réunion annuelle conjointe de l'Association des Pneumologues de la Province de Québec et du Réseau en Santé Respiratoire du FRSQ, Montréal, QC, Novembre 2009.

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Tension artérielle chez l'athlète d'élite. Journée scientifique de la recherche universitaire de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, QC, Mai 2009.

Blouin E., Bougault V., **Turmel J.**, Boulet L-P., Effet de l'hyperventilation eucapnique sur la réponse à la métacholine chez l'athlète. Journée scientifique de la recherche universitaire de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, QC, Mai 2009.

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Santé respiratoire des athlètes pratiquant des sports d'hiver : suivi d'un an. Réunion scientifique de l'unité de recherche en pneumologie de l'Hôpital Laval, Québec, QC. 29 novembre 2008.

Bougault V, **Turmel J**, Bertrand M, Boulet LP. Pulmonary epithelium integrity and respiratory health of elite swimmers. 15th Canadian Resident-Fellowship competition. Montréal, QC. Juin 2008.

Bougault V, **Turmel J**, St Laurent J, Boulet LP. Airway Hyperresponsiveness (AHR) and markers of inflammation and remodelling in swimmers and winter athletes. American College of Sports medicine (ACSM 55th Annual Meeting). Indianapolis, IN, États-Unis. Mai 2008

Turmel J., Bougault V. Santé cardiorespiratoire des athlètes de haut niveau. Réunion scientifique de l'unité de recherche en pneumologie de l'Hôpital Laval, Québec, QC. Janvier 2008.

Turmel J. Relation entre l'athérosclérose coronaire mesurée par échographie intravasculaire et le syndrome d'apnée hypopnée du sommeil. Association des pneumologues du Québec (APPQ), Québec, QC. Décembre 2006.

Turmel J., Sériès F., Boulet LP., Poirier P., Tardif JC., Rodès-Cabeau J., Larose E., Bertrand OF. Relation entre l'athérosclérose coronaire mesurée par échographie intravasculaire et le syndrome d'apnée hypopnée du sommeil. Journée Scientifique du Centre de Recherche de l'Hôpital Laval, Québec, QC. Mai 2006.

Turmel J., Turcotte H., Boulet LP. Santé respiratoire des patineurs de vitesse : hyperréactivité bronchique et inflammation. Journée scientifique de pneumologie du Centre de Recherche de l'Hôpital Laval, Québec, QC. Mars 2006.

Turmel J., Turcotte H., Boulet LP. Santé respiratoire des patineurs de vitesse : hyperréactivité bronchique et inflammation. Association des pneumologues du Québec (APPQ), Montréal, QC. Novembre 2005.

COMMUNICATIONS PAR AFFICHE

J Turmel, V Bougault, LP Boulet, P Poirier. Hypertensive Response to Exercise: a Marker of Altered Metabolism in Endurance Athletes? IOC World Conference on Prevention of Injury and Illness in Sport. Monte-Carlo, Principauté de Monaco. Avril 2011.

Turmel J, Bougault V, Blouin E, Poirier P, Boulet L.-P. Cardiorespiratory Screening in Athletes: The Quebec Study. American Thoracic Society International Conference (ATS) Nouvelle-Orléans, LA, États-Unis. Mai 2010.

Turmel J, Couture J, Bougault V, Poirier P, Boulet L.-P. Lead Exposure and Pulmonary Function in Biathlon Athletes. American Thoracic Society International Conference (ATS) Nouvelle-Orléans, LA, États-Unis. Mai 2010.

Bougault V, Loubaki L, Joubert P, Couture C, **Turmel J**, Laviolette M, Chakir J, Boulet LP. Comparative features on bronchial biopsies in competitive swimmers with and without airway hyperresponsiveness to methacholine. American Thoracic society (ATS) Nouvelle Orléans, LA, États-Unis. Mai 2010.

Bougault V, **Turmel J**, Boulet LP. Effect of Salbutamol on airway response to eucapnic voluntary hyperpnoea in competitive swimmers. American Thoracic society (ATS) Nouvelle Orléans, LA, États-Unis. Mai 2010.

Blouin E, Bougault V, **Turmel J**, Boulet LP. Increased methacholine sensitivity after eucapnic voluntary hyperventilation. Session poster C64, American Thoracic society (ATS) Nouvelle Orléans, LA, États-Unis. Mai 2010.

Turmel J, Couture J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Exposition au plomb et fonction pulmonaire chez les biathlètes. 12^e Journée annuelle de la recherche de la Faculté de médecine de l'Université Laval, Québec, QC. Mai 2010.

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Systemic hypertension in athletes: the importance of 24h blood pressure monitoring. Canadian Cardiovascular Congress. Edmonton (Alberta), Canada. Octobre 2009.

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Profil lipidique chez l'athlète d'élite : période de repos vs période d'entraînement. 11^e Journée annuelle de la recherche de la Faculté de médecine de l'Université Laval, Québec, QC. Juin 2009.

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. One year follow-up of seasonal variations of respiratory health in winter athletes. American Thoracic Society International Conference (ATS) San Diego, CA, États-Unis. Mai 2009.

Bougault V, **Turmel J**, Boulet LP. Changes in airway responsiveness in elite swimmers after an intense period of training. American Thoracic society International Conference (ATS) San Diego, CA, États-Unis Mai 2009.

Bougault V, **Turmel J**, Boulet LP. Rhinitis in elite swimmers. American Thoracic society International Conference (ATS) San Diego, CA, États-Unis. Mai 2009.

Blouin E, Bougault V, **Turmel J**, Boulet L-P. Deep Inspiration Avoidance and Methacholine Response in Athletes. American Thoracic Society International Conference, San Diego, CA, États-Unis. Mai 2009.

Turmel J, Bougault V, Boulet LP, Poirier P. Profil lipidique chez l'athlète d'élite : période de repos vs entraînement intense. 10^{ème} réunion annuelle de la Société québécoise de lipidologie, de nutrition et de métabolisme. Québec, QC. Avril 2009.

Turmel J, Bougault V, Boulet LP, Poirier P. Tension artérielle chez l'athlète d'élite. 17^{ème} réunion scientifique annuelle de la Société québécoise d'hypertension artérielle. Québec, QC. Janvier 2009.

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Variations saisonnières de la réactivité et de l'inflammation bronchique chez les athlètes s'entraînant en air froid. Symposium Québec-France, Québec, QC. Décembre 2008.

Blouin E, Bougault V, **Turmel J**, Boulet LP. Effets de l'inspiration profonde et de l'hyperventilation eucapnique sur la réponse à la métacholine chez l'athlète. Symposium Québec-France, Québec, QC. Décembre 2008.

Turmel J, Bougault V, Poirier P, Boulet LP. Relation entre l'inflammation bronchique et la réponse à la métacholine ou l'hyperventilation eucapnique chez les athlètes s'entraînant en air froid. Club de recherche clinique du Québec, La Malbaie, QC. Octobre 2008.

Turmel J, Bougault V, Boulet LP. Season variability of cough reflex in athlete training in cold air. American Thoracic society International Conference (ATS) Toronto, ON, Canada. Mai 2008.

Turmel J, Bougault V, Boulet LP. Pulmonary function and airway inflammation in athlete training in cold air. American College of Sports medicine (ACSM 55th Annual Meeting) Indianapolis, IN, États-Unis. Mai 2008.

Bougault V, **Turmel J**, Boulet LP. Respiratory symptoms and prevalence of airway hyperresponsiveness (AHR) in elite swimmers. American Thoracic society International Conference (ATS) Toronto, ON, Canada. Mai 2008.

Turmel J, Sériès F, Boulet LP, Poirier P, Tardif JC, Rodès-Cabeau J, Larose E, Bertrand OF. Relationship between coronary atherosclerosis and airway responsiveness or inflammation. American Thoracic society International Conference (ATS) San Francisco, CA, États-Unis Mai 2007.

Turmel J, Turcotte H, Boulet LP. Respiratory health of speed skater: bronchial responsiveness and inflammation in athletes training in cold air. American Thoracic society International Conference (ATS) San Diego, CA, États-Unis Mai 2006.

Turmel J, Sériès F, Boulet LP, Poirier P, Tardif JC, Rodès-Cabeau J, Larose E, Bertrand OF. Relationship between coronary atherosclerosis and sleep apnea hypopnea syndrome: an intravascular study. 8th World Congress on Sleep Apnea, Montréal, QC. Septembre 2006.

Turmel J., Sériès F., Boulet LP., Poirier P., Tardif JC., Rodès-Cabeau J., Larose E., Bertrand OF. Relation entre l'athérosclérose coronaire mesurée par échographie intravasculaire et le syndrome d'apnée hypopnée du sommeil. Journée annuelle de la recherche de la Faculté de médecine de l'Université Laval, Québec, QC. Mai 2006.

CONFÉRENCES SUR INVITATION

Turmel J. L'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec : Une expertise olympique. La tempête des sciences. Collège François-Xavier Garneau, Québec, QC. Février 2010.

Turmel J. L'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec : Une expertise olympique. Brunch annuel de la Fondation de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec. Québec, QC. Novembre 2009.

Turmel J., Bougault V. L'importance du suivi longitudinal dans le suivi de la santé de l'athlète : l'expérience québécoise. Congrès québécois du sport - Édition 2009, Québec, QC. Juin 2009

Bougault V, **Turmel J**, Boulet LP. La santé des nageurs : nouvelles avancées. Réunion scientifique du centre de pneumologie de l'institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, QC. Février 2009.

Turmel J., Bougault V, Boulet LP. Évaluation de l'asthme à l'effort : le test d'hyperventilation eucapnique. Unité d'enseignement en pneumologie de l'Hôpital Laval, Québec, QC. Décembre 2008.

Turmel J., Boulet LP. Évaluer l'asthme à l'effort. Unité d'enseignement en pneumologie de l'Hôpital Laval, Québec, QC. Mars 2008.

Turmel J., Bougault V. Santé cardiorespiratoire des athlètes de haut niveau. Conférence au Conseil d'administration du Conseil des sports de haut niveau de Québec, Manoir Montmorency, Québec, QC. Janvier 2008.

Turmel J., Bougault V. Principaux problèmes médicaux cardiorespiratoires associés aux sports. Unité d'enseignement en pneumologie de l'Hôpital Laval, Québec, QC. Décembre 2007.

Turmel J. Bougault V. Santé cardiorespiratoire chez l'athlète de haut niveau. Conférence, Centre National Multisports Montréal, QC. Avril 2007.

Turmel J. Boulet LP. Santé cardiorespiratoire chez l'athlète de haut niveau. Conférence, PEPS, Université Laval, Québec, QC. Novembre 2006.

Turmel J. Les facteurs de risques des maladies cardiovasculaires. Conférence en entreprise. Ministère de l'Agriculture des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec, Québec, QC. Novembre 2004.

Turmel J. L'ataxie récessive spastique autosomique de Charlevoix-Saguenay (ARSACS) et l'activité physique. Séminaire, Université Laval, Québec, QC. Octobre 2004

MÉDIAS

Candidate pour personnalité de la semaine Le Soleil/Radio-Canada. 11 janvier 2011.

C'est juste un jeu. Radio satellite de Radio-Canada. 13 janvier 2011.

CSHNQ - Julie Turmel, Ph.D, au service des athlètes du CSHNQ en santé cardiorespiratoire. Communiqué Sportcom (www.sportcom.qc.ca) 7 janvier 2011.

Comprendre pour mieux vivre l'asthme. Réalisé dans le cadre de la Chaire de transfert des connaissances en santé cardiorespiratoire de l'Université Laval. 29 novembre 2010.

L'asthme à l'effort. Le sport au Québec (RIS). 22 octobre 2009

On innove encore. MaximumSports.tv. 23 juillet 2009

L'actualité. CHRC 800AM. 25 juin 2009

Les athlètes peuvent respirer. Le Journal de Québec. 7 janvier 2009

Les espoirs sportifs (Paul Chartrand) CKAC Sports 730 AM. 8 octobre 2008

Pékin 2008 : L'impact de la pollution. Découverte (Radio-Canada). 6 avril 2008

Natation et chloramines. Découverte (Radio-Canada). 1^{er} octobre 2006