



Phénotypage de l'asthme chez l'athlète

Mémoire

Andréanne Côté

Maîtrise en épidémiologie - avec mémoire
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

/

Phénotypage de l'asthme chez l'athlète

**Mémoire
Épidémiologie clinique**

Andréanne Côté

Sous la direction de :

Louis-Philippe Boulet, Université Laval

Résumé

L'asthme est une maladie fréquente dans la population générale. La prévalence de l'asthme chez les athlètes d'endurance de haut niveau est cependant encore plus élevée que dans la population générale. Depuis quelques années, l'asthme est reconnu comme une maladie hétérogène. Une façon d'optimiser la prise en charge de la maladie est de former des sous-groupes de patients plus homogènes basés sur les caractéristiques cliniques afin de mieux cibler la thérapie. Ces sous-groupes sont appelés des phénotypes. Ceux-ci sont souvent déterminés à partir d'analyses statistiques appelées « analyses de clusters ». Cinq principaux phénotypes d'asthme sont présentement décrits et acceptés dans la population générale. Cependant, les caractéristiques de l'asthme des athlètes sont très différentes de celles de la population générale. Ainsi, les phénotypes ont très peu de chances d'être les mêmes dans les deux populations. Une seule étude a présentement été faite chez cette population et a montré deux principaux phénotypes chez les athlètes. D'ailleurs, un des deux clusters retrouvés était totalement différent des phénotypes présentement reconnus dans la population générale. Notre étude présente tout d'abord la population globale d'athlètes d'endurance asthmatiques afin de mieux décrire ses caractéristiques particulières. Ensuite elle démontre les phénotypes retrouvés dans cette population. Nos résultats confirment que les phénotypes des athlètes d'endurance sont différents de ceux de la population générale et suggèrent également un impact du milieu d'entraînement dans le développement de la maladie. Ces résultats pourraient permettre d'instaurer des mesures préventives pour ralentir ou même possiblement empêcher l'apparition de la maladie dans une population d'athlètes bien sélectionnée.

Abstract

Asthma is a common disease in the general population. The prevalence of asthma is even higher in endurance athletes. In the last decade it has been recognized that asthma is an heterogeneous disease. Hence, one way to optimize care for asthmatic patients is to describe sub groups of patients with a disease that is more homogenous in order to better target therapy. Those subgroups are named phenotypes. They are usually identified through a cluster analysis. Five main phenotypes of asthma are currently described and accepted by the scientific community in the general population. Asthma determinants are however quite different between athletes and the general population. For this reason, there is a high likelihood that the clusters in both populations are different. Only one clustering study has been conducted in athletes with asthma. This study showed two clusters and one of them was not compatible with the clusters currently described in the general population. Our study first describes our population of endurance athletes and the overall characteristics of asthma in those last. Next, we show the phenotypes within the population. Our results confirm that the phenotypes of asthmatic athletes are different of the one observed in the general population and suggests that their training environment might have an impact on the development of their disease. Those results could potentially lead to the implementation of preventive measures that could slow or even possibly prevent the development of asthma for selected athletes.

Table des matières

Résumé	ii
Abstract.....	iii
Liste des figures, tableaux, illustrations	vii
Liste des abréviations, sigles, acronymes.....	viii
Avant-propos	xiv
Introduction	1
L'asthme	1
Définition.....	1
Épidémiologie de l'asthme	1
Diagnostic.....	1
Les symptômes respiratoires	3
L'obstruction bronchique variable	3
L'hyperréactivité bronchique	4
Facteurs de risque	7
Physiopathologie.....	7
Inflammation	7
Remodelage.....	10
Traitement.....	10
Le traitement pharmacologique.....	11
Le traitement non pharmacologique.....	12
Hétérogénéité dans l'asthme	12
La médecine de précision	13
Les phénotypes en asthme	13
Les analyses de clusters.....	14
Les méthodes hiérarchiques	15
Les méthodes non-hiérarchiques.....	15
Les approches probabilistiques.....	16
Les principaux phénotypes de l'asthme	18
Asthme allergique	18
Asthme non allergique	18
Asthme à début tardif.....	18
Asthme avec une composante fixe	18

Asthme relié à l'obésité	19
L'asthme chez l'athlète	19
Spécificité de la maladie	19
Épidémiologie	19
Démographie	20
Examens diagnostiques.....	20
Inflammation	23
Facteurs de risque	24
Physiopathologie.....	24
Phénomènes physiologiques observés pendant l'effort intense et prolongé	24
Le stress osmotique et le stress thermique.....	25
La dysfonction épithéliale.....	28
Influences neurogènes.....	29
Rôle de l'exposition aux contaminants de l'air inspiré	29
Traitement.....	31
Les traitements pharmacologiques et leurs effets sur l'asthme d'effort.....	31
Règlement antidopage	33
Schéma de traitement global	36
Le traitement non pharmacologique.....	36
Classification actuelle	37
Problématique.....	38
Objectifs	39
Hypothèses.....	40
Statistiques	40
Sélection des variable à entrer dans le modèle	41
Optimisation de la taille d'échantillon	41
Analyse de cluster.....	41
Chapitre 1. Phenotyping Asthma in Endurance Athletes	42
1.1 Résumé	42
1.2 Abstract.....	43
1.3 Title page	44
1.4 Introduction	45
1.5 Method	46
1.5.1 Study design	46

1.5.2 Selections of variables for analysis	47
1.6 Statistical analysis.....	48
1.6.1 Cluster analysis.....	48
1.7 Results.....	49
1.7.1 Subjects characteristics	49
1.7.2 Cluster analysis.....	50
1.8 Discussion.....	50
1.9 Acknowledgements.....	54
1.10 Funding Sources.....	54
1.11 Disclosure	54
1.12 Authors Contribution	54
1.13 Captions.....	55
1.14 References.....	56
1.15 Tables	58
1.16 Figures.....	62
1.17 SUPPLEMENTARY MATERIAL	64
1.17.1 METHODS	64
1.17.2 References.....	65
Conclusion	67
Bibliographie	70
Annexes.....	79

Liste des figures, tableaux, illustrations

- Figure 1. Diagramme diagnostique de l'asthme en clinique.
- Figure 2. Tests évaluant l'hyperréactivité bronchique et mécanismes pathophysiologiques induisant le bronchospasme.
- Figure 3. Différents mécanismes inflammatoires impliqués dans la pathophysiologie de l'asthme.
- Figure 4. Algorithme de traitement de l'asthme de l'Association Canadienne de Thoracologie.
- Figure 5. Dendogramme obtenu par méthode hiérarchique agglomérative ou divisive.
- Figure 6. Démarche diagnostique d'asthme chez les athlètes.
- Figure 7. Impact du refroidissement des voies aériennes sur le développement du bronchospasme à l'effort.
- Figure 8. Libération de médiateurs induite par le stress osmotique.
-
- Tableau 1. Critères de maîtrise de l'asthme de la Société Canadienne de Thoracologie
- Tableau 2. Pathologies pouvant être confondues avec l'asthme à l'effort.
- Tableau 3. Statut des principaux traitements de l'asthme à l'AMA.

Liste des abréviations, sigles, acronymes

ACLA	Anticholinergique à longue action
AHR	<i>Airway hyperresponsiveness</i>
AMA	Agence mondiale anti-dopage
AQSME	Association québécoise des médecins du sport et de l'exercice
BACA	Beta ₂ -agoniste à courte action
BALA	Beta ₂ -agoniste à longue action
BIE	Bronchospasme induit par l'exercice
CA	Air froid/ <i>Cold air</i>
CCC	Critère de clustering cubique/ <i>Cubic clustering criterion</i>
CO ₂	Dioxyde de carbone
CSI	Corticostéroïdes inhalés
CVF	Capacité vitale forcée
DA	Air sec / <i>Dry air</i>
DCV	Dysfonction des cordes vocales
DEP	Débit expiratoire de pointe
DTT	Dithiotreitol
ERS	<i>European respiratory society</i>
EVH	<i>Eucapnic voluntary hyperpnea</i>
FeNO	Fraction expirée d'oxyde nitrique / <i>Fractional exhaled nitric oxide</i>
FEV ₁	<i>Forced expiratory volume in one second</i>
FVC	<i>Forced vital capacity</i>
GLI	<i>Global lung initiative</i>
HA	Air humide/ <i>Humid air</i>
HEV	Hyperpnée eucapnique volontaire
HRB	Hyperréactivité bronchique
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
ILC2s	Cellules lymphoïdes innées de type 2
IUCPQ-UL	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec- Université Laval
LSA	Liquide de surface des voies aériennes
MA	Air mixte sec et humide / <i>Mixed dry and humid air</i>
MAR	<i>Missing at random</i>
mcg	Microgramme
MCMC	<i>Markov chain monte carlo</i>
mL	Millilitre
MVV	Ventilation minute maximale/ <i>Maximal minute ventilation</i>
NK	<i>Natural killer</i>
PC ₂₀	<i>Provocative concentration giving a 20% fall in FEV₁</i>
PD ₂₀	<i>Provocative dose giving a 20% fall in FEV₁</i>
PCA	Analyse en composante principale/ <i>Principal component analysis</i>
ppb	Partie par million
T1	Lymphocytes T auxiliaires de type 1

T2	Lymphocytes T auxiliaires de type 2
TNF	Facteur de nécrose tumorale/ <i>Tumor necrosis factor</i>
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TSLP	Lymphopoiétine stromale thymique
VEMS	Volume expiratoire maximal en une seconde
WHO	<i>World health organisation</i>

À mon papa, mon ange depuis trop longtemps

There is nothing in the universe that can't be explained. Eventually.
Dr House

Remerciements

Je veux tout d'abord remercier mes deux meilleures amies, Marie-Michèle et Joanie qui, il y a quelques années maintenant, ont proposé l'idée folle, le défi, de toutes les trois faire une maîtrise dans nos domaines respectifs. C'est cette proposition qui m'a donné le courage de faire ma maîtrise, idée que je contempiais depuis longtemps mais qui me terrorisait ! Je suis la dernière à finir, mais nous pourrons sous peu, toutes dire défi relevé.

Je tiens ensuite à remercier Dr Louis-Philippe Boulet qui a cru en mes capacités et qui m'a accueillie dans son équipe de recherche. La réalisation de ma maîtrise n'aurait jamais été possible sans lui. Il a su, au cours des années, me donner l'encadrement et la motivation nécessaires à terminer le projet. Non seulement il a pu me donner l'encadrement scientifique nécessaire, il a aussi utilisé ma maîtrise comme une opportunité pour m'aider à me forger une place au sein de la communauté scientifique nationale et internationale en asthme en ne manquant aucune occasion pour me présenter et suggérer ma présence sur des comités ou comme présentatrice. J'ai eu l'occasion de présenter mes travaux dans plusieurs congrès à travers le continent et il n'a jamais manqué aucune de mes présentations. Son énergie et sa curiosité scientifique me semblent sans fin et ont grandement contribué à la réussite de mon projet.

Je veux ensuite remercier toute l'équipe de recherche qui gravite autour du Dr Boulet. Julie Turmel le pilier derrière l'organisation et le suivi des athlètes à l'IUCPQ et au CRIUCPQ. Son professionnalisme et sa compétence ont été grandement appréciés tout au long du projet. Marie-Ève Boulay a été une pédagogue qui m'a offert un encadrement constant tout au long du projet. Motivatrice à ses heures, elle a su être présente à chacune des étapes de ce projet. Polyvalente, elle a été capable de m'aider malgré des horaires et des besoins atypiques. Elle a fait preuve d'une patience incroyable et j'aime croire que toutes ces heures partagées font aujourd'hui de nous une équipe du tonnerre.

Je tiens à remercier Dr François Maltais qui a su au fil des années me conseiller dans mon cheminement, un peu particulier, tant au niveau clinique que de la recherche. Son calme et sa franchise m'ont grandement aidée dans les moments de questionnements difficiles.

Le projet dans lequel je me suis lancée était très ambitieux d'un point de vue statistiques. Je remercie Maxence Bérubé pour son aide en programmation et Gaétan Daigle, statisticien à l'université Laval qui m'a supervisée dans le développement de mon analyse statistique.

Finalement, je tiens à remercier mon conjoint David qui est toujours présent pour me supporter moralement mais aussi pour garder le fort à la maison. La recherche pour lui est un concept bien abstrait, mais il a depuis le tout début accepté ma passion pour la recherche. Deux enfants, trois examens du Collège Royal et une maîtrise en épidémiologie plus tard il est toujours à mes côtés prêt à m'appuyer dans mes projets les plus fous. Simplement merci.

Merci à l'association Québécoise des Médecins du sports (AQMS) qui nous a décerné la bourse Médicus Sport qui nous a permis de compléter ce projet.

Avant-propos

L'article présenté dans ce mémoire a été soumis au « European Respiratory Journal ». L'auteur principale de cet article intitulé « Phenotyping Asthma in Endurance Athletes » est Dre Andréanne Côté, étudiante au programme de maîtrise en épidémiologie clinique de l'Université Laval. Avec la collaboration de Julie Turmel, Andréanne a écrit le protocole de recherche et a extrait les données de la base de données de santé cardio respiratoire des athlètes. Elle a ensuite validé les données et consulté les dossiers pour minimiser les valeurs manquantes. L'analyse des données a été complétée par l'auteur principale, mais le programme SAS utilisé a été validé par Gaétan Daigle avant son utilisation étant donné la complexité de l'analyse statistique. Les résultats ont également été validés par Gaétan Daigle. Les co-auteurs de l'article sont Julie Turmel, Marie-Ève Boulay et Louis-Philippe Boulet. Tous les auteurs sont affiliés au Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec. Les résultats de la description de la population des athlètes d'endurance ont été présentés au congrès de l' « American Thoracic Society » en 2015 à San Francisco et les résultats de l'analyse de cluster ont été présentés au congrès de l' « American Thoracic Society » en 2017 à Washington où l'abstract avait été sélectionné parmi les 20 travaux de jeunes chercheurs les plus prometteurs, un concours annuel conjoint de la Société Canadienne de Thoracologie et l' « American Thoracic Society ». Tout au long de la réalisation de ce projet, les connaissances acquises ont aussi permis à Dre Côté de contribuer à l'écriture de deux articles de revue, la première portant sur les nouveautés en asthme chez les athlètes et la deuxième sur l'exercice chez les asthmatiques non athlètes^{1,2}. L'introduction de ce mémoire comporte deux sections. La première est une revue concise des connaissances actuelles de l'asthme dans la population générale ou chez les non athlètes. La deuxième section revoit en profondeur les connaissances de l'asthme chez les athlètes. Il est possible d'y voir que pour certains éléments les connaissances sont limitées et que d'autres études sont nécessaires.

Introduction

L'asthme

Définition

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes. Sa définition a grandement évolué dans les dernières années. Classiquement, l'asthme est une maladie qui est caractérisée par la présence de symptômes respiratoires, une obstruction réversible des voies respiratoires, de l'hyperréactivité bronchique (HRB) et de l'inflammation³. Les symptômes respiratoires les plus souvent objectivés sont la dyspnée, les sibilances, la toux et l'oppression thoracique. Tant la présence que l'intensité des symptômes et l'obstruction bronchique varient dans le temps. Cette cyclicité est également variable d'un individu à l'autre. La variabilité de la maladie a donc motivé l'ajout de la notion d'hétérogénéité à la définition de la maladie.

Épidémiologie de l'asthme

L'asthme dans la population générale affecte environ 300 millions de patients à travers le monde. C'est une maladie chronique qui affecte des gens de tous les âges. La prévalence diffère légèrement selon les pays variant de 1 à 16%. L'asthme semble moins prévalent dans les pays moins industrialisés⁴. La raison exacte de cette différence reste à ce jour inconnue. Au Canada, la prévalence de l'asthme est d'environ 10%^{3,5}. Il semble cependant que l'incidence de la maladie diminue ou reste stable dans les pays industrialisés dans les dernières années⁶. Il n'en demeure pas moins que la maladie représente un lourd fardeau socio-économique. Bien que les traitements de l'asthme se soient améliorés au fil des années, plusieurs patients meurent encore d'asthme chaque année. En effet, 346 000 décès sont rapportés au niveau mondial annuellement associés à la maladie⁷.

Diagnostic

Pour poser un diagnostic d'asthme, plusieurs conditions doivent être présentes. En effet, les patients doivent présenter des symptômes respiratoires typiques et avoir une obstruction bronchique variable ou une HRB. Il est important de confirmer le diagnostic de manière adéquate pour éviter d'administrer un traitement inutilement à des patients et aussi pour éviter de manquer d'autres

diagnostics importants qui peuvent donner des symptômes similaires à l'asthme comme la dysfonction des cordes vocales (DCV). En effet, il a été reconnu que le sous et le surdiagnostic d'asthme sont très fréquents. Une partie de ce problème est attribuable au fait que chez certains patients, les symptômes respiratoires caractéristiques sont absents alors que de nombreux symptômes d'asthme (par exemple la toux) ne sont pas spécifiques à l'asthme. Il est donc important de ne pas poser un diagnostic d'asthme sur la base seule des symptômes, mais bien d'effectuer une confirmation diagnostique avec les divers tests disponibles (Figure 1)⁸. Malgré ces recommandations, il a été démontré récemment que jusqu'à un tiers des patients évalués en première ligne n'ont pas un diagnostic d'asthme prouvé par un test objectif⁹.

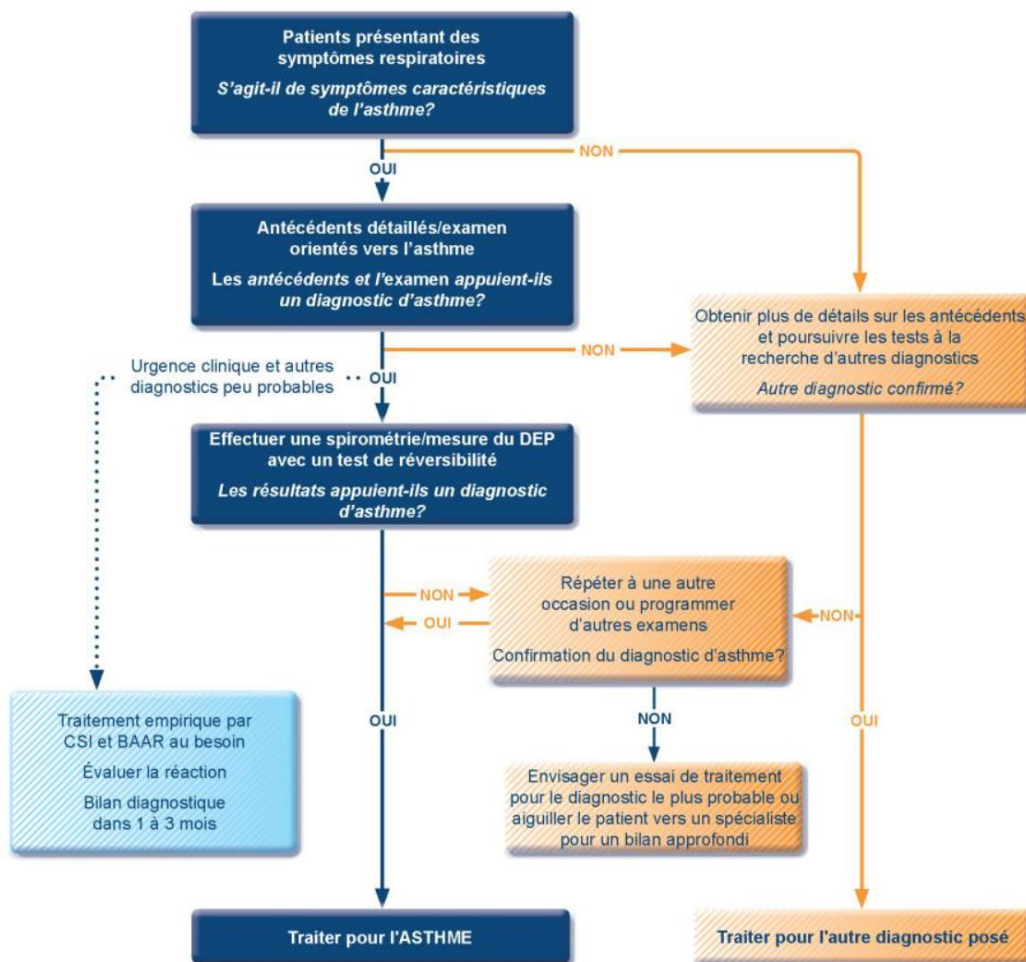


Figure 1. Diagramme diagnostique de l'asthme en clinique. www.ginasthma.org.

Les symptômes respiratoires

Bien que la présence de symptômes respiratoires seule ne suffise pas pour effectuer un diagnostic d'asthme, la présentation des symptômes peut être typique et ainsi augmenter la probabilité diagnostique. En effet, si le patient souffre de plus d'un des symptômes respiratoires (dyspnée, sibilances, toux ou oppression thoracique), si les symptômes sont plus marqués la nuit ou à l'aube, si l'intensité de ceux-ci varie dans le temps et si un facteur déclencheur (infection, froid, exercice, exposition à un allergène) est identifiable, le diagnostic d'asthme est plus probable. À l'inverse, la présence de symptômes d'hyperventilation, de douleur rétro sternale ou de stridor diminue la probabilité diagnostique⁸.

L'obstruction bronchique variable

Ce critère diagnostique inclut, dans les faits, deux composantes. La première est l'obstruction bronchique. Celle-ci s'établit généralement grâce à une spirométrie qui permet de mesurer le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF). On définit alors l'obstruction bronchique comme une diminution du VEMS < 80% associée à une diminution du rapport VEMS/CVF (< 70)^{8,10,11}.

La deuxième composante est la variabilité qui elle, peut s'évaluer de plusieurs manières différentes. La première méthode disponible s'effectue à l'aide de la spirométrie et permet de déterminer la réversibilité bronchique. Celle-ci est mise en évidence par une augmentation du VEMS de 12% et 200 millilitres (mL) 10 minutes après l'administration de 400 microgrammes (mcg) de salbutamol. Une deuxième méthode d'évaluation du calibre des voies aériennes est la mesure du débit expiratoire de pointe (DEP), qui se fait à l'aide d'un débitmètre. L'appareil peut être utilisé en clinique externe ou même à domicile. La variabilité avec cet outil diagnostique se définit par un changement diurne de plus de 10%³. La variabilité diurne nécessite des mesures biquotidiennes pendant au moins deux semaines. Finalement, une augmentation significative de ces deux mesures d'obstruction bronchique (12% et 200 mL ou 20%) après quatre semaines de thérapie anti-inflammatoire appropriée peut permettre d'établir la variabilité de l'obstruction bronchique.

L'hyperréactivité bronchique

Dans l'éventualité où il est impossible de démontrer une obstruction bronchique variable, il est possible de démontrer une hyperréactivité bronchique accrue pour poser un diagnostic d'asthme. L'hyperréactivité bronchique (HRB) est définie comme la propriété des voies aériennes de se contracter plus facilement et de manière accentuée par rapport aux voies aériennes normales en réponse à divers stimuli⁸.

L'HRB peut être évaluée par des provocations bronchiques aussi bien directes qu'indirectes. Lors d'une provocation dite directe, la substance bronchoprovocatrice utilisée pour induire la bronchoconstriction agit directement sur les muscles lisses des bronches. La méthacholine en est un exemple. Dans une provocation indirecte, le stimulus, par exemple l'exercice ou l'hyperpnée eucapnique volontaire (HEV), induit une libération de médiateurs qui ont la propriété d'induire une bronchoconstriction¹². La Figure 2, résume les divers tests d'hyperréactivité bronchique ainsi que les mécanismes pathophysiologiques par lesquels ils induisent un bronchospasme¹³.

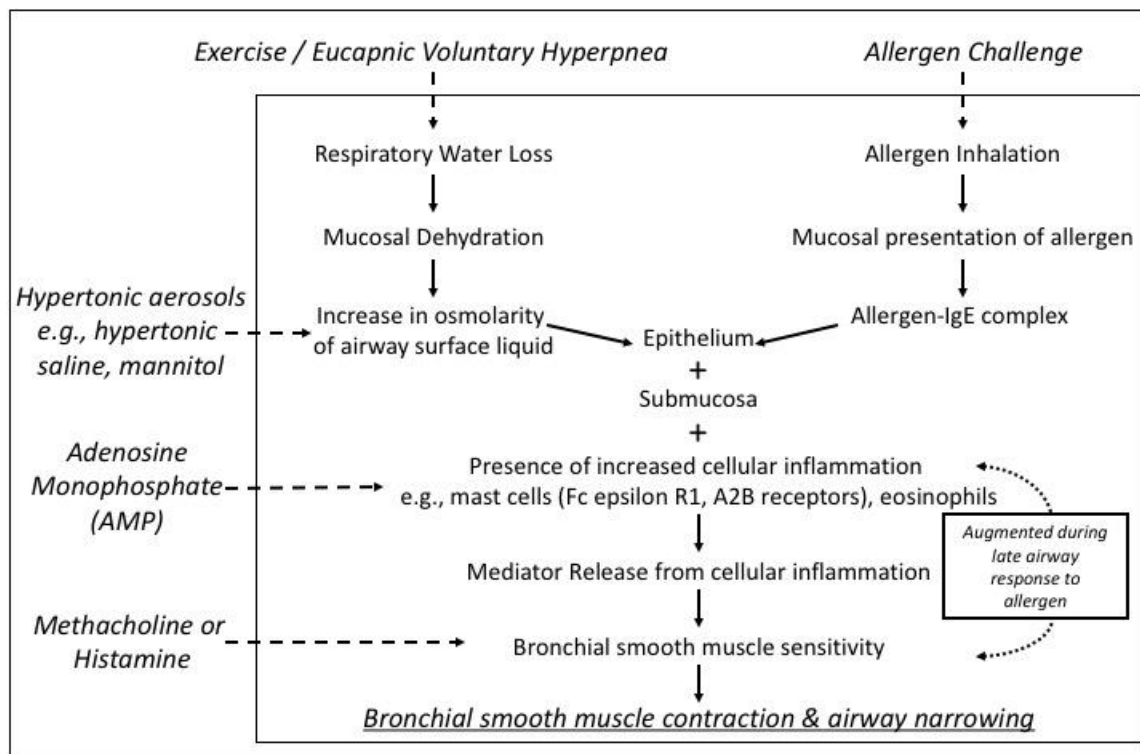


Figure 2. Tests évaluant l'hyperréactivité bronchique et mécanismes pathophysiologiques induisant le bronchospasme. Hallstand et coll.

Il est important de comprendre que les tests directs sont sensibles aux changements structuraux des voies aériennes et des poumons et donc que ces tests sont sensibles pour détecter l'asthme, mais qu'ils ne sont pas spécifiques pour un diagnostic d'asthme. À l'inverse, les tests indirects reflètent en général les types d'inflammation présents dans l'asthme. Ils sont donc utiles pour confirmer un diagnostic d'asthme et pour comprendre la physiologie de la maladie. Ainsi, la susceptibilité de développer une bronchoconstriction en réponse à un stimulus indirect varie grandement d'un individu à l'autre. Ce ne sont pas tous les patients asthmatiques qui répondent à des stimuli indirects. Cette forme de test est donc moins sensible, mais plus spécifique que les tests directs¹⁴⁻¹⁶.

Le test à la métacholine

Lors de ce test, le patient inhale des doses ou des concentrations croissantes de métacholine avec mesure des débits expiratoires après chaque inhalation¹⁷. Le test peut être affecté par des médicaments et des facteurs techniques qui affectent l'apport de métacholine dans les voies respiratoires inférieures. La méthode de Juniper, à volume courant, est couramment utilisée¹⁸. L'interprétation d'un test de provocation à la métacholine est basée sur la concentration ou la dose de métacholine nécessaire pour entraîner une chute de 20% du VEMS (PC_{20} ou de PD_{20}) et sur la probabilité de la maladie avant le test. Un test de provocation bronchique à la métacholine est positif si une concentration de métacholine de 4 mg/mL^{8,11} et moins entraîne une chute du VEMS de 20% et plus. Une concentration de métacholine entre 4 et 16 mg/mL qui entraînerait une chute suffisante du VEMS représente une zone grise, qui est parfois interprétée comme significative chez les athlètes en présence de symptômes d'allure asthmatique. La réponse anormale peut être classée comme HRB légère (1 à 4 mg/mL), HRB modérée (0.25 à 1 mg/mL) ou HRB sévère (< 0.25 mg/mL) selon la dose de métacholine nécessaire pour entraîner une chute significative du VEMS.

Le test d'hyperventilation eucapnique d'air sec (HEV)

L'HEV est une alternative au test d'effort en ce sens qu'elle reproduit le mécanisme principal d'un bronchospasme induit par l'exercice (BIE), l'hyperpnée. Pour exécuter le test, le patient respire de l'air sec médical à partir d'un réservoir avec un mélange de 4,9% de dioxyde de carbone (CO_2) permettant une ventilation élevée sans les conséquences néfastes de l'hypocapnie. L'épreuve est

d'une durée de six minutes pendant lesquelles le patient doit atteindre une ventilation cible de 85% de la ventilation minute maximale (MVV) avec un seuil de ventilation minimum de 60% de la MVV. Les médicaments contre l'asthme doivent être arrêtés avant le test pendant des périodes de temps données en fonction de leur durée d'action car ils peuvent inhiber la réaction bronchospastique. Lorsqu'il est normalisé, ce test a un haut degré de reproductibilité. Il est en général peu utilisé pour les non-athlètes car l'atteinte de la ventilation cible n'est pas facile. L'HEV est quant à elle positive si elle entraîne une chute de 10% et plus de VEMS quoique plusieurs auteurs préfèrent une valeur de 15%^{8,11}.

Autres tests d'hyperreactivité bronchique

D'autres tests sont disponibles, mais plus rarement utilisés en clinique au Canada. C'est le cas, entre autres, de l'inhalation de salin hypertonique, de poudre sèche de mannitol et des tests à l'exercice.

Le bronchospasme induit par l'exercice (BIE)

Le BIE est une forme d'hyperréactivité bronchique. Ce syndrome est cependant un peu particulier. En effet, l'exercice, même à un niveau récréationnel, peut mettre en lumière une hyperréactivité bronchique. Ce phénomène est nommé bronchospasme induit par l'exercice (BIE). Il est défini par une diminution transitoire du calibre des voies aériennes déclenchée par l'exercice¹⁹. Il survient chez de nombreux patients souffrant d'asthme, en particulier lorsque la maîtrise de l'asthme est sous-optimale. Le BIE peut aussi se produire chez certaines personnes qui n'ont pas de diagnostic d'asthme. En effet, jusqu'à 10 à 20% des enfants et des jeunes adultes ont des BIE sans diagnostic d'asthme^{20,21}. Cette réponse à l'effort semble représenter un risque de développer de l'asthme dans le futur^{22,23}. De plus, plusieurs patients avec BIE ont un test à la métacholine positif, mais plusieurs patients avec un test à la métacholine positif n'ont pas de BIE. En effet, il y aurait environ 30 à 60% des patients avec asthme qui présenteraient des BIE²⁴⁻²⁶. Une des raisons de cette discordance est possiblement attribuable à l'utilisation régulière de corticostéroïdes inhalés qui semblent diminuer la survenue et la sévérité de ce phénomène²⁷. Une autre possibilité est la sous estimation du diagnostic de BIE attribuable à une utilisation sous optimale des tests diagnostiques. Il est important de comprendre qu'un test à la métacholine négatif n'exclut pas la présence de BIE chez l'athlète. En effet, certains athlètes ont des BIE en absence de test positif à la métacholine tout comme certains ont un asthme débutant présentant un BIE mais un test à la métacoline négatif. Certains facteurs

semblent prédisposer au BIE. Entre autres, plusieurs études montrent un lien entre l'atopie (rhinite allergique ou dermatite atopique) et les symptômes respiratoires et le BIE^{21,28}. En effet, dans une étude, l'incidence chez les personnes souffrant d'asthme et d'asthme non atopique était de 63% et 41% respectivement. Le risque de développer un BIE est d'ailleurs augmenté pendant la saison des allergies²⁹.

Facteurs de risque

Les facteurs qui influencent le risque de développer l'asthme sont multiples. Certains sont propres à chaque personne alors que d'autres proviennent de l'environnement. Il semble cependant que les facteurs individuels seuls ont peu d'impact et que c'est plutôt l'interaction entre les facteurs environnementaux chez des hôtes à risque qui sont responsables du développement de la maladie. Les facteurs individuels qui peuvent mettre un individu à risque de développer un asthme sont multiples. Tout d'abord, il semble y avoir plusieurs gènes qui prédisposent au développement de la maladie^{30,31}. La prématurité et le retard de croissance utérin sont tous deux des facteurs de risque d'asthme³². À l'âge adulte, le sexe féminin semble prédisposer à la maladie. La prévalence et l'incidence de la maladie est plus grande également chez les gens obèses.

Les facteurs de risques environnementaux sont également multiples. Certains ont un lien bien établi avec l'asthme comme l'exposition à un sensibilisant au travail^{33,34}, le tabac³⁵⁻³⁷ et la pollution atmosphérique³⁸ alors que d'autres comme les infections^{39,40} et l'exposition aux allergènes^{41,42} sont plus controversés. Plus récemment, les études du microbiome intestinal et pulmonaire ont également confirmé que l'interaction entre les asthmatiques et leur environnement contribue au développement de l'asthme. En effet, il semble que la charge et la diversité bactériennes sont différentes chez les asthmatiques de celles des non asthmatiques⁴³. Le microbiome change également avec la sévérité de l'asthme et même le sous type inflammatoire de l'asthme^{43,44}.

Physiopathologie

Inflammation

Il est maintenant bien accepté que l'asthme résulte habituellement d'un processus inflammatoire bronchique. Il est également important de comprendre que même dans les périodes où les gens sont moins symptomatiques, il y a toujours de l'inflammation au niveau des voies respiratoires d'un

patient asthmatique. Plusieurs cellules inflammatoires et leurs médiateurs contribuent aux changements pathophysiologiques de l'asthme et à la présentation clinique. Dans les dernières années, les connaissances par rapport à l'inflammation chez les asthmatiques ont été en constante évolution. Il est maintenant accepté que les patients n'ont pas tous le même type d'inflammation. Le type d'inflammation bronchique peut être établi grâce à l'analyse d'échantillons obtenus des expectorations induites des patients après nébulisation de salin hypertonique. Depuis 2006 quatre sous-types inflammatoires différents ont été reconnus⁴⁵. Les sous-types reconnus sont les mêmes mondialement, mais pour plusieurs raisons dont la localisation géographique les valeurs seuils peuvent varier d'un pays à l'autre. Au Canada les seuils utilisés pour les différents sous-groupes sont : éosinophilique (éosinophiles $\geq 3\%$ et neutrophiles $< 64.4\%$), neutrophilique (éosinophiles $< 3\%$ et neutrophiles $\geq 64.4\%$), granulocytaire mixte (éosinophiles $\geq 3\%$ et neutrophiles $\geq 64.4\%$), et paucigranulocytaire (éosinophiles $< 3\%$ et neutrophiles $< 64.4\%$)^{46,47}. Ceux-ci ont principalement été étudiés chez les patients avec asthme sévère, mais semblent être présents dans toutes les sévérités de la maladie. Cette division grossière est encore plus complexe lorsqu'analysée au niveau moléculaire tel que montré à la Figure 3.

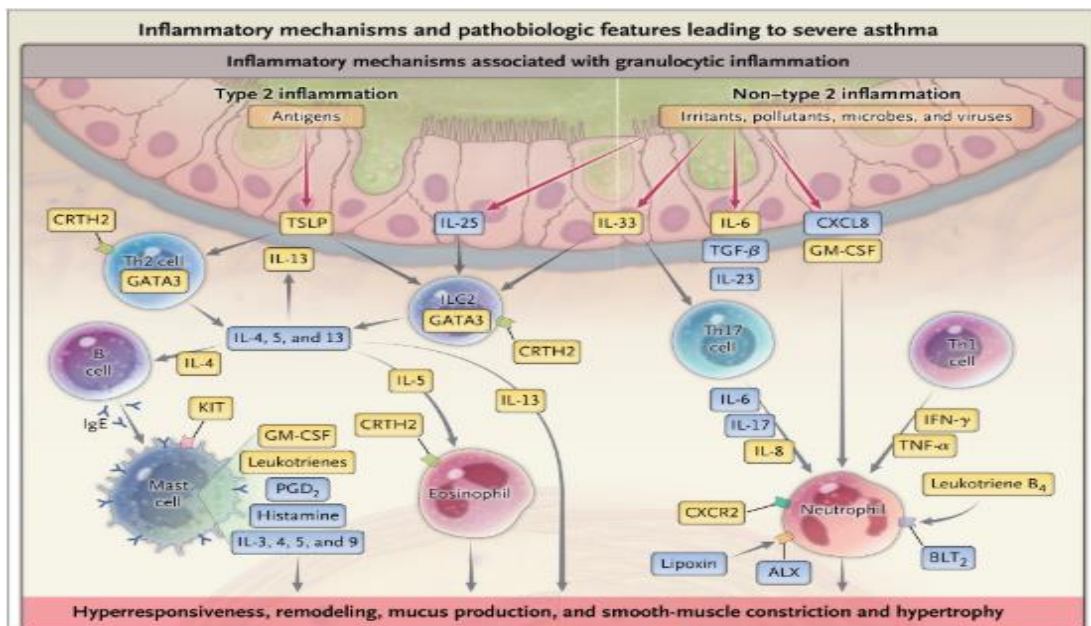


Figure 3. Différents mécanismes inflammatoires impliqués dans la pathophysiologie de l'asthme. Source: Israel et coll. New England Journal of Medicine (2017).

D'un point de vue moléculaire, le type d'inflammation le plus répandu demeure le type éosinophilique (expectorations éosinophiliques ou granulocytiques mixtes), aussi appelé T2⁴⁸. Cette réaction immune est initiée par des alarmines soit des cytokines inflammatoires qui sont relarguées après une insulte que ce soit une exposition à un polluant, une infection ou un allergène. Les alarmines les plus fréquentes sont l'interleukine (IL)-25, IL-33 et la lymphopoiétine stromale thymique (TSLP) et sont sécrétées par les cellules épithéliales. Leur rôle est d'activer les cellules présentatrices d'antigènes soit les cellules dendritiques et les cellules « natural killer » (NK) ce qui induit ensuite une réponse immune adaptative. Les cellules T naïves (TH0) vont alors se différencier en phénotype Th2. C'est la dose d'antigène et la présence de cytokines locales qui détermine la différenciation des cellules T naïves. Les alarmines activent aussi directement les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2s) qui sont probablement responsables en partie de la sécrétion de l'IL-4. Les cellules Th2 migrent à l'épithélium des voies respiratoires et dans la muqueuse subépithéliale et sécrètent des cytokines inflammatoires dont l'IL-5 et l'IL-13. Ces cytokines recrutent les cellules effectrices soit les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles et induisent le changement de sécrétion d'immunoglobulines des lymphocytes B vers les immunoglobulines E (IgE). Les cytokines inflammatoires et les cellules effectrices jouent un rôle important dans la pathophysiologie de l'asthme en contribuant à la production de mucus, la synthèse des IgE, la fibrose subépithéliale, le remodelage bronchique et l'HRB. (Figure 3)⁴⁹.

L'inflammation dite neutrophilique, ou non T2, est majoritairement déclenchée par des irritants tels l'ozone ou la fumée⁴⁸. D'un point de vue des expectorations induites, elle englobe probablement les patients neutrophiliques et ceux pauci-granulocytaires. Ce sous type moléculaire est beaucoup moins étudié et beaucoup moins bien compris. Ce groupe inclut probablement aussi un sous-groupe de patients pour qui les anomalies structurelles telles une activation neuronale erratique ou une altération des cellules musculaires lisses contribuent à la maladie. L'exposition aux irritants cause des lésions à l'épithélium bronchique qui causent le relâchement de « toll-like receptors » (TLR) qui induisent la différenciation des cellules Th0 vers les cellules Th1 et Th17 qui elles vont générer l'IL-8, l'IL-1 β , l'interféron gamma et le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α contribuant à l'inflammation neutrophilique⁵⁰.

Remodelage

Le remodelage bronchique est un changement dans la composition (structure) des voies aériennes. Il peut s'agir d'une modification de la composition de la paroi bronchique, de son organisation cellulaire et moléculaire ou d'une altération de sa structure. Ce phénomène fait partie du processus de développement et de réparation normal du poumon. Cependant, il peut aussi faire partie d'un processus anormal associé à l'inflammation chronique. C'est le cas notamment chez les patients asthmatiques. L'inflammation qui touche le système respiratoire résulte en une hyperréactivité, une augmentation de la production du mucus et une bronchoconstriction. Cela entraîne une hypertrophie de la muqueuse et un remodelage bronchique au long terme si l'inflammation n'est pas traitée. Les changements typiquement retrouvés en asthme sont des dommages épithéliaux, une hyperplasie des glandes muqueuses, une déposition subépithéliale de membrane basale, de l'angiogénèse et une augmentation de la masse musculaire lisse. On ne comprend pas exactement le lien entre l'inflammation et le remodelage bronchique puisque leur intensité respective ne semble pas toujours corrélée. L'hypothèse la plus probable est que l'inflammation répétée entraîne une sur stimulation des cellules du tissu structural pulmonaire principalement les cellules musculaires lisses, les myofibroblastes et la membrane basale ainsi qu'une activation des facteurs de croissance⁵¹. La présence de remodelage chez les patients asthmatiques est associée à plusieurs éléments défavorables de la maladie⁵². En effet il est associé à une augmentation de la réactivité bronchique non-allergénique, à une perte de la capacité de dilatation des voies aériennes (obstruction fixe ou incomplètement réversible) et au déclin accéléré du VEMS⁵³.

Traitement

L'objectif de traitement de l'asthme est souvent différent pour le patient et pour le médecin traitant. Le premier vise en effet un contrôle de ses symptômes alors que le second vise plutôt une diminution des risques liés à la maladie³. En effet, les risques d'un asthme mal maîtrisé sont multiples : exacerbations, dommages pulmonaires permanents et même le décès⁵⁴. Comme il y a des effets secondaires potentiels avec chaque traitement, il est primordial de minimiser les traitements requis en les adaptant à la condition des patients.

Le traitement pharmacologique

L'élément primordial du traitement de l'asthme est l'introduction d'une médication anti-inflammatoire. Le médicament de choix est, pour l'instant, les corticostéroïdes inhalés (CSI). La majorité des patients atteints d'asthme devrait être contrôlée avec une faible dose de CSI³. L'ajustement de la dose repose sur l'atteinte ou non de la maîtrise de la maladie^{3,10}. Les recommandations Canadiennes ont établi 9 éléments à évaluer pour s'assurer de la maîtrise de la maladie (Tableau 1)¹⁰.

Tableau 1. Critères de maîtrise de l'asthme de la Société Canadienne de Thoracologie. Source: Loughheed et coll. Canadian Respiratory Journal (2012).

Characteristic	Frequency or Value
Daytime symptoms	<4 days/week
Night-time symptoms	<1 night/week
Physical activity	Normal
Exacerbations	Mild, infrequent
Absence from work or school due to asthma	None
Need for a fast-acting beta ₂ -agonist	<4 doses/week
FEV ₁ or PEF	≥90% personal best
PEF diurnal variation	<10–15%
Sputum eosinophils*	<2–3%

* Consider as an additional measure of asthma control in individuals 18 years and over with moderate to severe asthma who are assessed in specialized centres.

Si au moins un de ces éléments est manquant chez un patient, sa maladie peut être considérée comme non maîtrisée et le traitement doit alors être majoré à moins que l'on puisse agir sur l'environnement ou le comportement du patient (ex : non-adhérence). La majoration de la thérapie se fait selon un algorithme préétabli par les lignes directrices et résumé à la Figure 4¹⁰. La majoration de la dose de corticostéroïdes est généralement la deuxième étape, suivie habituellement de l'ajout d'un bêta-2 agoniste à longue durée d'action (BALA) ou d'un antagoniste des leucotriènes comme second choix selon le statut allergique.

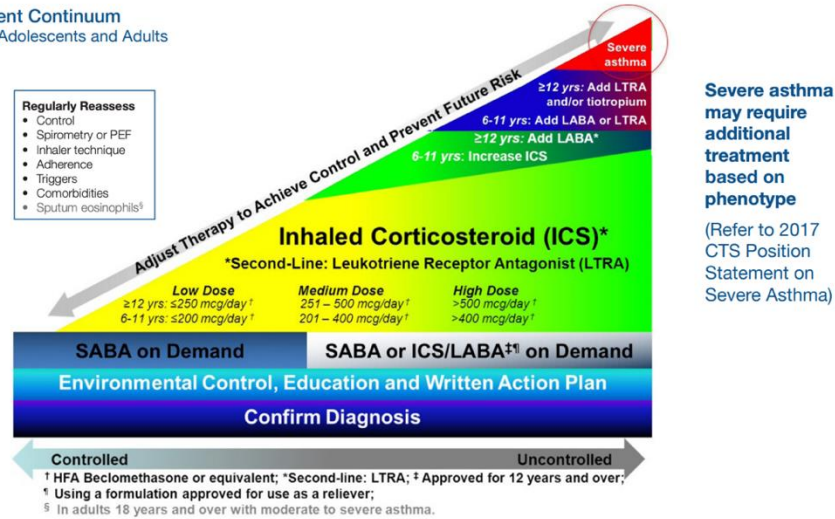


Figure 4. Algorithme de traitement de l'asthme de la Société Canadienne de Thoracologie. Source: Recommendations for the Diagnosis and Management of Asthma Preschoolers, Children, Adolescents, and Adults. 2017 Update.

Afin d'adapter et d'individualiser la thérapie, il est important d'évaluer le patient et la maladie globalement à chaque visite. Il faut donc, à chaque visite, s'assurer de la maîtrise de la maladie, mais également revoir la technique de prise des inhalateurs, évaluer l'adhérence à la thérapie, s'assurer que l'environnement du patient est adapté à sa maladie, revoir la médication pour s'assurer qu'il n'y a pas de médication qui pourrait contribuer à la mauvaise maîtrise de sa maladie et évaluer la présence de comorbidités telles le reflux gastro œsophagien ou la dysfonction des cordes vocales qui lorsque non reconnus et non traités peuvent altérer le contrôle de la maladie^{3,10}.

Hétérogénéité dans l'asthme

L'asthme est considéré comme une condition complexe et hétérogène⁵⁵. Il est bien reconnu que la présentation clinique varie d'un patient à l'autre et que celle-ci peut même changer dans le temps pour un même patient. Le même phénomène s'applique pour la fonction pulmonaire. En effet, alors que certains patients sont excessivement symptomatiques tout en ayant des tests de fonction pulmonaire dans les limites de la normale, d'autres, presque asymptomatiques, ont des résultats démontrant une obstruction bronchique à la spirométrie. Finalement, la réponse aux traitements est également difficile à prévoir d'un patient à l'autre⁵⁶. Les raisons pour ces grandes variations demeurent pour l'instant largement inconnues. Les différences dans le type d'inflammation d'un patient à l'autre, les prédispositions génétiques individuelles et variables et l'environnement propre à chacun, sont pour l'instant les éléments les plus acceptés pour expliquer cette variation⁵⁷.

La médecine de précision

La médecine de précision est définie comme une médecine offrant des traitements ciblés selon les besoins des individus, basée sur leurs caractéristiques génétiques, phénotypiques ou psychosociales, et qui distinguent un patient d'un autre avec une présentation clinique similaire⁵⁸. Cette technique est généralement utilisée dans des maladies à présentation clinique très hétérogène comme l'asthme. Le but de la médecine de précision est de mieux comprendre les données individuelles des patients afin de former des groupes plus homogènes de patients basés sur des caractéristiques biologiques semblables. La subdivision de maladies hétérogènes vise à améliorer le pronostic, aider à prédire la réponse à un traitement spécifique et aussi à personnaliser les traitements⁵⁷. Le but ultime étant d'améliorer la prise en charge et de minimiser les effets secondaires indésirables des patients qui ont moins de chance de bénéficier d'une thérapie plus ciblée⁵⁸. Si les groupes sont formés grâce à l'analyse de caractéristiques cliniques, ils seront nommés phénotypes. S'ils sont obtenus grâce à des caractéristiques biologiques ce sont des sous-phénotypes. Finalement si une compréhension de la pathophysiologie du sous-groupe a permis de former ce dernier, il s'agit d'un endotype⁵⁸.

Les phénotypes en asthme

Dans la dernière décennie, de nombreuses études ont tenté de regrouper ensemble les caractéristiques cliniques pertinentes et comparables des patients asthmatiques. Les groupes ainsi formés ont été nommés phénotypes. Il existe plusieurs méthodes mathématiques différentes pour déterminer les phénotypes.

Les phénotypes ont longtemps été décrits selon les opinions d'experts et les analyses statistiques supervisées⁵⁹. Plus récemment cependant, les phénotypes ont été décrits en utilisant des analyses non supervisées de type « machine learning » dont les analyses de clusters font partie⁶⁰. La distinction entre ces deux concepts est importante. En effet, les analyses statistiques de prédiction utilisent souvent des statistiques que l'on dit supervisées. Les régressions logistiques en sont un exemple. Les probabilités sont établies selon l'expérience et les connaissances du chercheur. Dans ce type d'analyse, c'est le statisticien qui détermine comment les données seront utilisées pour produire les modèles en développement. Ce type d'approche permet d'inclure un nombre limité de variables. Dans plusieurs sciences, comme en sciences sociales, il y a cependant beaucoup de

données qui sont inconnues ou difficiles à définir, comme la réaction humaine à un événement. Ces sciences utilisent donc depuis longtemps des analyses statistiques non supervisées. Ces méthodes permettent d'analyser simultanément un grand nombre de variables en diminuant la sélection nécessaire⁶¹. Il est bien important de comprendre que ces méthodes ont pour but de générer des hypothèses qui doivent être validées et que chaque méthode a ses particularités⁶²⁻⁶⁴.

Les analyses de clusters

Les analyses de clusters sont des analyses statistiques qui permettent de former des groupes avec de grandes similarités et donc très peu de différences⁶⁵. Ainsi, on minimise la variance intragroupe et on maximise la variance intergroupe⁶³. Dans les analyses de clusters, les clusters et ce qui les forme ne sont pas connus a priori. Initialement, chaque variable est un objet et chaque objet a une probabilité égale d'appartenir à un cluster.

Les analyses de clusters ne peuvent cependant pas différencier les variables qui sont cliniquement importantes ou non. C'est pour cette raison que le choix des variables à inclure dans le modèle est une des considérations les plus importantes lorsque l'on utilise ce genre de méthode statistique. La sélection des variables peut se faire de manière subjective; ce sont alors des experts ou des notions déjà publiées qui permettent d'identifier les variables à inclure dans le modèle. Elle peut également se faire de manière objective; ce sont alors des méthodes statistiques en étapes qui permettent d'ajouter ou d'éliminer des données à analyser. L'analyse en composante principale (PCA) ou les analyses discriminantes en sont des exemples. En asthme, la majorité des études ont été faites en sélectionnant les variables de manière subjective et objective⁶³. C'est ce qui a été fait dans la présente étude où nous avons pré sélectionné un nombre de variables dans le modèle et ensuite utilisé une analyse discriminante.

Il existe trois grandes catégories d'analyses de clusters. Les méthodes hiérarchiques, les méthodes non-hiérarchiques et les approches probabilistes. Chacune de ces méthodes a ses forces et ses faiblesses. Plusieurs ont essayé de comparer chacune d'elles afin de déterminer si une des méthodes était supérieure sans conclusions évidentes^{62,66,67}. Il faut bien comprendre que quand les variables qui sont analysées n'ont pas de clusters prédéfinis, les différentes méthodes peuvent donner des résultats différents. Il faut donc bien comprendre chacune des méthodologies pour les

utiliser dans les contextes cliniques appropriés et ainsi avoir une interprétation juste des résultats générés⁶².

Les méthodes hiérarchiques

Cette méthode forme des groupes soit de manière agglomérative ou divisive. Dans l'approche agglomérative, chaque variable est initialement considérée comme un cluster, puis les clusters sont regroupés graduellement selon les similarités jusqu'à ce qu'un seul cluster soit formé. Dans l'approche divisive, c'est l'inverse (Figure 5)⁶³. Cela forme un dendogramme qui peut aider à établir le nombre de clusters.

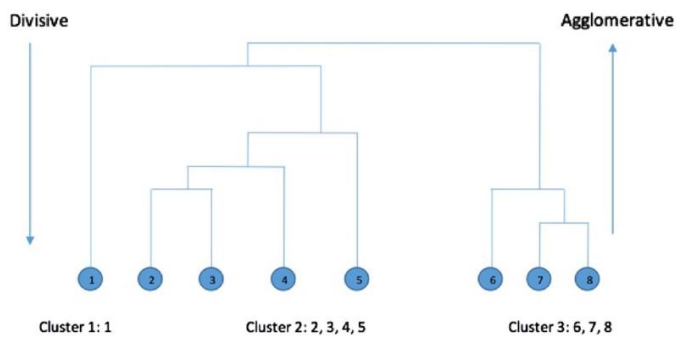


Figure 5. Dendogramme obtenu par méthode hiérarchique agglomérative ou divisive. Deliu et coll. Pulm Ther (2016).

Pour identifier les différences et similitudes, il faut mesurer la distance entre les observations. La méthode de Ward est la méthode qui a été utilisée dans la présente étude. Dans cette méthode, la mesure des distances se fait en utilisant la distance Euclidienne au carré. Cette méthode est bonne pour diviser les clusters s'il y a du bruit entre ceux-ci⁶⁸.

Le nombre de clusters est établi, dans une deuxième étape, en général en utilisant plus d'une méthode. Dans la présente étude, trois méthodes différentes ont été utilisées : soit le pseudo F, la statistique t2 et le critère de clustering cubique (CCC)⁶⁹. Ces résultats ont aussi été corrélés avec une analyse visuelle du dendogramme et confirmant que le nombre de clusters établi correspondait au plus large changement entre les niveaux de fusion du dendogramme formé.

Les méthodes non-hiérarchiques

L'analyse la plus connue de ce type d'analyses de clusters est l'analyse de k-means. Dans ce type d'analyses, le nombre de clusters est spécifié a priori. L'analyse utilise un algorithme qui minimise la

variance. Chaque sujet est donc assigné au cluster le plus proche basé sur la distance euclidienne minimale. Cette méthode a de la difficulté à former les groupes s'il y a peu de différences ou s'il y a des données aberrantes. Elle devrait être évitée dans les cas où il y a des variables catégoriques. Pour ces raisons, cette méthodologie n'a pas été retenue pour la présente étude. Elle est souvent utilisée en méthode additionnelle en asthme^{60,70}.

Les approches probabilistiques

L'analyse par classe de latence (*latent class analysis*) est la méthode la plus connue de ce type d'analyses. Dans ce type d'approches, on assume d'abord que les associations entre les variables observées est due à des classes non observées. Ces classes peuvent être comparées à des modèles. Ainsi, la cohorte est générée par la présence de plusieurs modèles. Chaque cluster est un modèle différent ayant chacun une distribution différente en sphères ou en ellipses avec des grosseurs et des variances différentes. Son avantage est qu'il est possible de calculer la probabilité qu'un individu appartienne à un cluster. Cependant, le nombre de clusters est difficile à établir et requiert souvent une participation du chercheur. Cette analyse assume également généralement que les variables dans chaque modèle sont complètement indépendantes ce qui est plutôt rare en clinique. Finalement, cette approche devrait utiliser des variables catégoriques⁶¹.

Les multiples études réalisées dans les dernières années ont décrit de deux à six phénotypes chez les asthmatiques de la population générale^{60,70-73}. L'approche méthodologique la plus fréquente est la méthode hiérarchique de Ward. La plupart des études utilisent une forme de réduction de variable soit la PCA, les analyses de régressions multiples, les analyses discriminantes. La méthode de k-means a été utilisée en complément d'analyse de cluster dans la majorité des études. Certaines études ont également utilisées une approche probabilistique.

La première étude qui a retenue l'attention sur cette méthodologie différente a été publiée par Haldar et coll.⁷⁰. Dans cette études, une analyse de Ward a été effectuée dans trois populations différentes (asthmatiques de première ligne, asthmatiques réfractaires de deuxième ligne et asthmatiques réfractaires de différentes études cliniques). Deux clusters étaient consistants dans les trois populations (asthme allergique et asthme relié à l'obésité) alors que tous les clusters, quatre au total, étaient consistants dans la population réfractaire de la deuxième ligne et dans la population

réfractaire de différentes études cliniques (asthme non allergique et asthme à début tardif). À noter que dans cette étude, le groupe d'asthme à début tardif était plutôt éosinophilique. L'étude SARP, la deuxième effectuée chez l'adulte avait une population presque deux fois plus importante que la précédente et incluait seulement des asthmatiques sévères, mais utilisait une méthode statistique similaire⁶⁰. Une grande différence des deux études était l'absence d'expectoration induite dans la deuxième. Dans cette étude, cinq clusters ont été identifiés dont deux étaient similaires aux clusters de l'étude précédente (asthme atopique, asthme relié à l'obésité). Ils ont aussi décrit un groupe d'asthme à début tardif dont les caractéristiques différaient légèrement de celui décrit par le groupe précédent et un groupe qui correspondait au cluster d'asthme à obstruction fixe. Par la suite, plusieurs études de clusters ont été effectuées dans plusieurs populations différentes. Ces résultats ont été reproduits dans une autre population américaine bien que démographiquement différente⁷⁴. Une étude hollandaise et des études asiatiques ont obtenu des résultats différents en identifiant des clusters liés au statut tabagique et pour les groupes asiatiques aucun groupe lié au poids⁷⁵⁻⁷⁷. En 2014, le groupe SARP a également répété les analyses de cluster en utilisant plusieurs biomarqueurs sur une population plus petite de toutes sévérités et ont ainsi identifié six clusters. Trois clusters étaient similaires à des clusters déjà identifiés⁷⁸. Bien que moins nombreuses, les études probabilistes ont aussi obtenu des clusters similaires. C'est notamment le cas de l'étude de Newby et coll.⁷¹. Cette étude de 349 patients Britanniques avec asthme sévère a identifié cinq clusters dont quatre étaient déjà bien connus dans la littérature soit asthme atopique, asthme relié à l'obésité, asthme à composante fixe et asthme à début tardif. Cette étude montrait également une variation de l'évolution clinique selon les clusters et une stabilité des clusters dans le temps. D'ailleurs la difficulté de s'assurer que les clusters sont stables dans le temps est une des faiblesses reprochées à ce type d'études.

En somme, le nombre de phénotypes obtenus d'une étude à l'autre variait légèrement. Les différences entre les diverses études semblent majoritairement attribuables aux variations dans les populations où les études étaient menées. Une des plus grandes variations entre les études étant la sévérité de l'asthme dans la population où l'étude était menée⁷⁹. Malgré tout, certains groupes étaient constants d'une étude à l'autre. Présentement, les phénotypes qui sont communément acceptés et véhiculés par les sociétés scientifiques de par leur stabilité/reproductibilité dans les

diverses études sont: l'asthme allergique, l'asthme non allergique, l'asthme à début tardif, l'asthme avec une composante fixe à la limitation du débit et finalement l'asthme relié à l'obésité³.

Les principaux phénotypes de l'asthme

Asthme allergique

Le phénotype allergique est le plus facile à reconnaître cliniquement. Les personnes appartenant à ce phénotype sont atteints d'une maladie qui commence dans l'enfance. Ils ont des antécédents personnels ou familiaux d'atopie qu'il s'agisse d'eczéma, rhinite allergique, et d'allergies respiratoires ou alimentaires. Le sous-type inflammatoire de ce phénotype est le plus souvent éosinophilique. Ainsi, la majorité des patients de ce phénotype répondent aux CSI.

Asthme non allergique

Les patients de ce phénotype développent un asthme qui n'est pas en lien avec les allergies. Leur asthme peut commencer en jeune âge, mais débute souvent à l'âge adulte. Bien qu'une bonne partie des patients de ce phénotype aient un profil inflammatoire éosinophilique, il est pratiquement impossible d'identifier les patients de ce sous type seulement avec le profil inflammatoire, puisqu'il peut être également neutrophilique ou même paucigranulocytaire. C'est d'ailleurs probablement pour cette raison que les patients de ce groupe répondent en général globalement moins bien aux CSI que ceux du groupe précédent.

Asthme à début tardif

Les patients de ce phénotype développent de l'asthme à l'âge adulte. Il s'agit en majorité de femmes. Ce phénotype n'est également pas associé aux allergies. Le profil inflammatoire est variable mais est très rarement éosinophilique. Les patients de ce sous-groupe ont souvent une maladie plus difficile à contrôler et requièrent des doses élevées de CSI.

Asthme avec une composante fixe

Dans ce phénotype, les patients ont souvent un asthme depuis de nombreuses années et ils ont développé une obstruction des voies aériennes persistante ou qui n'est plus complètement réversible. Ce ne sont pas tous les patients qui ont une évolution prolongée de leur maladie qui développent une obstruction fixe, celle-ci pouvant déjà être observée à un jeune âge chez certains. Il est présumé que les patients de ce groupe ont un remodelage bronchique important.

Asthme relié à l'obésité

Ce phénotype est caractérisé par des patients obèses ayant une maladie sévère et une inflammation non-éosinophilique. Une perte de poids importante permet en général une grande amélioration du contrôle de la maladie.

L'asthme chez l'athlète

Spécificité de la maladie

L'asthme chez les athlètes se distingue de l'asthme de la population générale principalement sur quatre caractéristiques : son épidémiologie, sa démographie, la manière de procéder au diagnostic et à l'inflammation.

Épidémiologie

La prévalence de l'asthme chez les athlètes est différente de celle qu'on retrouve dans la population générale. En effet, les athlètes de haut niveau ont une prévalence plus élevée d'asthme par rapport à la population générale^{12,80,81}. Chez les athlètes pratiquant un sport hivernal, entre 14 et 28% des athlètes sont identifiés comme des asthmatiques⁸²⁻⁸⁴. La prévalence de l'asthme chez ceux évoluant principalement dans un milieu aquatique varie de 21 à 31%^{81,85,86} alors que celle-ci est plutôt de l'ordre de 15 à 23% pour les athlètes pratiquant un sport extérieur l'été^{81,87}. Ces prévalences sont très hautes lorsque comparées à celles des groupes témoins qui représentent la population générale dans les diverses études chez les athlètes et où la prévalence est habituellement de moins de 5 à 10%^{81,83}. Les raisons pouvant expliquer une telle différence demeurent pour l'instant partiellement inconnues, mais certaines explications ont été avancées et seront discutées dans la section dédiée aux mécanismes de l'asthme chez l'athlète.

Dans un même ordre d'idées, la prévalence du BIE est également plus élevée chez les athlètes par rapport à la population générale. Chez les athlètes avec haute sollicitation respiratoire, évoluant dans un environnement hivernal ou en piscine, la prévalence d'HRB varie de 35 à 80%^{82,88,89}, ce qui est grandement supérieur à ce qui est observé dans la population générale, soit environ 10%. La prévalence varie grandement selon le sport, l'environnement et l'intensité avec laquelle le sport est pratiqué. Cependant, cette forte variation dans la prévalence peut aussi s'expliquer, à tout le moins en partie, par la difficulté de prouver ce diagnostic due à une accessibilité limitée aux tests

diagnostiques. Ainsi, plusieurs athlètes sont traités pour BIE en raison de symptômes à l'effort. Deux études ont montré que dans cette population, il existe une forte discordance entre la présence de symptômes et la positivité aux tests diagnostiques, concluant que les symptômes ne sont pas de bon prédicteurs du BIE^{90,91}. Ce phénomène peut se produire chez les athlètes qui n'ont pas de diagnostic d'asthme^{84,92}. La signification de ce phénomène par contre demeure inconnue à ce jour quoique l'on peut présumer qu'il s'agit d'une forme d'asthme léger⁹³.

Démographie

Une autre distinction entre l'asthme chez les athlètes d'endurance par rapport à celui dans la population générale est l'âge au diagnostic. En effet, la prévalence de l'asthme à l'adolescence est similaire entre les deux populations. Il y a ensuite une prévalence plus grande chez les athlètes que chez les non athlètes à l'âge adulte⁹⁴. La survenue de l'asthme à un âge plus avancé dans cette population suggère que la durée de l'entraînement pourrait avoir un impact sur le développement de la maladie. Cela laisse aussi penser que l'asthme chez l'athlète pourrait être une condition acquise plutôt qu'une forme innée de la maladie. De manière intéressante, certaines études ont également montré que l'asthme est partiellement réversible après l'arrêt de la carrière sportive^{68,95} ou après une période d'arrêt d'entraînement⁹⁶.

Examens diagnostiques

Tout comme chez le sujet non-athlète mais encore plus chez l'athlète qui considère souvent des symptômes asthmatiques comme étant « normaux » ou ne les perçoit tout simplement pas, il est essentiel de procéder à une évaluation rigoureuse. Également, les symptômes ressentis par les athlètes peuvent être dus à d'autres maladies et imiter des symptômes d'asthme. Encore une fois, la rhinite allergique, la sinusite et les autres affections des voies respiratoires inférieures peuvent être confondues avec de l'asthme tout comme chez le non athlète. Chez l'athlète, on peut suspecter une dysfonction des cordes vocales, un syndrome d'hyperventilation, un surentraînement, ou plus rarement des conditions cardiaques ou des embolies pulmonaires, conditions qui peuvent toutes se présenter avec des symptômes cliniques similaires (Tableau 2)⁹⁷. Tout comme chez les non-athlètes, pour confirmer un diagnostic d'asthme, des tests de provocation bronchique sont habituellement nécessaires.

Tableau 2. Pathologies pouvant être confondues avec l'asthme à l'effort. Source Pedersen et coll. *The Physician and Sports Medicine* (2011).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE L'ASTHME D'EFFORT		
CAUSES	CARACTÉRISTIQUES	TESTS
Asthme	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes d'asthme • Souvent après l'arrêt de l'effort 	<ul style="list-style-type: none"> • Tests de réversibilité de l'obstruction • Bronchoprovocation
EILO (OLIE)	<ul style="list-style-type: none"> • Stridor inspiratoire • Disparaît rapidement à la fin de l'effort 	<ul style="list-style-type: none"> • Laryngoscopie d'effort
Déconditionnement physique	<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée à faible intensité d'exercice • Disparaît rapidement à la fin de l'effort • Souvent obésité associée 	<ul style="list-style-type: none"> • Épreuve d'effort maximal
Limites physiologiques normales		<ul style="list-style-type: none"> • Épreuve d'effort (VO₂max)
Cardiopathie	Présentations variables	<ul style="list-style-type: none"> • Examens cardiaques
Syndrome restrictif	<ul style="list-style-type: none"> • Déformations thoraciques 	<ul style="list-style-type: none"> • Rx poumons, TDM, tests de fonction pulmonaire
Hyperventilation	<ul style="list-style-type: none"> • Hypocapnie 	<ul style="list-style-type: none"> • Épreuve d'effort maximal avec gazométrie

Modifié de Pedersen L et al. *The Physician and Sportsmedicine* 2011.

Le diagnostic d'asthme peut donc être difficile à reconnaître et à prouver chez les athlètes de haut niveau. En effet, puisque certains athlètes ont des volumes pulmonaires et des débits expiratoires de base supranormaux, les nageurs étant le meilleur exemple, une diminution du VEMS suggérant un syndrome obstructif peut facilement être manquée.

Une autre différence observée chez les athlètes est la particularité de leur réponse aux tests de provocation bronchique. Tel que mentionné ci-haut, deux types de provocations sont possibles pour confirmer la présence d'hyperréactivité bronchique. Dans la population en générale, une forte proportion de patients chez qui un diagnostic d'asthme est soupçonné aura une réponse accrue à la métacholine. Cette substance induit un stimulus direct sur les muscles lisses respiratoires et est considérée dans la majorité des pays comme l'agent de choix pour évaluer l'HRB. Cependant, sa sensibilité chez l'athlète est faible^{92,98}. Au contraire, dans cette population asthmatique bien

particulière, les provocations indirectes semblent avoir une sensibilité supérieure pour évaluer cette composante de la maladie. Chez les athlètes, selon les différentes études, entre 12 et 21% des athlètes qui ont un test à la métacholine négatif (non diagnostique) ont une réponse positive à l'HEV^{92,98}. Il est donc suggéré dans la littérature, présentement, de considérer l'utilisation de plus d'un test de bronchoconstriction pour confirmer un diagnostic d'asthme chez les athlètes¹.

Chez les athlètes avec des symptômes typiques d'asthme, il est recommandé de répéter les investigations lors de périodes où le volume d'entraînement est augmenté ou dans un environnement où le facteur responsable des symptômes est présent¹⁹. La Figure 6 résume la démarche diagnostique généralement utilisée pour l'investigation des athlètes avec suspicion d'asthme¹⁹.

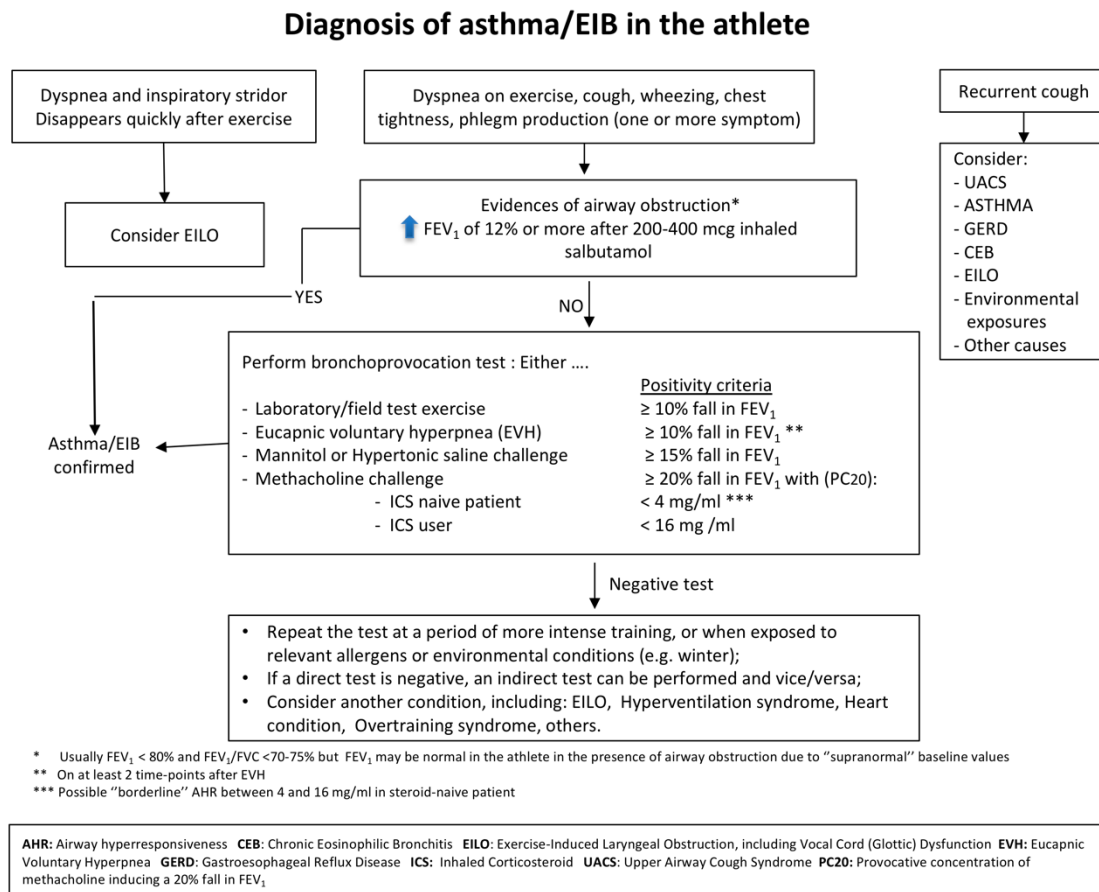


Figure 6. Démarche diagnostique d'asthme chez les athlètes. Boulet et coll. New England Journal of Medicine (2015)

Inflammation

Finalement, une autre différence entre l'asthme chez les athlètes d'endurance et l'asthme dans la population générale est au niveau de l'inflammation des voies aériennes. Comme mentionné plus haut, l'inflammation éosinophilique est le type d'inflammation le plus souvent retrouvé dans la population générale³. Chez les athlètes, il est souvent très difficile de recueillir des expectorations induites. Cependant, lorsque disponibles, l'inflammation est plutôt du type granulocytaire mixte^{85,95}. La fraction expirée d'oxyde nitrique (FeNO) est un test qui peut, de manière indirecte, mesurer le degré d'inflammation éosinophilique. Il est parfois utilisé dans la population générale pour le suivi de l'asthme, entre autres pour évaluer l'efficacité de la corticothérapie³. Il a aussi été utilisé comme marqueur inflammatoire dans la majorité des études de phénotypage en asthme chez la population générale⁷⁰. Pour l'instant, l'utilité du FeNO comme marqueur d'inflammation des voies respiratoires chez les athlètes est encore incertaine⁹³. Il semble que très peu d'athlètes ont une valeur augmentée (plus de 30 ppb)⁹⁸. Certaines études sont en cours pour valider l'utilisation d'un seuil de positivité différent pour ce test dans certaines populations spécifiques⁹⁹ pour intégrer à bon escient ce marqueur inflammatoire dans les études de phénotypage dans les populations asthmatiques autres que la population générale.

Cela laisse suspecter un patron inflammatoire différent chez cette population. C'est, entre autres, ce qui a été observé chez les asthmes professionnels chez qui le FeNO est rarement augmenté. Cependant, ces observations sont contradictoires par rapport à certaines observations faites chez les asthmatiques non athlètes avec BIE et qui démontrent une plus haute incidence d'augmentation du FeNO, une augmentation de mastocytes et une augmentation de biomarqueurs de types T2. Également, une évidence d'activation des éosinophiles est associée avec une sévérité du BIE¹⁰⁰. Ces observations supportent un besoin urgent de mieux comprendre l'inflammation chez les athlètes et de voir si les mêmes mécanismes s'appliquent puisque cela pourrait changer la prise en charge de ce sous groupe de patients chez qui, pour l'instant, l'algorithme de traitement est plutôt similaire aux non athlètes.

Facteurs de risque

Les théories pour expliquer le développement de l'HRB chez les athlètes ont grandement évolué. En effet, la plupart des facteurs de risque de développement de l'asthme sont connus depuis plusieurs années chez les non athlètes tel que mentionné dans la section précédente de ce mémoire, les facteurs génétiques et environnementaux étant les principaux. Ceux-ci peuvent également être présents chez les athlètes. Cependant, certains éléments sont présents de manière exponentielle du à la ventilation minute élevée atteinte de manière prolongée et fréquente chez les athlètes qui ont un volume d'entraînement important. Cette exposition considérable à différents environnements d'entraînement (air froid, air chloré, allergènes, etc.) peut contribuer au développement de la maladie chez les athlètes qui ne seraient autrement pas ou peu susceptibles de développer la maladie.

Physiopathologie

Au fil des ans, les travaux de recherche ont permis de mieux comprendre la contribution de chacun des facteurs de risque, ainsi que d'émettre des hypothèses sur leur implication dans le développement de l'asthme chez les athlètes. Les mécanismes de la bronchoconstriction à l'effort sont considérés être les mêmes que pour les non-athlètes, mais en raison de l'hyperventilation per-exercice importante durant l'entraînement, en plus de la grande quantité de particules polluantes ou d'allergènes inhalés, ce phénomène peut être accentué chez l'athlète.

De plus, en raison de facteurs principalement environnementaux et du stress imposé sur l'épithélium bronchique lors d'efforts importants et fréquents, on considère que les athlètes peuvent souffrir d'un asthme « occupationnel » induit par le sport intense. Nous discuterons ainsi des principaux mécanismes qui peuvent être impliqués dans le développement de l'asthme chez les athlètes.

Phénomènes physiologiques observés pendant l'effort intense et prolongé

Pendant l'exercice, l'air expiré doit être réchauffé et humidifié pour atteindre les conditions physiologiques du corps (37 degrés celsius et 100% d'humidité relative soit 44 mg H₂O/L) avant d'atteindre les alvéoles¹⁰¹. Pour ce faire, il y a une perte importante de chaleur et d'eau à la surface des voies aériennes qui survient. Le nombre de générations de voies aériennes impliquées dépend de la ventilation minute atteinte et soutenue pendant l'entraînement, mais également de la température et de l'humidité de l'air inspiré du milieu d'entraînement.

Chez les athlètes de haut niveau comme ceux étudiés dans l'étude présentée dans ce mémoire la présente étude, l'importante ventilation-minute générée par les athlètes durant leurs nombreuses heures d'entraînement est sans contredit un facteur de risque de développer un BIE. En effet, l'importance de la ventilation minute atteinte chez les athlètes allant parfois jusqu'à 200 L/min est supraphysiologique. D'autre part, cette haute ventilation est associée à un changement de mode de respiration qui passe d'un mode de respiration nasal à un mode de respiration buccal qui amplifie la perte de chaleur évoquée dans le précédent paragraphe puisque le nez contribue généralement grandement au réchauffement de l'air inspiré.

Le stress osmotique et le stress thermique

Le refroidissement des voies aériennes a été initialement suggéré comme étant le principal mécanisme impliqué dans le BIE. Cependant, il est devenu évident que la déshydratation de la muqueuse qui en résultait était le principal mécanisme de bronchocontriction. Il est donc maintenant bien accepté que cela induit à la fois un stress thermique mais surtout un stress osmotique^{2,101,102}. Puisque les athlètes qui s'entraînent en milieu chaud développent également de l'asthme, il semble qu'une interaction de ces deux mécanismes est probablement impliquée, la déshydratation étant considérée comme la plus importante^{103,104}.

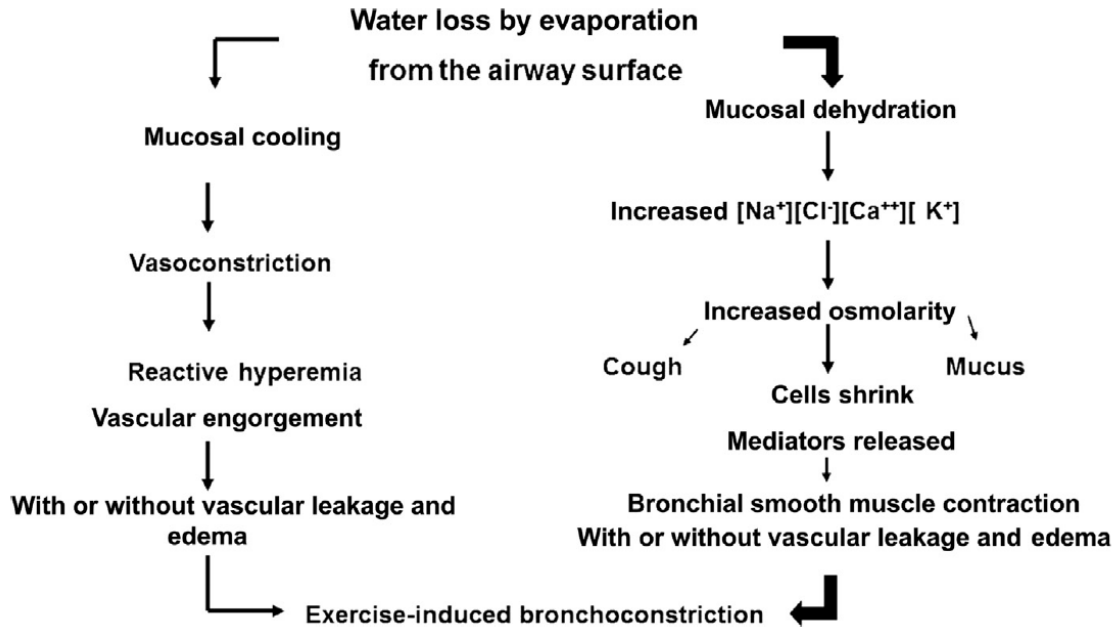


Figure 7. Impact du refroidissement des voies aériennes sur le développement du bronchospasme à l'effort. Rundell et coll.

Le refroidissement des voies aérienne induit une vasoconstriction de la circulation bronchique qui est rapidement suivie d'une hyperémie à l'arrêt de l'effort puisque la ventilation revient à la normale (hypothèse du «rewarming»)(Figure 7)¹⁰⁵. Ce changement rapide du calibre des vaisseaux bronchiques résulterait en un engorgement vasculaire induisant un œdème de la muqueuse qui lui, résulte en une diminution du calibre des voies aériennes¹⁰⁴. Ce changement est probablement magnifié par le fait qu'il y a une augmentation de vascularisation bronchique chez les athlètes¹⁰⁶. Il est important de noter que plus l'air inspiré est froid et plus la ventilation-minute augmente, plus les générations de voies aériennes périphériques sont recrutées, ce phénomène pouvant du moins en partie expliquer que le bronchospasme survient rapidement. Comme le BIE peut survenir même si l'air inspiré est chaud ou à température normale, ce mécanisme n'est pas le seul impliqué dans le BIE puisque un effort en air chaud peut tout de même induire un bronchospasme¹⁰⁷⁻¹⁰⁹.

L'humidité de l'air inspiré est également un facteur très important. L'inspiration d'un air plus sec nécessite l'humidification de celui-ci ce qui résulte en une évaporation d'eau. En effet, le taux d'évaporation de l'eau des voies aériennes est directement relié à la sévérité de la réponse bronchospastique¹¹⁰. De même, un effort dans un environnement humide et à température chaude

prévient la majorité des bronchospasmes. Le phénomène causé par l'évaporation d'eau serait une augmentation transitoire de la concentration des ions, principalement le sodium, le chlore et le calcium dans le liquide de surface des voies aériennes (LSA)¹¹¹. Le faible volume de LSA sur une grande surface de l'arbre bronchique proximal explique qu'une petite perte d'eau qui excède le taux de remplacement physiologique de l'épithélium et peut significativement changer l'osmolarité du liquide¹¹². Certaines évidences suggèrent que le taux de remplacement du liquide épithélial pourrait être plus lent dans les populations à risque de BIE¹¹³. L'augmentation d'osmolarité induit un mouvement d'eau vers la surface des cellules épithéliales bronchiques et d'autres cellules. Comme la membrane basolatérale des cellules est moins perméable à l'eau que la membrane apicale, il est présumé que les cellules ont une diminution de volume (*cell shrinking*)¹¹⁴. Ce serait cependant la réaugmentation compensatoire de volume qui induirait le signal déclenchant le relâchement de médiateurs inflammatoires^{115,116}. Ce mécanisme est supporté par des analyses qui ont mis en évidence ce phénomène suite à l'effort¹¹⁷, mais également suite à des provocations osmotiques telles l'exposition au salin hypertonique et au mannitol^{118,119}.

Le changement osmotique induit le relargage de médiateurs inflammatoires des cellules épithéliales, mais également de plusieurs autres cellules soit les éosinophiles et les mastocytes. Il stimule également les nerfs sensitifs. Les médiateurs relâchés sont multiples mais incluent entre autres des prostaglandines, des neurokinines et des leucotriènes. La majorité de ces médiateurs sont bronchoconstricteurs bien que certains soit bronchodilatateurs (Figure 8)^{101,117,119,120}.

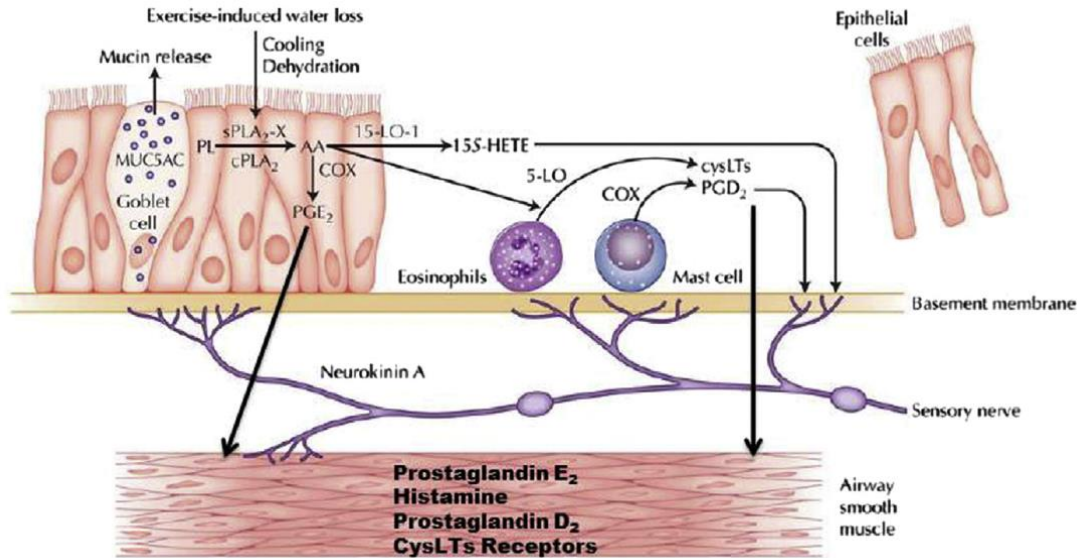


Figure 8. Libération de médiateurs induite par le stress osmotique. Rundell et coll. 2015

La dysfonction épithéliale

L'épithélium bronchique agit à titre de barrière physique aux substances inhalées. Il permet de limiter la pénétration des divers irritants comme les allergènes, les pathogènes, les polluants et les composés toxiques auxquels nous pouvons être exposés. Chez les athlètes, la présence de dommages épithéliaux a également été identifiée comme mécanisme pathophysiologique potentiel¹²¹. L'altération des cellules épithéliales dans les voies aériennes après des tests à l'effort est cependant bien réelle et a déjà été démontrée¹²¹. Le mécanisme par lequel celui-ci survient demeure en bonne partie incompris. Certaines études proposent que la variation de la composition de la muqueuse bronchique secondaire à l'hyperpnée pourrait être responsable de la présence accrue de stress mécanique sur l'épithélium. La toux induite par l'exercice est un autre exemple. Les dommages épithéliaux ne seraient pas directement responsables de la maladie, mais favoriseraient plutôt l'interaction des substances inhalées avec les cellules immunitaires et inflammatoires du système respiratoire. Il ne faut pas oublier que l'hyperpnée, à elle seule, contribue à une exposition plus grande aux substances irritantes chez les athlètes par rapport à la population générale. Ces éléments favorisent donc le développement d'inflammation dans cette population. L'altération des cellules épithéliales diminue leur capacité d'autorégulation de production de LSA ce qui augmente les effets osmotiques de l'hyperpnée. Elle résulte également en l'altération des propriétés du mucus

directement, ce qui a un impact sur l'élimination mucociliaire et favorise la formation de bouchons muqueux. Une hyperreactivité des cellules à gobelets et de MUC5AC a également été notée chez les athlètes¹²². Cela corrèle avec l'augmentation de susceptibilité aux infections des athlètes mais peut également expliquer une bonne partie de leurs symptômes^{96,122}. Finalement, les cellules épithéliales qui tentent de se réparer entraînent plusieurs réponses tissulaires. Il semble que l'une de celles-ci, l'exudation de plasma, contribue à l'inflammation des voies aériennes et à une augmentation de la bronchoconstriction chez les athlètes¹⁰⁴.

Influences neurogènes

Les voies aériennes sont innervées par des nerfs sensitifs sensibles aux signaux mécaniques, nociceptifs et inflammatoires via les fibres afférentes A et C. Ces neurones envoient un signal centralement qui coordonne une réponse efferente par le système nerveux parasympathique. Il est de plus en plus clair que l'hyperreactivité bronchique est médiée par une altération du système nerveux sensitif et autonome¹²³. Dans l'asthme il y a des changements dans la composition des neurones sensitifs, dans la production de neurokinines et dans la densité de la présence de certains canaux de transmission potentiels. Ces changements surviendraient secondairement à l'inflammation chronique résultant en la production de neurotrophines comme des facteurs de croissance neuronaux¹²⁴. Le mécanisme exact de la stimulation du système nerveux à l'effort chez l'humain est encore inconnu. Les études animales suggèrent que sont activation résulterait du relâchement d'eicosanoides des leucocytes des voies aériennes tels les mastocytes¹²⁵. Certaines études ont montré que l'activation cholinergique est présente chez les athlètes¹²⁶ et suggèrent qu'il s'agirait principalement d'un mécanisme modulateur de l'HRB¹²⁷. En ce qui concerne le développement de l'asthme chez les athlètes, il est suggéré que l'activation accrue du système nerveux parasympathique pourrait contribuer à son développement¹²⁸.

Rôle de l'exposition aux contaminants de l'air inspiré

Polluants de l'air – les chloramines des bassins intérieurs et polluants atmosphériques (Ozone, etc.)

La ventilation minute élevée générée par les athlètes de manière fréquente et répétée lors des entraînements n'est pas la seule manière de générer des dommages épithéliaux observés. En effet, ces derniers semblent particulièrement associés à une exposition plus importante aux contaminants de l'air du milieu d'entraînement des athlètes. Certains

environnements ainsi que leur types d'exposition sont mieux connus¹²⁹. C'est entre autres le cas des nageurs qui s'entraînent dans les piscines intérieures chlorées. Ces composés lorsqu'en contact avec les éléments organiques des nageurs (sueur, urée, etc.) génèrent des vapeurs toxiques comme le trihalométhane, l'acide trihaloacétique et les chloramines. Il a été démontré qu'une exposition à ces substances en milieu fermé peut causer des dommages épithéliaux même après des entraînements aussi brefs qu'une heure alors que les mêmes dommages n'étaient pas observés chez des nageurs évoluant dans des piscines non chlorées¹³⁰. Des biopsies bronchiques chez des nageurs de haut niveau même sans présence d'hyperreactivité bronchique ont montré un remodelage bronchique et de l'inflammation comparables à ceux observés chez les non athlètes asthmatiques¹³¹. L'ozone, un polluant atmosphérique, est un autre bon exemple. Il est considéré comme un polluant secondaire puisqu'il est formé par une réaction photochimique dans l'atmosphère entre les oxydes de nitrogène en particulier le dioxyde de nitrogène (NO₂), le soleil et les hydrocarbures. L'ozone est un oxydant qui peut causer le BIE^{132,133}. Il est maintenant reconnu que la diminution de la fonction pulmonaire et les symptômes respiratoires développés à l'effort dans les environnements avec un niveau d'ozone élevé (environnement urbains) sont causés par une stimulation des nerfs sensitifs et résultent en une inflammation neutrophilique qui favorise l'asthme chez les athlètes¹³⁴⁻¹³⁶.

Aéroallergènes

Également, il est depuis longtemps suggéré que l'exposition plus importante aux aéroallergènes, par l'augmentation du volume minute en période d'entraînement, est responsable de l'augmentation de la prévalence d'atopie dans cette population. L'augmentation de médiateurs inflammatoires de type T₂, qui serait ainsi induite par l'entraînement, pourrait possiblement être un autre facteur contribuant au développement de l'asthme chez les athlètes¹³⁷.

Facteurs nutritionnelsCertains nouveaux concepts ont récemment été proposés comme mécanismes pathophysiologiques dans l'asthme chez l'athlète. Le déficit en vitamine D en est un exemple¹³⁸. Ces hypothèses devront cependant être validées avec des études dans les prochaines années.

Traitement

Les buts du traitement des athlètes d'endurance sont sensiblement les mêmes que ceux des patients avec asthme dans la population générale, soit minimiser les symptômes, en maintenant un bon contrôle de la maladie et en maximisant la fonction pulmonaire, et prévenir les risques. La prévention des risques a, pour les athlètes, un volet supplémentaire à celui du traitement dans la population générale, soit minimiser les effets de l'exercice pour diminuer les effets de la maladie sur la performance¹⁹. Les paramètres de maîtrise de l'asthme devraient techniquement être les mêmes chez les athlètes que dans la population générale¹⁰. Certains experts suggèrent même des critères plus stricts d'utilisation de bêta-2 agonistes à courte action (BACA) deux fois et moins par semaine¹⁹ ou même plus de deux fois par mois³. Il est important de se rappeler que ces doses incluent les doses requises par les athlètes pour prévenir le BIE.

Les traitements pharmacologiques et leurs effets sur l'asthme d'effort

Agonistes β

Les bêta-2 agonistes peuvent être de courte (BACA) ou longue (BALA) durée d'action. Ces médications agissent en stimulant les récepteurs bêta-2 sur les muscles lisses des voies aériennes ce qui résulte en la relaxation des muscles, induisant une bronchodilatation. Il est possible qu'ils préviennent aussi une dégranulation des mastocytes qui ont aussi des récepteurs bêta-2. Il est bien important de comprendre que les bêta-2 agonistes aux doses usuelles du traitement de l'asthme ne permettent pas d'augmenter les performances des athlètes avec ou sans asthme¹⁹. L'athlète doit cependant respecter les normes de doses maximales quotidiennes émises par l'AMA. Les bêta-2 agonistes à action rapide (ex : salbutamol, formotérol) sont les plus efficaces pour soulager la bronchoconstriction, utilisés 5-10 minutes avant l'effort. Ils permettent de prévenir complètement le BIE chez 68 % des sujets et sont efficaces pendant 2-4 heures. Cependant, leur utilisation régulière peut, comme pour les asthmatiques de la population générale, être délétère pour les athlètes. En effet, une tolérance à leur effet peut s'installer. Une tolérance correspond à une diminution de la durée de protection contre le BIE et aussi à une prolongation du délai de bronchodilatation lors de l'utilisation de la médication lors d'un bronchospasme^{139,140}. Il semble que l'utilisation régulière d'un BACA peut même paradoxalement augmenter l'hyperréactivité bronchique aux stimuli incluant l'exercice, ce qui est l'effet opposé de l'effet désiré. Les mécanismes expliquant cette réaction paradoxale sont multiples et incluent la diminution du nombre de récepteurs bêta-2 disponibles. Il

semble même qu'une utilisation régulière puisse augmenter la sévérité du BIE^{140,141}. L'utilisation d'un BALA seul n'est pas recommandée. Il semble y avoir peu de bénéfices à l'utilisation d'un BALA seul par rapport à un BACA. En effet, comme avec les BACA, l'utilisation régulière des BALA induit une forme de tolérance. Il semblerait qu'en plus, elle écourte la durée d'efficacité de la bronchodilatation^{142,143}. De plus, plusieurs études montrent un risque accru d'exacerbation et de mortalité lorsque les BALA sont utilisés seuls¹⁴⁴⁻¹⁴⁷.

Inhibiteur des leucotriènes

Comme expliqué dans la section pathophysiologique, lors d'un effort, les leucotriènes produites engendrent une bronchoconstriction et contribuent à la réponse inflammatoire déclenchée. Ainsi, les anti-leucotriènes comme le montélukast produisent une diminution de la baisse du VEMS et améliorent la récupération suite à la diminution du calibre des voies respiratoires. Les anti-leucotriènes ne sont pas autant efficaces que les β 2-agonistes¹⁴⁸, mais il n'y a pas de tolérance qui se développe avec leur utilisation à long terme^{149,150}.

Leur efficacité varie d'un patient à l'autre. Il y a une diminution du BIE de 30 à 80% ainsi, la plupart des patients n'ont pas une protection complète¹⁴⁸. Environ 50% des patients sont répondeurs¹⁵¹. Cette réponse partielle n'est cependant pas surprenante puisque plusieurs autres médiateurs comme l'histamine et les prostaglandines sont impliqués dans l'HRB déclenchée par l'exercice¹⁵².

Le montélukast agit en 1 à 2 heures et l'effet protecteur dure environ 24 heures¹⁵³.

Stabilisateurs des mastocytes

Les cromoglycate et nédocromil ne sont plus commercialisés au Canada mais avaient un certain effet inhibiteur sur le bronchospasme d'effort. Ces deux médicaments ont une courte durée d'action (1 à 2 heures) et n'ont aucune activité bronchodilatatrice, mais ils ont une certaine activité qui diminue le BIE. Ils agissent en diminuant le relâchement de prostaglandines¹⁵⁴.

Corticostéroïdes inhalés (CSI)

La prise régulière de corticostéroïdes inhalés (CSI) amène une réduction de la réponse à l'exercice ou à l'HVE et même son inhibition complète chez certains asthmatiques¹⁵⁵. Il faut comprendre que leur effet maximal peut prendre de 2 à 4 semaines avant d'être atteint. Leurs bénéfices se situent majoritairement du côté de l'optimisation du contrôle de l'inflammation des voies aériennes causée

par l'asthme et par l'exercice, bien qu'ils semblent procurer une certaine protection contre le BIE directement. Dans les premières semaines, les effets sont dépendants de la dose¹⁵⁶. Cependant il semble aussi que les effets soient également dépendants du temps et qu'à 12 semaines, la bronchoprotection soit supérieure à celle obtenue après 3 ou 4 semaines. De plus, après une durée de 12 semaines de traitement, la dose aurait également peu d'influence²⁷. Bien que la corrélation soit imparfaite, le degré du BIE est considéré comme un reflet du contrôle de l'asthme chez les patients asthmatiques¹⁵⁷. Une bronchoprotection survient chez 30 à 60% des patients asthmatiques avec BIE¹⁵⁸. Cette protection peut être partielle ou complète.

Les évidences qui supportent une diminution de la tolérance aux bêta-2 agonistes lorsqu'utilisés en association avec un CSI sont souvent contradictoires^{143,159,160}. De plus, l'effet bronchoprotecteur des LABA est plus court lorsque les deux médicaments sont utilisés en association. Ainsi, la prescription de CSI/LABA devrait être réservée aux patients dont la sévérité de l'asthme nécessite une telle médication.

Anticholinergiques

Les anticholinergiques agissent en bloquant le tonus bronchique médié par le nerf vague. Il semble cependant que ceux-ci ne soient pas bronchoprotecteurs pour tous les asthmatiques¹⁶¹. Plus d'études pour tenter de mieux identifier les répondeurs sont nécessaires.

Autres médicaments

Les anti-histaminiques sont efficaces contre la rhinite allergique mais n'ont pas d'effet significatif sur la réactivité bronchique à l'effort.

Règlement antidopage

Une autre particularité du traitement chez les athlètes vient du fait que la médication des athlètes est surveillée de près par des réglementations antidopage. L'agence mondiale antidopage (AMA) est responsable des réglementations en application et devrait être consultée fréquemment par les médecins traitant des athlètes de compétition. Bien que plusieurs médicaments soient autorisés sans restriction, la majorité nécessite une déclaration d'utilisation. Certains médicaments sont

complètement interdits, alors que d'autres sont autorisés si l'athlète possède une exemption thérapeutique d'utilisation. La principale raison d'interdire des médicaments pour l'asthme est l'impossibilité d'effectuer un dosage pour s'assurer que la médication est utilisée seulement à titre de traitement et non en vue de dopage. En effet, bien qu'il a été prouvé que les bêta-agonistes même à hautes doses n'engendrent pas d'augmentation des performances¹⁶², des dosages urinaires existent pour la majorité des beta-2 agonistes. La terbutaline et le vilanterol sont des exemples de bêta-agonistes pour lesquels un dosage n'existe pas. Ainsi leur utilisation seule ou en association dans des inhalateurs est présentement prohibée. Un résumé des principaux médicaments fréquemment utilisés en asthme et leur statut par rapport à l'AMA est disponible au Tableau 3¹⁹.

Tableau 3. Statut des principaux traitements de l'asthme à l'AMA. Source : Boulet et coll. New England Journal of Medicine (2015).

Drug	Status
Inhaled β_2 -agonists	
Albuterol†	Permitted
Formoterol†	Permitted
Salmeterol†	Permitted
Terbutaline‡	Prohibited
Inhaled anticholinergics	Permitted
Inhaled glucocorticoids	Permitted
Leukotriene antagonists	Permitted
Cromolyn or nedocromil	Permitted
Omalizumab§	Permitted
Oral glucocorticoids¶	Prohibited

* Prohibited substances can be used by athletes only if a Therapeutic Use Exemption is granted in accordance with the International Standards on Therapeutic Use Exemptions. The athlete should, however, list all medications used on the doping control form.

† The maximum daily doses of albuterol and formoterol permitted are 1600 and 54 μg per day, respectively. Inhaled salmeterol should be used in accordance with the manufacturer's recommended therapeutic regimen. A urinary concentration of albuterol greater than 1000 ng per milliliter or of formoterol greater than 40 ng per milliliter is considered by the World Anti-Doping Agency (WADA) to be an "adverse analytical finding," unless the athlete proves the drug was used therapeutically. There will be a presumption that the substance was not taken by inhalation therapeutically, and the athlete will have the burden of demonstrating by means of a controlled pharmacokinetic study that the level found in the athlete's urine sample was the result of therapeutic inhaled use.

‡ Terbutaline and all other β_2 -agonists not specifically mentioned above are always prohibited.

§ Omalizumab has been found useful in the rare cases of exercise-induced anaphylaxis⁴¹ but has not been formally studied in athletes with asthma. It is unlikely to be used in the treatment of high-level athletes because it is mostly indicated for severe allergic asthma.

¶ These agents are prohibited during competition only (see the WADA website).

Schéma de traitement global

Tout comme dans la population générale, le traitement repose initialement sur une faible dose quotidienne de corticostéroïdes inhalés^{3,80}. Les CSI aident, dans cette population, le contrôle de l'asthme et le maintien d'une fonction pulmonaire optimale en plus de diminuer l'hyperréactivité aux stimuli externes, dont l'exercice, ce qui permet de diminuer le BIE et d'ainsi potentialiser les performances. Les CSI ne devraient cependant pas être utilisés seuls avant un effort, n'ayant pas d'effet aigü sur la bronchoconstriction¹⁶³.

Les bêta-2 agonistes peuvent être utilisés 15 minutes avant l'exercice. Comme l'usage quotidien de ceux-ci conduit à une tolérance, il faut que les athlètes fassent une utilisation judicieuse de cette médication, possiblement en l'utilisant seulement avant les courses et des entraînements clés¹⁶³. Les anticholinergiques à longue action (ACLA) peuvent être utilisés chez les athlètes qui n'ont pas répondu aux autres agents, cependant leur habileté à diminuer les BIE est considérée comme inconsistante.

Contrairement aux asthmatiques non athlètes, lorsque les bêta-2 agonistes doivent être utilisés trop fréquemment, l'ajout d'un anti-leucotriène est souvent l'étape suivante alors qu'une association CSI/BALA serait favorisée chez les non-athlètes. Ce médicament peut être utilisé de manière quotidienne ou même être pris deux heures avant l'exercice¹⁶³. Les stabilisateurs de mastocytes peuvent également être utilisés de la même façon, mais ne sont pas disponibles au Canada.

Si la maladie demeure mal maîtrisée, la substitution du CSI par une association CSI/BALA peut être faite. Un BALA seul, tout comme chez les non athlètes, ne devrait jamais être utilisé¹⁶⁴.

Finalement, la prévalence de certaines comorbidités étant augmentée chez les athlètes, leur présence doit être soupçonnée pour être reconnue et le traitement de celle-ci doit être effectué.

Le traitement non pharmacologique.

L'éducation est, chez cette population également, la pierre angulaire de la prise en charge non pharmacologique. L'enseignement doit expliquer les mesures environnementales, la technique d'inhalation et discuter d'un plan d'action en cas d'exacerbation^{3,19}.

L'utilisation d'une protection respiratoire mécanique (ex : un masque) est souvent mal tolérée chez les athlètes, mais pourrait diminuer les effets indésirables de l'air froid et des polluants chez ceux-ci et devrait donc être considérée. À défaut de porter une protection, effectuer des entraînements dans des conditions météorologiques favorables (en évitant les températures extrêmes) avec une bonne qualité d'air (loin des autoroutes, en dehors des saisons de pollens et dans des piscines avec niveaux diminués de chloramines) serait optimal pour les athlètes¹⁹.

Finalement, procéder à une période d'échauffement induit une période réfractaire. La définition de période réfractaire est imprécise, mais un guide de pratique récent la définit comme une diminution de 50% de la réponse bronchique à l'exercice chez un individu donné¹⁶⁵. L'échauffement permettrait d'atteindre une période réfractaire et ainsi de diminuer le BIE chez environ 50% des athlètes^{166,167}. Plusieurs régimes d'échauffement ont été étudiés. La majorité sont efficaces dans une certaine mesure. Il est présentement recommandé qu'un échauffement devrait permettre d'atteindre une fréquence cardiaque entre 60 et 80% de la fréquence cardiaque maximale pour 6 à 8 minutes. La période réfractaire ainsi induite dure en général entre 1 et 3 heures^{167,168}. Les mécanismes par lesquels l'échauffement permet de diminuer l'HRB ne sont pas complètement compris. Cette protection serait induite en partie par la libération de prostaglandines protectrices et l'épuisement de médiateurs bronchoconstricteurs dans les mastocytes¹⁶⁹. Cependant, comme le mannitol peut aussi induire une période réfractaire, il est suggéré qu'une partie de la protection serait attribuable à une tachyphylaxie des muscles lisses des voies respiratoires à la bronchoconstriction induite par l'exercice elle-même^{166,170}. L'ajout d'un BACA à la période d'échauffement permet une meilleure protection que l'utilisation de ces deux éléments séparément¹⁷¹.

Classification actuelle

Dans les dernières années, différentes classifications de l'asthme chez les athlètes ont été proposées. Le plus souvent dans la littérature touchant les athlètes d'endurance de haut niveau, la classification utilisée se base sur le milieu d'entraînement dominant de l'athlète. Arbitrairement ceux-ci correspondent aux sports d'hiver, aux sports d'été et aux sports aquatiques⁸⁹. Une publication Finlandaise récente par Haahtela *et al.* a proposé une caractérisation différente de l'asthme chez les athlètes⁹⁸. Son hypothèse est basée sur l'observation des caractéristiques des athlètes dans les différentes études menées auprès des athlètes de la Finlande. Ainsi, il suggère que l'asthme chez

les athlètes pourrait être de deux types: l'asthme induit par l'exercice (*sports' asthma*) et celui qui ne l'est pas (*classical asthma*)⁹⁸. Il décrit l'asthme classique comme une maladie se développant pendant l'enfance, fortement associée à l'atopie et impliquant une inflammation de type éosinophilique. À l'inverse, l'asthme induit par l'exercice débiterait plus tardivement, soit au début de l'âge adulte, et aurait un lien de causalité avec l'atopie plus faible. De manière intéressante, cette nouvelle caractérisation prend en compte certaines des différences observées chez les athlètes asthmatiques énumérés ci-haut.

Récemment, Couto et ses collaborateurs ont publié une étude de phénotypage sur une population d'athlètes d'endurance Finlandais¹⁷². Pour ce faire, ils ont utilisé une analyse de classe de latence; ce concept est défini dans la section statistiques du mémoire. Cette analyse a permis d'identifier deux différents phénotypes: l'asthme atopique et l'asthme induit par l'exercice (*sports' asthma*). Le premier phénotype observé ressemble beaucoup au phénotype allergique présentement décrit dans la population générale ainsi qu'à l'asthme classique précédemment décrit par Haahtela. Il se caractérise par une incidence élevée d'atopie et une inflammation plus marquée. L'asthme induit par l'exercice quant à lui, se caractérise par une HRB plus faible, plus de symptômes respiratoires et est observé chez des athlètes qui évoluent plus souvent dans un sport d'hiver ou un sport aquatique.

Problématique

L'asthme est une maladie hétérogène ce qui implique une évolution clinique variable mais également une réponse thérapeutique difficile à prédire. Cette particularité de la maladie est maintenant bien acceptée. Dans la population générale plusieurs études ont été effectuées pour former des groupes plus homogènes. Différentes méthodes ont été utilisées, mais celle qui est la plus reconnue est l'analyse de « clusters »⁷⁹. Les analyses de clusters ont permis d'identifier différents phénotypes, ce qui a permis une amélioration de la prise en charge des patients^{60,70,71,73}. Bien que la plupart des clusters soient cohérents d'une étude à l'autre, certaines variations ont tout de même été observées⁷⁹. Les raisons de ces variations sont principalement, la variation des populations analysées, la variation des variables entrées dans le modèle et la différence de la méthode d'analyse statistique choisie⁷⁹. Néanmoins, les différents phénotypes identifiés suggèrent que chacun des groupes formés pourrait avoir des mécanismes pathophysiologiques différents⁴⁹. Cette dernière hypothèse demeure à valider avec des études mécanistiques ou dites d'endotypage. L'importance

des différences de l'asthme chez les athlètes d'endurance par rapport à la population générale est évidente. Plusieurs éléments dans la littérature suggèrent déjà que les mécanismes du développement de l'asthme dans les deux populations soient différents¹⁷³. Ainsi, il serait surprenant de retrouver les clusters déjà décrits dans la littérature dans une population d'athlètes d'endurance atteints d'asthme. Une étude de phénotypage de cette population était donc des plus indiquée. Une seule étude a été effectuée et tel que déjà mentionné, suggérait la présence de deux clusters.

Bien qu'une étude ait déjà été faite, la présente étude est totalement pertinente. En effet, comme il n'y a qu'une seule étude s'intéressant au phénotypage de l'asthme chez les athlètes d'endurance de haut niveau, une étude de validation était nécessaire. La population de la présente étude est également différente puisque les conditions d'entraînement canadiennes ne sont pas les mêmes qu'en Finlande. Le but de la présente étude était cependant également de pousser plus loin les résultats obtenus par la précédente étude en considérant l'impact du milieu d'entraînement dans l'analyse statistique. En effet, comme les athlètes passent un nombre d'heures incalculable à l'entraînement et que celui-ci génère un haut volume respiratoire, l'implication du milieu d'entraînement dans le développement de la maladie pulmonaire chez les athlètes semble probable. D'ailleurs, certaines classifications arbitraires prennent en considération cet élément⁸⁹. Un autre élément qui distingue la présente étude est le choix de l'analyse statistique, qui est différente de l'analyse qui a été choisie par Couto *et al.*¹⁷² mais qui est la méthode la plus fréquemment utilisée dans les analyses effectuées chez les asthmatiques.

Objectifs

Le premier objectif de ce projet de recherche était de décrire notre population d'athlètes de haut niveau Canadienne à l'aide de la banque de données mise sur pied pour l'étude de la santé cardiorespiratoire des athlètes. Cette étude visait à voir quel sont les déterminants et les caractéristiques de l'asthme de la cohorte.

Le deuxième objectif était de voir si ces déterminants et ces caractéristiques variaient en fonction du milieu d'entraînement des athlètes soit air froid (CA), air sec (DA), air humide (HA) ou air mixte humide et sec (MA).

Finalement, nous voulions identifier et caractériser les phénotypes d'asthme chez les athlètes en détectant les facteurs discriminants entre les différents phénotypes.

Des objectifs exploratoires par rapport à l'impact de l'utilisation des marqueurs inflammatoires non invasifs dans les analyses de clusters sur les phénotypes étaient initialement planifiés.

Hypothèses

Pour ce qui est de la partie descriptive du projet, la première hypothèse de la présente étude était que les athlètes auraient des caractéristiques d'asthme qui seraient différentes des caractéristiques déjà connues et décrites dans la littérature des asthmatiques non athlètes. Également, l'hypothèse était que les caractéristiques seraient différentes en regard des divers milieux d'entraînement des athlètes.

Du côté des analyses de clusters, nos hypothèses étaient que les phénotypes qui seraient retrouvés dans une population d'athlètes d'endurance Canadienne seraient différents de ceux retrouvés chez les asthmatiques non athlètes tout comme Couto *et al.* avaient observés¹⁷². En effet, notre hypothèse était que certains clusters généraux ne seraient pas retrouvés dans notre étude, l'asthme a composante fixe et l'asthme relié à l'obésité notamment. Cependant, notre hypothèse était également que nous allions possiblement obtenir des clusters différents de ceux obtenus dans l'étude déjà existante avec une population similaire et que les clusters obtenus seraient influencés par le milieu d'entraînement dominant des athlètes étudiés.

Statistiques

La première étape de notre projet était d'identifier les caractéristiques de l'asthme dans la population d'athlètes d'endurance. Cette étape a été réalisée en utilisant des analyses univariées pour le groupe entier puis selon les groupes des milieux d'entraînement.

La deuxième étape de notre projet était d'identifier les phénotypes. Pour ce faire plusieurs étapes ont été nécessaires.

Sélection des variable à entrer dans le modèle

Les variables à entrer dans le modèle ont été choisies de manière judicieuse. Elles devaient répondre à au moins un des critères suivants: 1) Les variables étaient des variables usuellement mesurées dans les circonstances cliniques, 2) Les variables étaient des caractéristiques reconnues pour distinguer l'asthme chez les non athlètes de l'asthme chez les athlètes, 3) Les variables ne représentaient pas un aspect qui était déjà introduit dans le modèle par une autre variable.

Optimisation de la taille d'échantillon

Pour maximiser la taille d'échantillon, la méthode *Markov chain monte carlo* (MCMC) a été utilisée pour imputer les données manquantes avec l'assomption que les données manquantes l'étaient de manière aléatoire. Il avait été planifié que les variables avec un taux de valeurs manquantes de plus de 50% seraient non imputées et exclues de l'analyse.

Analyse de cluster

Pour ce faire, nous avons choisi une méthode en deux étapes. La première étape était d'estimer le nombre de clusters probable dans notre population. Une méthode hiérarchique a été choisie, soit la méthode de Ward. Le nombre de clusters a été estimé à l'aide du dendrogramme en choisissant le nombre de clusters où il y avait le plus grand changement entre les niveaux de fusion. Ce nombre de clusters a été confirmé grâce aux statistiques de pseudo F et t2 et par le critère cubique de clustering (CCC)⁶⁹. Une fois le nombre de clusters établi, une analyse discriminante a été appliquée pour évaluer chacune des variables entrées dans le modèle sur les groupes obtenus. Finalement les variables ainsi indentifiées ont été explorées en comparant les moyennes entre les clusters en utilisant un modèle d'ANOVA ou un test Kruskal-Wallis selon que l'assomption de normalité était rencontrée ou non. La distribution des variables catégoriques a été comparée en utilisant un test de chi-carré de Pearson.

Chapitre 1. Phenotyping Asthma in Endurance Athletes

1.1 Résumé

Contexte : Les athlètes d'endurance ont une prévalence accrue d'asthme et d'hyperréactivité bronchique (HRB). Les caractéristiques physiologiques et inflammatoires semblent différer selon le type de sport pratiqué. Cette étude visait à identifier les différents phénotypes de l'asthme chez les athlètes d'endurance à l'aide d'une analyse de clusters. **Méthodes** : Cent soixante-dix-neuf athlètes avec AHR (environnement d'entraînement : air froid (CA : n = 71), air sec (DA : n = 34), air humide (HA : n = 64) ou air mixte sec et humide (MA : n = 10)) ont été inclus. Quinze variables ont été sélectionnées. Une analyse par clusters utilisant la méthodologie hiérarchique de Ward a été effectuée. Les analyses de fonction discriminante ont identifié des variables significatives pour le modèle. **Résultats** : Trois clusters ont été identifiés. Le cluster 1 (n = 91) comprenait des athlètes plus âgés avec l'HRB la plus élevée et la plus grande prévalence d'atopie, mais sans association avec un environnement d'entraînement spécifique. Le cluster 2 (n = 56) comprenait presque exclusivement des femmes dont la fonction pulmonaire était diminuée et qui s'entraînaient principalement dans un environnement d'air froid. Le cluster 3 (n = 32) comprenait principalement des hommes ayant une fonction pulmonaire élevée et s'entraînant le plus souvent dans l'environnement de piscines chlorées. **Conclusions** : Nous décrivons trois clusters d'asthme chez les athlètes de haut niveau, un avec une prévalence élevée d'atopie et deux autres avec une relation évidente avec un environnement d'entraînement spécifique, suggérant un rôle des conditions environnementales sur la détermination du phénotype de l'asthme chez les athlètes.

1.2 Abstract

Background: Endurance athletes have an increased prevalence of asthma and airway hyperresponsiveness (AHR). Physiological and inflammatory characteristics seem to differ according to the type of sport performed. This study aimed at identifying the different asthma phenotypes in endurance athletes using cluster analysis. **Methods:** One hundred and seventy-nine athletes with AHR (training environment: cold air (CA: $n=71$), dry air (DA: $n=34$), humid air (HA: $n=64$) or mixed dry and humid air (MA: $n=10$)) were included. Fifteen variables were selected. Cluster analysis using the hierarchical Ward methodology was performed. Discriminant function analyses identified variables that were significant for the model. **Results:** Three clusters were identified. Cluster 1 ($n=91$) included older athletes with the highest AHR and prevalence of atopy, but without association to a specific training environment. Cluster 2 ($n=56$) included almost exclusively women with lower lung function and mostly training in a cold air environment. Cluster 3 ($n=32$) included mostly men with high lung function and most often training in chlorinated pools' environment. **Conclusions:** We describe three clusters of asthma in high-level athletes, one with a high prevalence of atopy and two others with an obvious relationship with a specific training environment, suggesting a role of environmental conditions on determination of asthma phenotype in athletes.

1.3 Title page

Title: **Phenotyping Asthma in Endurance Athletes**

Authors: Andréanne Côté, MD FRCPC

Julie Turmel, PhD

Marie-Eve Boulay, MSc

Louis-Philippe Boulet, MD FRCPC

From: Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec, Canada.

Address for correspondence: Louis-Philippe Boulet, MD, FRCPC, FCCP

IUCPQ-UL

2725, Chemin Sainte-Foy, Québec, Canada G1V 4G5

Phone: 418-656-4747 Fax: 418-656-4762

lpboulet@med.ulaval.ca

Key words: Athlete; Asthma; Phenotyping

1.4 Introduction

Asthma is a chronic, complex and heterogeneous inflammatory disease of the airways, characterized by respiratory symptoms, reversible airway obstruction and airway hyperresponsiveness (AHR)^{1,2}. There has been a recent interest to gather relevant and similar clinical characteristics of subgroups of asthma patients, in order to identify different asthma phenotypes or endotypes, which may provide a better understanding of the underlying mechanisms of asthma and lead to the development of new targeted preventative or therapeutic interventions². In the last decade, numerous asthma phenotypes have been described in the general adult population³⁻⁵.

A commonly used technique to identify phenotypes is cluster analysis. The results of this type of analysis are translated into groups referred to as clusters or phenotypes. The cluster members have strong similarities and very weak differences⁶. Even if the choice of parameters used for the analysis may influence the clusters obtained, the main reason accounting for differences observed between studies seem to arise from the different asthma populations in which the model is applied.

High-level endurance athletes have an increased prevalence of asthma⁷⁻¹⁰, AHR¹¹ and allergies¹², which vary according to the sport practiced^{8,11-18}. However, asthma in the athlete differs in many ways from asthma in the general population. Many factors may explain these differences, but their interactions remain incompletely understood for several reasons including the small cohorts available. High intensity training itself induces stress to the airways in two main ways: heat and water exchange leading to airway dehydration, and shear stress, mainly due to high ventilation during exercise¹⁹. Then, the training environment may influence the clinical presentation of asthma^{11,20}, as in the case of winter sports and sports practiced in indoor chlorinated pools.

The age of asthma onset in athletes varies from the general population, the discrepancy seeming to occur at the beginning of adulthood²¹. Hence, the duration of training influences the onset of asthma, suggesting that asthma in athletes could be an acquired condition linked to competitive training.

Finally, in contrast to asthma in the general population, asthma in endurance athletes shows absence or low degree of airway inflammation, although some have a mixed type of airway eosinophilic and/or neutrophilic inflammation^{8,22}.

In the past few years, different classifications of asthma in athletes have been suggested, usually according to their training environment. Arbitrarily, it corresponds to winter, summer and water sports¹¹. A recent Finish review by Haahtela *et al.* proposed a different characterization of asthma in athletes suggesting that asthma could be either associated to training (*sports' asthma*) or not (*classical asthma*)²³. Classical asthma develops during childhood and is associated with atopy and eosinophilic airway inflammation. Conversely, sports' asthma occurs in young adult athletes and is less frequently associated with atopy. To our knowledge, only one phenotyping study in this particular population exists and showed a classification similar to the one proposed by Haahtela²⁴. Although this study showed that athletes may have a different form of asthma, it did not further explore the impact of the training environment on their disease. Since it has been assumed for so many years, the present study tackles this important characteristic.

Over the past decade, we developed a prospective databank on the cardiorespiratory health of athletes which is, to our knowledge, the largest descriptive cohort of athletes in North America. In the present study, we aimed first to describe the cohort of asthmatic endurance athletes included in this databank according to their training environment. Next, we aimed to identify phenotypes among this cohort. Our hypothesis was that the athletes' clusters would be different from those already described in the general population and possibly those previously described in athletes. Indeed, we expected to have a different distribution according to training environment.

1.5 Method

1.5.1 Study design

Analyses for this observational cross-sectional study were carried out using our prospective clinical databank on cardiorespiratory health of athletes. Data from all athletes included in the databank from January 2007 to December 2014 were analyzed.

The databank on the cardiorespiratory health of athletes

All athletes having participated to any research project at the research center of the Institut Universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval (IUCPQ-UL) or having been seen for a medical consultation at the IUCPQ-UL are asked to take part to the databank. The data gathered are described in the online supplement. Written informed consent was obtained from each subject and/or their parents or guardians before inclusion in the Databank. The study was approved by the local Ethics Committee (CER 21807).

Athletes aged 14 to 45 years, with respiratory symptoms while exercising or at rest were eligible for the study. All showed AHR, defined as a methacholine provocative concentration causing a 20% fall in forced expiratory volume in one second (FEV₁) (PC₂₀) ≤ 16 mg/ml^{25,26}, or a post EVH fall in FEV₁ $\geq 10\%$ ²⁷. All had to be training for at least 8 hours per week in a competitive sport. Athletes training in sports without high ventilatory requirement (e.g. volleyball, curling, descent skiing, etc.) and those training in sports with few athletes, such as boxing, were excluded. Finally, data acquired for athletes after their retirement were discarded from analysis.

1.5.2 Selections of variables for analysis

The variables entered in the model were chosen based on the presence of at least one of the following: 1) they represented a feature of asthma in athletes' population, 2) they were currently measured in clinical settings and 3) they were features of asthma not already represented in the model by another variable. The selected parameters needed to be either routinely used in the general population, or either relevant from a medical background or specific to athletes. Fifteen variables were retained for analysis: gender, age, years of training, number of training hours per week, training environment (cold air (CA- e.g. biathletes or cross-country skiers), dry air (DA- e.g. runners or cyclists), humid air (HA- e.g. indoor pools swimmers) and mixed dry and humid air (MA – e.g. triathletes), presence of respiratory symptoms during training (one or more of cough, dyspnea, wheezing, chest tightness), history of rhinitis and eczema, family history (asthma, atopy and eczema), results from pulmonary testing (PC₂₀, EVH % of decrease, FEV₁, forced vital capacity (FVC), FEV₁/FVC ratio).

1.6 Statistical analysis

Univariate analyses with descriptive statistics were performed on the entire population and repeated in separate groups according to the athletes' main training environment.

To maximize the sample size, the Markov chain Monte Carlo (MCMC) method was used to impute missing values, with the assumption that the data were missing at random (MAR). Analysis were repeated with different imputations without notable changes in the cluster's membership. To simplify the reading, the results of only one imputation are presented. The variable with the highest rate of missing value entered in the clustering model was PC₂₀ methacholine, with a rate of 25%. Statistical analyses were performed with the SAS 9.4 software.

1.6.1 Cluster analysis

Cluster analysis methodology was applied to the entire population. The Ward's minimum-variance hierarchical cluster analysis method was used with the squared Euclidean distance as the metric between subjects. Because the data are a mixture of continuous and categorical variables, each one in the latter group was transformed a priori into dummy variable. Estimation of the number of likely clusters in the population was done using visual large changes in the dendrogram between successive fusion levels as likely boundaries. The pseudo F, t² statistics and the cubic clustering criterion (CCC) were also used to define the number of clusters²⁸. Once the clusters were created, the linear discriminant analysis was performed to evaluate which of the 15 input variables contributed to discriminate between clusters. The means of variable were also compared between clusters using an ANOVA model or a Kruskal-Wallis test if the normality assumption was met or not, and distributions over levels of categorical variables were compared among clusters using the Pearson's chi-square test. To control the type I error rate, the Bonferroni correction was used at the local significance level of $05/15 = 0.003$. Univariate analyses with descriptive statistics were repeated in the groups that were obtained by the cluster analysis.

1.7 Results

1.7.1 Subjects characteristics

Data from 443 Canadian athletes were available and those from 179 athletes were retained for analysis (Figure 1). For athletes with multiple visits, only data from the first visit were extracted.

Characteristics of subjects are shown in Table 1. Seventy-one athletes were training in cold air (CA), 34 in dry air (DA), 64 in humid air (HA) and 10 in mixed dry and humid air (MA). Their mean age was 19 ± 4 years and they trained an average of 15 ± 9 hours per week. Athletes training in CA and HA were slightly but significantly younger than those training in DA and MA. Athletes training in MA reported a significantly higher volume of training hours per week and those training in CA a significantly lower one. Duration of training was significantly different between athletes training in DA compared to those training in HA.

Nineteen athletes used inhaled corticosteroids whereas 65 used beta2-agonists (data not shown). In the entire population, 76% reported exercise-induced respiratory symptoms, 32% had a familial history of asthma, 37% had a personal history of asthma and 76% had atopy. The prevalence of these characteristics was not different between the training environments.

Mean FEV₁ was over 100% of the predicted value in each group and was significantly higher in athletes training in HA than in those training in CA and DA. Concerning AHR, 39% of athletes had a PC₂₀ lower than 4 mg/ml, 44% had a PC₂₀ between 4 and 16 mg/ml and 64% had a positive response to EVH (data not shown). These lung function variables were similar between the different groups of training environment, except for PC₂₀, which was significantly lower in athletes training in HA compared to those training in CA..

Finally, induced sputum cell count and FeNO were available in only 30% and 26% of athletes respectively. Among those, 11% had sputum eosinophils $\geq 3\%$ and 26% had a FeNO > 25 ppb, but none had both. There were no differences in airway inflammation between the different training environments.

1.7.2 Cluster analysis

From the 15 variables entered in our cluster model, 7 were identified as discriminant for asthma in the athletes (Table 2). FEV₁ was the variable with the greatest impact. Three different clusters were identified (Figure 2).

Cluster 1 was the largest, with 91 athletes. It included the highest proportion of athletes with atopy and was therefore named the allergic cluster. Athletes in this cluster were older and had more severe AHR with the lowest PC₂₀ methacholine and the greatest post-EVH fall in FEV₁. Cluster 2 included 56 athletes who mostly trained in cold air (cold air cluster). This cluster included almost only women with the lowest FEV₁. Lastly, cluster 3 included 32 athletes mostly training in humid environment (aquatic cluster). In this cluster, the highest proportion of male with the highest FEV₁ was observed.

1.8 Discussion

Using the largest descriptive cohort of asthmatic endurance athletes in North America, we performed cluster analysis and identified three different asthma phenotypes which appeared to be related to the training environment, hence named: allergic, cold air and aquatic clusters. These results contribute to a better understanding of the pathophysiology of asthma in the endurance athlete as they highlight the possibility of two mechanisms leading to asthma in this population: one classical, atopy-related and one occupational, training environment-related. This brings hope for individualised interventions that could attenuate or even prevent disease in athletes.

The present study objectively supports that the heterogeneity of asthma in athletes may be linked to the training environment and confirms our hypothesis. For several years, classification of asthma in athletes had arbitrarily been associated to winter, summer and water sports¹¹. However, a binary classification, where disease and training were associated only in some athletes, corresponding to classical asthma and sports' asthma was later suggested by Haahtela²³. Nevertheless, scientific evidence targeting classification of asthma in athletes only came years later from a study by Couto *et al.*²⁴. In this study, athletes from two different countries (Norway and Portugal) training at high competitive level were characterised using phenotyping. They showed two different phenotypes: atopic and sports related asthma. In a similar population, we also identified an asthma phenotype

associated to the atopic status. However, our results go further than those from Couto by identifying phenotypes specifically associated to already known training environments: cold air and chlorinated pool. In addition, these phenotypes are in keeping with studies who demonstrated different histopathologic modifications in athletes practicing their sport in these environments. Those studies described “skiers’ lung”²⁹, characterized by lymphoid aggregates in airway walls most likely due to remodelling and chronic inflammation, and “swimmers’ asthma”³⁰, showing airway remodelling with marked collagen deposition and tenascin in swimmers with and without AHR.

In the general population, fairly consistent asthma phenotypes have been described: allergic asthma, non-allergic asthma, late-onset asthma, asthma with a component of fixed airflow limitation and asthma related to obesity³¹. The allergic cluster observed in the present study matches the allergic one described in the general population. This cluster included athletes with more severe airway responsiveness and obviously a higher prevalence of atopy. In addition, this cluster did not show a significantly higher prevalence of subjects in any of the specific training environments. Many characteristics of asthma in the athletes are different from the general population, mainly in terms of prevalence, presentation, diagnostic requirements and inflammatory pattern²⁰. However, finding clusters (e.g. allergic) similar to the general population suggests that for some athletes, training may not be the main asthma trigger, and that a genetic predisposition could play a role in the development of their disease. It is however possible that high level training can foster allergen sensitization from epithelial damage and/or inhalation of increased quantities of allergen during exercise-induced hyperventilation.

The cold air and aquatic clusters showed some similarities. Indeed, athletes in these clusters still had a high prevalence of allergies, but were younger and had milder airway responsiveness, suggesting a lower degree of inflammation. However, we may also hypothesize that athletes in those clusters may not have a T2 inflammation or may have a non-eosinophilic T2 inflammation. Unfortunately, the limited number of FeNO and sputum results in our population does not allow to confirm that hypothesis. Hence, endotyping studies are required to better identify the type of inflammation of those clusters as they could help determine if the clinical differences observed in the present study truly result in different inflammatory patterns.

The three main differences between the cold air and aquatic clusters were 1) the greater prevalence of women in the cold air cluster, 2) higher FEV₁ in the aquatic cluster and 3) the main training environment (either CA or HA). The difference in FEV₁ between these two training environments is impressive. In this regard, our data support findings of previous studies suggesting that swimmers, even if they have a greater incidence of asthma and AHR, have supranormal lung function^{20,32,33}. Whether this is a result of their specific respiratory pattern or a natural selection resulting in better sports performances is still unknown. However, those results suggest a link between lung function, AHR and training environment. Differences in lung function could also be explained by the higher proportion of males in the aquatic cluster, although it is unlikely the only determinant. Nevertheless, sex could be a predisposing factor for AHR for those two clusters. This could be related to the smaller airway caliber in women or hormonal influences, although this remains to be studied.

To our knowledge, this is the largest descriptive cohort of asthmatic athletes in North America. It is also the only study using a hierarchical clustering method for this very specific population. However, we acknowledge that our study has some limitations. First, since 2007, the care of asthma in the athlete has evolved. Recommendations for treatment in athletes are following current asthma guidelines for the general population, and inhaled corticosteroids use has increased. As AHR indicators were relevant in our cluster models, an increased use of bronchial anti-inflammatory agents could have influenced the results. Repeating the analysis with athletes undergoing treatment with inhaled corticosteroids and/or leukotriene receptor antagonists would then be important to assess cluster stability but also to validate the hypothesis that athletes in the cold air and aquatic clusters have different responses to therapy. As suggested by Hoshino *et al.*³⁴, some athletes have an inadequate response to corticosteroids, probably due to a different inflammatory pattern. Second, the relatively low number of subjects with inflammatory marker measurements available did not allow us to assess the impact of those results in the distribution of athletes in the different clusters.

In conclusion, this study shows that asthma in the athlete presents as different phenotypes, some of which are directly related to the training environment. Hence, it objectively demonstrates for the first time that there might be more than over physiologic breathing impacting the development of the disease and that differences in training environments (humid air and cold air) may have an influence on the development of asthma and its features in this population. Up to now, the exact cause of such

a disparity is unknown, although a difference in inflammatory pattern remains the most likely explanation. More studies are needed to establish asthma phenotypes/endotypes in athletes, in order to improve measures to protect athletes' airways earlier in their career, determine the impact of each phenotype on inflammation, treatment responses, as well as the impact of each phenotype on AHR after career retirement and histopathologic changes observed.

1.9 Acknowledgements

We thank all the subjects for their participation in the clinical databank. We also thank Mr. Gaétan Daigle for his help in the statistical analysis. Finally, we are grateful to Excellence Sportive Québec-Lévis (ESQL) for their support in the accomplishment of this project.

1.10 Funding Sources

This study was funded by Dre Ghyslaine Robert Sport Medicine Scholarship from Medicus Sport and l'Association Québécoise des Médecins du Sport et de l'Exercice (AQMSE).

1.11 Disclosure

None of the authors report any conflicts of interest related to the subject matter of the present article.

1.12 Authors Contribution

Conception and design: AC, JT and LPB. Analysis of data and interpretation of results: AC. Drafting the manuscript: AC. Revision of the manuscript for important intellectual content and approbation of submitted version: AC, JT, MEB and LPB.

1.13 Captions

Figure 1. Flowchart of the participants.

Figure 2. Distribution of the athletes in the clusters. The circles (°) represent the allergic cluster, the plus signs (+) represent the cold air cluster and the crosses (x) represent the aquatic cluster.

Table 1. Subjects Characteristics

Table 2. Discriminant factors

Table 3. Characteristics of the clusters

1.14 References

1. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. 2017.
2. Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev.* 2011;242(1):220-232.
3. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):218-224.
4. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(4):315-323.
5. Chung KF. Defining phenotypes in asthma: a step towards personalized medicine. *Drugs.* 2014;74(7):719-728.
6. Everitt BS LS, Leese M. Cluster analysis. *London: Arnold.* 2001.
7. 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):254-260.
8. Helenius IJ, Ryttila P, Metso T, Haahtela T, Venge P, Tikkanen HO. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness, and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers. *Allergy.* 1998;53(4):346-352.
9. Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2010;105(6 Suppl):S1-47.
10. Bonini M, Gramiccioni C, Fioretti D, et al. Asthma, allergy and the Olympics: a 12-year survey in elite athletes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(2):184-192.
11. Langdeau JB, Turcotte H, Bowie DM, Jobin J, Desgagne P, Boulet LP. Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1479-1484.
12. Helenius IJ, Tikkanen HO, Sarna S, Haahtela T. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: atopy and sport event as risk factors. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(5):646-652.
13. Larsson K, Ohlsen P, Larsson L, Malmberg P, Rydstrom PO, Ulriksen H. High prevalence of asthma in cross country skiers. *Bmj.* 1993;307(6915):1326-1329.
14. Heir T. OS. Self-reported asthma and exercise-induced asthma symptoms in high-level competitive cross-country skiers. *Scand J Med Sci Sports.* 1994(4):128-133.
15. Weiler JM, Ryan EJ, 3rd. Asthma in United States olympic athletes who participated in the 1998 olympic winter games. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(2):267-271.
16. Turcotte H, Langdeau JB, Thibault G, Boulet LP. Prevalence of respiratory symptoms in an athlete population. *Respir Med.* 2003;97(8):955-963.
17. Helenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T. Association between type of training and risk of asthma in elite athletes. *Thorax.* 1997;52(2):157-160.
18. Sue-Chu M, Larsson L, Bjermer L. Prevalence of asthma in young cross-country skiers in central Scandinavia: differences between Norway and Sweden. *Respir Med.* 1996;90(2):99-105.
19. Kippelen P, Anderson SD. Airway injury during high-level exercise. *Br.J.Sports Med.* 2012;46(6):385-390.
20. Boulet LP, O'Byrne PM. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *The New England journal of medicine.* 2015;372(7):641-648.
21. 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;123(2):502-504.

22. 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(6):962-968.
23. Haahtela T, Malmberg P, Moreira A. Mechanisms of asthma in Olympic athletes--practical implications. *Allergy.* 2008;63(6):685-694.
24. Couto M, Stang J, Horta L, et al. Two distinct phenotypes of asthma in elite athletes identified by latent class analysis. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma.* 2015;52(9):897-904.
25. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *The European respiratory journal.* 2017;49(5).
26. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):309-329.
27. 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;138(2 Suppl):31s-37s.
28. Milligan GW, Cooper MC. A Study of the Comparability of External Criteria for Hierarchical Cluster Analysis. *Multivariate Behav Res.* 1986;21(4):441-458.
29. Sue-Chu M. Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure. *Br J Sports Med.* 2012;46(6):397-401.
30. Bougault V, Loubaki L, Joubert P, et al. Airway remodeling and inflammation in competitive swimmers training in indoor chlorinated swimming pools. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):351-358, 358 e351.
31. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2017; www.ginasthma.org. Accessed 2017-09-30.
32. Armour J, Donnelly PM, Bye PT. The large lungs of elite swimmers: an increased alveolar number? *The European respiratory journal.* 1993;6(2):237-247.
33. Doherty M, Dimitriou L. Comparison of lung volume in Greek swimmers, land based athletes, and sedentary controls using allometric scaling. *Br J Sports Med.* 1997;31(4):337-341.
34. Hoshino Y, Koya T, Kagamu H, et al. Effect of inhaled corticosteroids on bronchial asthma in Japanese athletes. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology.* 2015;64(2):145-149.

1.15 Tables

Table 1. Subjects Characteristics					
Training environment	All	Cold air	Dry air	Humid air	Mixed air
Number of subjects	179	71	34	64	10
Gender (men)	89 (50)	36 (51)	22 (65)	26 (41)	5 (50)
Age (years)	19 ± 4	18 ± 3 ^a	22 ± 6 ^b	19 ± 3 ^a	23 ± 6 ^b
Volume of training (hours per week)	15 ± 9	11 ± 5 ^a	13 ± 5 ^{ab}	17 ± 7 ^{bc}	20 ± 5 ^c
Duration of training (years)	9 ± 4	8 ± 4 ^{ab}	7 ± 5 ^a	10 ± 4 ^b	8 ± 6 ^{ab}
FEV₁ (% of predicted)	109 ± 17	107 ± 17 ^a	102 ± 17 ^a	116 ± 14 ^b	107 ± 20 ^{ab}
FVC (% of predicted)	122 ± 17	118 ± 13 ^a	115 ± 18 ^a	130 ± 16 ^b	116 ± 21 ^{ab}
PC₂₀ (mg/mL), geometric mean [range]	6.3 [0.3-128]	9.1 [0.4-128] ^a	5.7 [0.9-18] ^{ab}	4.5 [0.3-128] ^b	10.1 [2.3-25] ^{ab}
EVH (% fall in FEV₁)	13 ± 9	13 ± 9	14 ± 8	13 ± 9	10 ± 4
Previous diagnosis of asthma (N=177)	65 (37)	30 (43)	16 (47)	15 (24)	4 (40)
Family history of asthma (N=163)	52 (32)	21(32)	12 (44)	18 (30)	1 (10)
Exercise-induced symptoms (N=178)	135 (76)	56 (80)	25 (74)	46 (72)	8 (80)
Eczema (N=148)	35 (24)	9 (15)	4 (17)	20 (36)	2 (22)
Atopy (N=178)	135 (76)	56 (80)	25 (74)	46 (72)	8 (80)
Rhinitis (N=172)	94 (55)	31 (44)	23 (74)	36 (58)	4 (44)
Sputum (subjects with samples)	56 (31)	20 (28)	6 (18)	28 (44)	2 (20)
Sputum eosinophilia*	6 (11)	4 (20)	0 (0)	2 (7)	0 (0)
Sputum eosinophils (x10⁶ cells/g)	2.8 ± 11.5	6.0 ± 18.9	0.4 ± 0.4	1.2 ± 1.8	0.5 ± 0.7
FeNO (subjects with values)	46 (26)	3 (4)	5 (15)	35 (55)	3 (30)
FeNO (ppb)	21.7 ± 14.0	29.3 ± 24.0	30.9 ± 20.7	20.0 ± 11.9	18.4 ± 14.4

Results are presented as mean \pm SD for continuous data and as number (%) for categorical data unless otherwise stated.

FeNO: Exhaled nitric oxide, EVH: Eucapnic voluntary hyperpnea, FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second, FVC: Forced vital capacity, PC₂₀: Concentration of inhaled methacholine causing 20% decrease in FEV₁.

* Defined as \geq 3% eosinophils

^{a,b,c}Superscript letters indicate statistical significance between groups $P < .05$.

Step	Variable	Partial R²	F value	P value
1	FEV ₁ *	0.56	111.89	<0.0001
2	PC ₂₀	0.23	26.62	<0.0001
3	Age	0.24	26.76	<0.0001
4	Sex	0.15	15.50	<0.0001
5	Training Environment	0.12	12.03	<0.0001
6	EVH	0.10	9.91	<0.0001
7	Atopy	0.05	5.53	0.01

EVH: Eucapnic voluntary hyperpnea

FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second

PC₂₀: Concentration of inhaled methacholine causing 20% decrease in FEV₁

* FEV₁ expressed in L.

Table 3. Characteristics of the Clusters				
	ALL	Allergic cluster	Cold air cluster	Aquatic cluster
Number of subjects	179	91	56	32
Gender (men)	89 (49.7)	59 (64.8) ^a	3 (5.4) ^b	27 (84.4) ^c
Age (years)	19.0 ± 4.0	20.9 ± 4.1 ^a	16.5 ± 2.9 ^b	18.4 ± 2.4 ^b
FEV₁ (L)	4.0 ± 1.0	4.3 ± 0.6 ^a	3.5 ± 0.4 ^b	5.2 ± 0.6 ^c
PC₂₀ (mg/mL), geometric mean [range]	6.3 [0.3-128]	7.1 [0.3-29.2] ^a	9.1 [0.4-32.0] ^b	37.1 [2.3-128] ^c
EVH (% of fall in FEV₁)	13.0 ± 8.5	15.8 ± 10.1 ^a	10.6 ± 5.75 ^b	9.14 ± 3.60 ^b
Atopy	135 (75.8)	80 (88.9) ^a	35 (62.5) ^b	20 (62.5) ^b
Training environment				
Humid air	64 (35.7)	35 (38.5) ^a	11 (19.6) ^a	18 (56.3) ^b
Dry air	34 (18.9)	24 (26.4)	7 (12.5)	3 (9.3)
Cold air	71 (39.6)	27 (29.7) ^a	34 (60.7) ^b	10 (31.3) ^a
Mixed air	10 (5.6)	5 (5.4)	4 (7.1)	1 (3.0)

Results are presented as mean ± SD for continuous data and as number (%) for categorical data unless otherwise stated.

EVH: Eucapnic voluntary hyperpnea

FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second

PC₂₀: Concentration of inhaled methacholine causing 20% decrease in FEV₁

^{a,b,c}Superscript letters indicate statistical significance between groups P < .05.

1.16 Figures

Figure 1. Flowchart of the participants

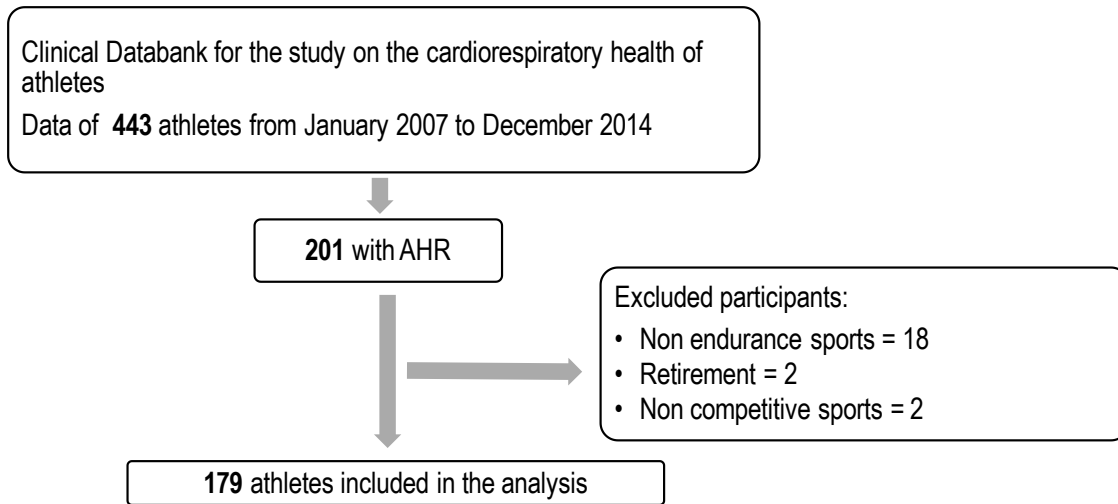
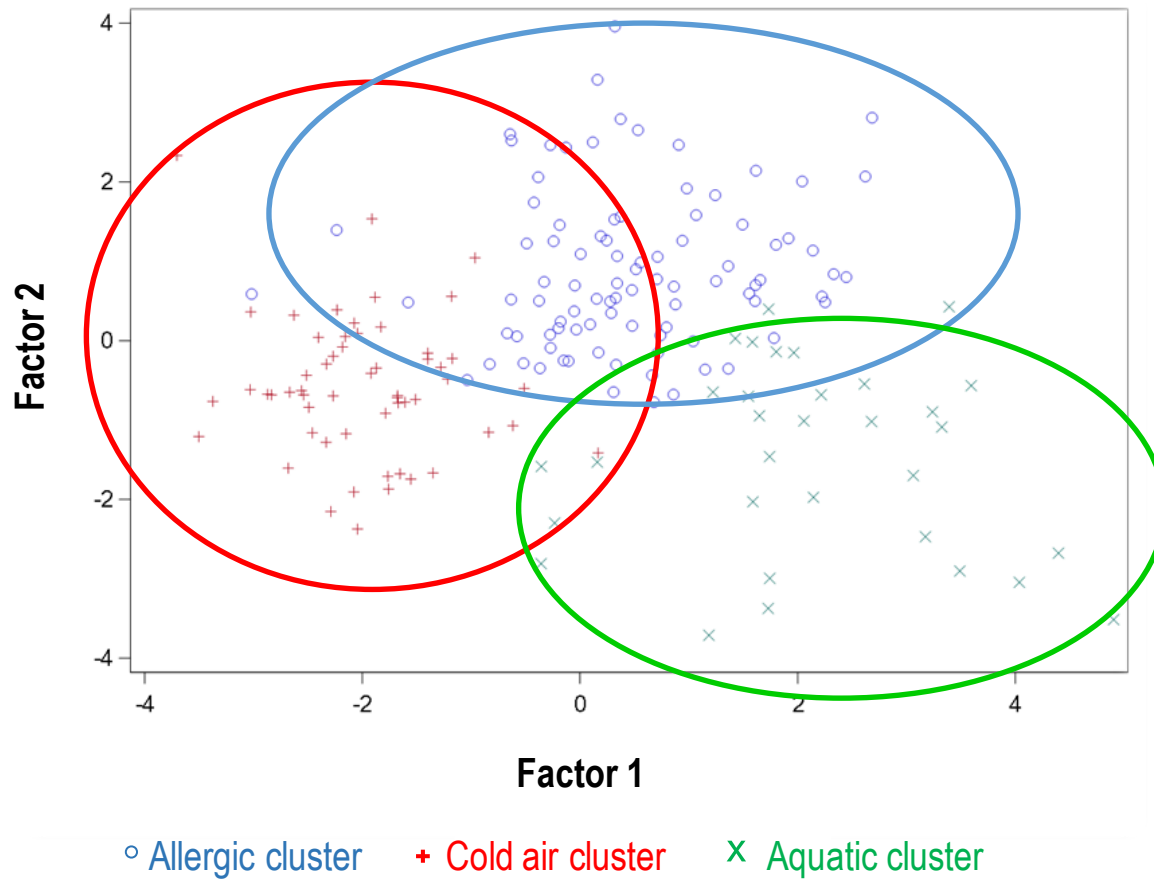


Figure 2. Distribution of the patients in the clusters



1.17 SUPPLEMENTARY MATERIAL

1.17.1 METHODS

1.17.1.1 *Demographic and sports related data*

Data were collected on gender, age, previous diagnosis of asthma, exercise induced symptoms (including cough, dyspnea, wheezing, or chest tightness), history of rhinitis and eczema, and family history of asthma and atopy. In addition, training environment (cold air (CA- e.g. biathletes or cross-country skiers), dry air (DA- e.g. runners or cyclists), humid air (HA- e.g. indoor pools swimmers) and mixed dry and humid air (MA – e.g. triathletes), volume of training as defined by the number of hours of training per week, and duration of training as defined by the number of years of training were documented.

1.17.1.2 *Atopy*

Atopy was also determined from skin prick tests, performed with 26 common aeroallergens. Normal saline and histamine were used as negative and positive controls, respectively. Skin wheal diameter was recorded after 10 minutes and a positive response was defined as a skin wheal diameter equal or greater than 3 mm.

1.17.1.3 *Pulmonary testing*

Baseline forced expiratory volume in one second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) were measured according to the American Thoracic Society (ATS) criteria¹ and the predicted values were obtained from the European Respiratory Society (ERS) Global Lung Function Initiative (GLI-2012)^{2,3}.

Methacholine challenge was done according to the method described by Juniper *et al.*⁴ Briefly, following 0.9% saline inhalation, increasing concentrations of methacholine, up to 16 mg/ml, were inhaled for 2 minutes, at 5-minute intervals, through a Wright nebulizer. Airway hyperresponsiveness (AHR) was defined as a provocative dose of methacholine inducing a 20% fall in FEV₁ (PC₂₀) <16mg/ml.

Eucapnic voluntary hyperpnea was performed according to the method described by Anderson and Brannan⁵. Subjects inhaled a dry air mixture containing 5% CO₂ at room temperature for 6 minutes. The target ventilation was 30XFEV₁. FEV₁ was measured before and at 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25, and 30 minutes after the 6-minute test. At each time interval, FEV₁ was measured twice. If there was a >10% difference between the 2 measurements, a third FEV₁ was performed. The most accurate value from among these measurements was kept to calculate the fall in FEV₁ at each step. The highest prechallenge FEV₁ value and the lowest postchallenge value during the fall measured at each step were used to calculate the post-EVH maximum fall in FEV₁ (EVHf). AHR was defined as a fall in FEV₁ of ≥10% from baseline that was sustained for ≥5 minutes after EVH.

1.17.1.4 Inflammation

FeNO measurements were performed according to ATS recommendations, using a NiOXmino handheld analyzer (Aerocrine, Morrisville, NC, USA)⁶. Sputum was induced by inhalation of hypertonic saline and processed using the method described by Pin *et al.*⁷ and modified by Pizzichini *et al.*⁸. Briefly, mucus plugs were selected from saliva, weighed, and treated with dithiothreitol (DTT). Following filtration, total cell count and viability were determined. Two slides were prepared and stained with Diff-Quik for differential cell count. Sputum eosinophilia was defined as a ≥3% eosinophils.

1.17.2 References

1. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(3):1107-1136.
2. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *The European respiratory journal.* 2012;40(6):1324-1343.
3. Quanjer PH, Brazzale DJ, Boros PW, Pretto JJ. Implications of adopting the Global Lungs 2012 all-age reference equations for spirometry. *The European respiratory journal.* 2013;42(4):1046-1054.
4. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *The European respiratory journal.* 1999;14(4):902-907.
5. Anderson SD, Brannan JD. Methods for "indirect" challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. *Clinical reviews in allergy & immunology.* 2003;24(1):27-54.
6. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2011;184(5):602-615.

7. 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.
8. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:308-317.

Conclusion

Dans le cadre de ce projet de maîtrise, nous avons procédé à une étude transversale de ce qui est, à notre connaissance, la plus grande cohorte d'athlètes d'Amérique du Nord ayant été phénotypée. Dans un premier temps, ce projet a permis de procéder à la description d'une population canadienne d'athlètes d'endurance de haut niveau. Cette description a permis de mettre en évidence certaines caractéristiques qui sont propres aux athlètes, étant différentes de ce qui a été rapporté pour la population asthmatique non athlète et de confirmer ce qui avait été rapporté dans des populations d'athlètes d'autres pays.

L'asthme chez la plupart des athlètes de notre cohorte n'était pas associé avec une histoire familiale d'asthme, d'atopie ou d'eczéma. Il y avait rarement une augmentation des éosinophiles bronchiques ou une diminution du calibre des voies aériennes. Nous avons également confirmé une prévalence d'atopie étonnamment élevée dans notre population d'athlètes. Cependant, à ce jour, il est difficile d'expliquer ce résultat. Nous avons pu noter que le calibre des voies aériennes était différent entre certains milieux d'entraînement, notamment entre les milieux d'entraînement humides et froids, les athlètes du premier ayant un calibre nettement plus élevé que ceux du deuxième. Nous avons également noté que l'hyperréactivité bronchique était différente entre le milieu humide où elle est plus faible que dans le milieu d'entraînement froid où elle est plus élevée.

La présente étude confirme l'hypothèse que les déterminants de l'asthme sont différents chez les athlètes lorsqu'on les compare aux caractéristiques des patients asthmatiques décrits dans la littérature. Cependant, il a été surprenant de noter qu'il y avait peu de différences entre les différents milieux d'entraînement.

La deuxième facette de ce projet de maîtrise consistait à procéder à un phénotypage de cette même population. Nous avons identifié trois phénotypes distincts, nous les avons nommés cluster allergique, aquatique et d'air froid. Bien que trois phénotypes différents aient été identifiés, cette partie du projet suggère la possibilité que l'asthme chez les athlètes puisse survenir par deux mécanismes pathophysiologiques différents. Le premier correspond à un mécanisme classique et reconnu dans la population générale, soit l'atopie. Le deuxième mécanisme suggéré est occupationnel et serait relié à l'entraînement et son environnement. Cette constatation est intéressante puisqu'elle apporte la

possibilité que des interventions thérapeutiques individualisées et orientées sur le mécanisme d'asthme propre à l'athlète évalué puissent atténuer ou même prévenir la maladie.

Les résultats de cette partie de notre étude confirment nos hypothèses et confirment en partie les résultats obtenus dans la seule autre étude de phénotypage qui avait été faite dans une population d'athlètes d'endurance de haut niveau. En effet, les phénotypes que nous avons retrouvés ne correspondent pas exactement aux phénotypes de la population générale. Le cluster allergique est très similaire au cluster allergique qui est décrit dans la population générale. Ce cluster montrait un taux plus élevé d'atopie et une hyperréactivité bronchique plus prononcée. Il n'y avait cependant pas de prépondérance d'aucun milieu d'entraînement. La présence de ce cluster est, à notre sens, très importante puisqu'elle montre que pour une certaine proportion d'athlètes, l'asthme se serait probablement développé même s'ils n'étaient pas devenus des athlètes. La possibilité que l'exposition plus intense aux allergènes, de par la ventilation augmentée des athlètes, ait eu un impact sur la présentation n'est toutefois pas exclue. Notre deuxième hypothèse pour cette partie du projet a également été supportée par les résultats obtenus. En effet, nous avons émis l'hypothèse que le milieu d'entraînement aurait une incidence sur les phénotypes obtenus. Ces derniers résultats sont différents de ceux obtenus par Couto *et al.* qui avaient démontré un seul autre phénotype que le phénotype allergique qu'ils avaient nommé « asthme du sport »¹⁷². Les raisons de ces différences sont multiples selon ce qui est rapporté dans la littérature^{61,63,64}. L'approche statistique que nous avons choisie était différente tout comme les variables entrées dans le modèle. Notre hypothèse est que ce sont ces différences qui ont permis de raffiner le groupe d'asthme sportif qui avait été décrit par Couto *et al.* puisque ces deux phénotypes présentent quand-même plusieurs similitudes, principalement en termes d'inflammation et de leur âge¹⁷². Nos résultats vont d'ailleurs dans le même sens que des résultats d'études histopathologiques qui montraient des changements différents chez les skieurs¹⁷⁴ et les nageurs⁹⁶.

L'asthme chez les athlètes est une condition fréquente. Une prise en charge inadéquate peut avoir un impact sérieux sur les performances des athlètes, mais plus inquiétant encore, elle pourrait entraîner un impact permanent sur les fonctions pulmonaires. Étant donné les différences importantes entre les athlètes asthmatiques et ceux dans la population générale, il faut s'assurer que la prise en charge de l'asthme dans cette population soit adaptée.

La médecine étant en constante évolution, une des nouvelles tendances observées dans les dernières années est une adaptation des traitements pour chaque individu évalué lorsque la maladie traitée est hétérogène. Cette prise en charge est appelée médecine personnalisée⁵⁸. En effet, cette tendance a été observée dans plusieurs maladies tel le cancer. L'asthme étant maintenant reconnu comme une maladie hétérogène n'a pas échappée à cette tendance⁵⁷. Pour adapter adéquatement la thérapie à chaque individu, il faut cependant disposer de moyens efficaces pour identifier les différents groupes plus homogènes et ensuite pouvoir reconnaître à quel groupe appartient le patient lorsqu'il est vu en clinique.

Pour ce qui est de former les groupes homogènes, il y a présentement plusieurs méthodes disponibles : les biomarqueurs et les analyses de clusters, la métabolomique et la génomique par exemple. Une des raisons pour laquelle l'utilisation de biomarqueurs combinés à des variables cliniques a été préconisée dans la présente étude est que nous croyons que les résultats seront plus facilement utilisables en clinique ensuite. Il faut toutefois demeurer conscient que toutes ces techniques ont leur lot d'imperfections et qu'il faut interpréter les résultats obtenus avec notre jugement clinique.

Les résultats de la présente étude sont très stimulants puisqu'ils permettent d'identifier et de cibler plus adéquatement les sujets qui doivent encore être étudiés dans cette population. En effet, l'étude suggère que pour une portion des athlètes, l'asthme est une maladie qui peut être prévenue ou pour certains, qui pourrait être traitée différemment. Des études futures devraient donc se concentrer à prouver ce concept. Il a récemment été montré que l'asthme est réversible chez une partie des athlètes à l'arrêt de l'entraînement⁶⁸. Il s'agit possiblement d'une partie des patients chez qui la maladie pourrait être prévenue, mais cette hypothèse reste également à valider. Il y a aussi beaucoup de travail à faire pour identifier les moyens qui pourraient être utilisés en termes de prévention tant en piscine qu'en milieu froid. Finalement, un point de recherche stimulant à mon avis est de confirmer que les gens avec une maladie occupationnelle ont bel et bien une inflammation différente. Si cette dernière information était confirmée, cela ouvrirait la porte à l'instauration d'un algorithme de traitement différent puisqu'il est possible que pour les asthmes où l'inflammation est non éosinophilique, les CSI ne soient pas le traitement de choix. En effet, les anticholinergiques ou l'azithromycine pourraient être une avenue intéressante.

Bibliographie

1. Boulet LP, Turmel J, Cote A. Asthma and exercise-induced respiratory symptoms in the athlete: new insights. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017;23(1):71-77.
2. Cote A, Turmel J, Boulet LP. Exercise and Asthma. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2018;39(1):19-28.
3. GINA. Global Initiative for Asthma Prevention and Management. www.ginasthma.org. 2019.
4. Douwes J, Pearce N. Asthma and the westernization 'package'. *Int J Epidemiol.* 2002;31(6):1098-1102.
5. Lemiere C, Bai T, Balter M, et al. Adult Asthma Consensus Guidelines update 2003. *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society.* 2004;11 Suppl A:9a-18a.
6. FitzGerald JM, Lemiere C, Lougheed MD, et al. Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine.* 2017;1(4):199-221.
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095-2128.
8. Global Initiative for Asthma. www.ginasthma.org. 2019:1-134.
9. Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2018;198(8):1012-1020.
10. Lougheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can. Respir. J.* 2012;19(2):127-164.
11. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009;180(1):59-99.
12. Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2010;105(6 Suppl):S1-47.
13. Teal S, Hallstrand JDB, Krystelle Godbout, Louis-Philippe Boulet. Measurement of Airway Responsiveness. In *Pulmonary Function Testing: Principles and Practice* David A. Kaminsky, Charles G. Irvin, eds. 2019:Pages 171-195.
14. Brown LL, Martin BL, Morris MJ. Airway hyperresponsiveness by methacholine challenge testing following negative exercise challenge. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma.* 2004;41(5):553-558.
15. Sin BA, Yildiz OA, Dursun AB, Misirligil Z, Demirel YS. Airway hyperresponsiveness: a comparative study of methacholine and exercise challenges in seasonal allergic rhinitis with or without asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma.* 2009;46(5):486-491.
16. Stensrud T, Mykland KV, Gabrielsen K, Carlsen KH. Bronchial hyperresponsiveness in skiers: field test versus methacholine provocation? *Medicine and science in sports and exercise.* 2007;39(10):1681-1686.
17. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *The European respiratory journal.* 2017;49(5).
18. Juniper EF CD, Kolendowicz R. Histamine and methacholine inhalation tests: tidal breathing method;laboratory procedure and standardization.
19. Boulet LP, O'Byrne PM. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *N Engl J Med.* 2015;372(7):641-648.
20. Johansson H, Norlander K, Berglund L, et al. Prevalence of exercise-induced bronchoconstriction and exercise-induced laryngeal obstruction in a general adolescent population. *Thorax.* 2015;70(1):57-63.

21. Calvert J, Burney P. Ascaris, atopy, and exercise-induced bronchoconstriction in rural and urban South African children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(1):100-105.e101-105.
22. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet*. 2008;372(9643):1058-1064.
23. Frank PI, Morris JA, Hazell ML, Linehan MF, Frank TL. Long term prognosis in preschool children with wheeze: longitudinal postal questionnaire study 1993-2004. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2008;336(7658):1423-1426.
24. Cabral AL, Conceição GM, Fonseca-Guedes CH, Martins MA. Exercise-induced bronchospasm in children: effects of asthma severity. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(6):1819-1823.
25. Lazo-Velásquez JC, Lozada AR, Cruz HM. Evaluation of severity of bronchial asthma through an exercise bronchial challenge. *Pediatric pulmonology*. 2005;40(5):457-463.
26. Park HK, Jung JW, Cho SH, Min KU, Kang HR. What makes a difference in exercise-induced bronchoconstriction: an 8 year retrospective analysis. *PloS one*. 2014;9(1):e87155.
27. Jónasson G, Carlsen KH, Hultquist C. Low-dose budesonide improves exercise-induced bronchospasm in schoolchildren. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2000;11(2):120-125.
28. Caffarelli C, Bacchini PL, Gruppi L, Bernasconi S. Exercise-induced bronchoconstriction in children with atopic eczema. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2005;16(8):655-661.
29. Goldberg S, Mimouni F, Joseph L, Izbicki G, Picard E. Seasonal effect on exercise challenge tests for the diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 2012;33(5):416-420.
30. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol. Rev*. 2011;242(1):10-30.
31. Schoettler N, Rodriguez E, Weidinger S, Ober C. Advances in asthma and allergic disease genetics: Is bigger always better? *J. Allergy Clin. Immunol*. 2019;144(6):1495-1506.
32. den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AMM, de Jongste JC, et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016;137(4):1026-1035.
33. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur. Respir. J*. 2012;39(3):529-545.
34. Malo JL C-YM, Bernstein DI. Asthma in the workplace, 4th edition. *Occupational asthma*. 2013;BOCA Raton, FL CRC Press.
35. Boulet LP, FitzGerald JM, McIvor RA, Zimmerman S, Chapman KR. Influence of current or former smoking on asthma management and control. *Can. Respir. J*. 2008;15(5):275-279.
36. Chaudhuri R, McSharry C, McCoard A, et al. Role of symptoms and lung function in determining asthma control in smokers with asthma. *Allergy*. 2008;63(1):132-135.
37. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur. Respir. J*. 2004;24(5):822-833.
38. Wong GW, Lai CK. Outdoor air pollution and asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2004;10(1):62-66.
39. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010;65(12):1045-1052.
40. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010;125(6):1202-1205.
41. Quansah R, Jaakkola MS, Hugg TT, Heikkinen SA, Jaakkola JJ. Residential dampness and molds and the risk of developing asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(11):e47526.

42. Melen E, Wickman M, Nordvall SL, van Hage-Hamsten M, Lindfors A. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy*. 2001;56(7):646-652.
43. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(2):372-381 e371-373.
44. Denner DR, Sangwan N, Becker JB, et al. Corticosteroid therapy and airflow obstruction influence the bronchial microbiome, which is distinct from that of bronchoalveolar lavage in asthmatic airways. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137(5):1398-1405.e1393.
45. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006;11(1):54-61.
46. 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;161(2 (Pt 1)):475-478.
47. Gibson PG. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications. *The clinical respiratory journal*. 2009;3(4):198-206.
48. Robinson D, Humbert M, Buhl R, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin. Exp. Allergy*. 2017;47(2):161-175.
49. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965-976.
50. Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy*. 2020;75(2):311-325.
51. Hirota N, Martin JG. Mechanisms of airway remodeling. *Chest*. 2013;144(3):1026-1032.
52. Boulet LP. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2018;24(1):56-62.
53. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161(5):1720-1745.
54. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):918-927.
55. Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunological reviews*. 2011;242(1):220-232.
56. Moore WC, Fitzpatrick AM, Li X, et al. Clinical heterogeneity in the severe asthma research program. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013;10 Suppl:S118-124.
57. Hanania NA, Diamant Z. The road to precision medicine in asthma: challenges and opportunities. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2017.
58. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine--personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2229-2234.
59. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(2):355-360.
60. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;181(4):315-323.
61. Howard R, Rattray M, Prosperi M, Custovic A. Distinguishing Asthma Phenotypes Using Machine Learning Approaches. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(7):38.
62. Abdolreza Eshghi DH, Pascal Legrand MSaSW. Identifying Groups: A Comparison of Methodologies. *Journal of Data Science*. 2011(9):271-291.
63. Deliu M, Sperrin M, Belgrave D, Custovic A. Identification of Asthma Subtypes Using Clustering Methodologies. *Pulm Ther*. 2016;2:19-41.
64. Prosperi MC, Sahiner UM, Belgrave D, et al. Challenges in identifying asthma subgroups using unsupervised statistical learning techniques. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;188(11):1303-1312.
65. Everitt BS LS, Leese M. Cluster analysis. *London: Arnold*. 2001.
66. Feuillet F, Bellanger L, Hardouin JB, Victorri-Vigneau C, Sebille V. On Comparison of Clustering Methods for Pharmacoepidemiological Data. *J. Biopharm. Stat*. 2015;25(4):843-856.

67. Schreiber JB, Pekarik AJ. Technical Note: Using Latent Class Analysis versus K-means or Hierarchical Clustering to Understand Museum Visitors. *Curator: The Museum Journal*. 2014;57(1):45-59.
68. Bougault V, Odashiro P, Turmel J, et al. Changes in airway inflammation and remodelling in swimmers after quitting sport competition. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2018;48(12):1748-1751.
69. Milligan GW, Cooper MC. A Study of the Comparability of External Criteria for Hierarchical Cluster Analysis. *Multivariate Behav Res*. 1986;21(4):441-458.
70. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008;178(3):218-224.
71. Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, et al. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One*. 2014;9(7):e102987.
72. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur. Respir. J*. 2009;34(4):812-818.
73. Siroux V, Basagana X, Boudier A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *The European respiratory journal*. 2011;38(2):310-317.
74. Patrawalla P, Kazeros A, Rogers L, et al. Application of the asthma phenotype algorithm from the Severe Asthma Research Program to an urban population. *PloS one*. 2012;7(9):e44540.
75. Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC, et al. Three phenotypes of adult-onset asthma. *Allergy*. 2013;68(5):674-680.
76. Jang AS, Kwon HS, Cho YS, et al. Identification of subtypes of refractory asthma in Korean patients by cluster analysis. *Lung*. 2013;191(1):87-93.
77. Kim TB, Jang AS, Kwon HS, et al. Identification of asthma clusters in two independent Korean adult asthma cohorts. *The European respiratory journal*. 2013;41(6):1308-1314.
78. Wu W, Bleecker E, Moore W, et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(5):1280-1288.
79. Chung KF. Defining phenotypes in asthma: a step towards personalized medicine. *Drugs*. 2014;74(7):719-728.
80. 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. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(2):254-260, 260.e251-257.
81. Helenius IJ, Tikkanen HO, Sarna S, Haahtela T. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: atopy and sport event as risk factors. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1998;101(5):646-652.
82. Larsson K, Ohlson P, Larsson L, Malmberg P, Rydstrom PO, Ulriksen H. High prevalence of asthma in cross country skiers. *BMJ (Clinical research ed.)*. 1993;307(6915):1326-1329.
83. Heir T. OS. Self-reported asthma and exercise-induced asthma symptoms in high-level competitive cross-country skiers. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 1994(4):128-133.
84. Weiler JM, Ryan EJ, 3rd. Asthma in United States olympic athletes who participated in the 1998 olympic winter games. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;106(2):267-271.
85. Helenius IJ, Ryttila P, Metso T, Haahtela T, Venge P, Tikkanen HO. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness, and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers. *Allergy*. 1998;53(4):346-352.
86. Turcotte H, Langdeau JB, Thibault G, Boulet LP. Prevalence of respiratory symptoms in an athlete population. *Respiratory medicine*. 2003;97(8):955-963.
87. Helenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T. Association between type of training and risk of asthma in elite athletes. *Thorax*. 1997;52(2):157-160.
88. Sue-Chu M, Larsson L, Bjermer L. Prevalence of asthma in young cross-country skiers in central Scandinavia: differences between Norway and Sweden. *Respiratory medicine*. 1996;90(2):99-105.

89. Langdeau JB, Turcotte H, Bowie DM, Jobin J, Desgagne P, Boulet LP. Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161(5):1479-1484.
90. Dickinson J, McConnell A, Whyte G. Diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction: eucapnic voluntary hyperpnoea challenges identify previously undiagnosed elite athletes with exercise-induced bronchoconstriction. *Br. J. Sports Med.* 2011;45(14):1126-1131.
91. Parsons JP, Kaeding C, Phillips G, Jarjoura D, Wadley G, Mastronarde JG. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. *Medicine and science in sports and exercise.* 2007;39(9):1487-1492.
92. 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;138(2 Suppl):31s-37s.
93. Bonsignore MR, Morici G, Vignola AM, et al. Increased airway inflammatory cells in endurance athletes: what do they mean? *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2003;33(1):14-21.
94. Pedersen L, Lund TK, Molgaard E, Kharitonov SA, Barnes PJ, Backer V. The acute effect of swimming on airway inflammation in adolescent elite swimmers. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2009;123(2):502-504.
95. 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. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002;109(6):962-968.
96. Bougault V, Loubaki L, Joubert P, et al. Airway remodeling and inflammation in competitive swimmers training in indoor chlorinated swimming pools. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;129(2):351-358, 358 e351.
97. Pedersen L, Elers J, Backer V. Asthma in elite athletes: pathogenesis, diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *The Physician and sportsmedicine.* 2011;39(3):163-171.
98. Haahtela T, Malmberg P, Moreira A. Mechanisms of asthma in Olympic athletes--practical implications. *Allergy.* 2008;63(6):685-694.
99. Lemiere C, S NG, Sava F, D'Alpaos V, Huaux F, Vandenplas O. Occupational asthma phenotypes identified by increased fractional exhaled nitric oxide after exposure to causal agents. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2014.
100. Duong M, Subbarao P, Adelroth E, et al. Sputum eosinophils and the response of exercise-induced bronchoconstriction to corticosteroid in asthma. *Chest.* 2008;133(2):404-411.
101. Rundell KW, Anderson SD, Sue-Chu M, Bougault V, Boulet LP. Air quality and temperature effects on exercise-induced bronchoconstriction. *Compr Physiol.* 2015;5(2):579-610.
102. McFadden ER, Jr., Lenner KA, Strohl KP. Postexertional airway rewarming and thermally induced asthma. New insights into pathophysiology and possible pathogenesis. *J Clin Invest.* 1986;78(1):18-25.
103. Kippelen P, Anderson SD. Pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2013;33(3):299-312, vii.
104. Anderson SD, Kippelen P. Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5(2):116-122.
105. Hallstrand TS, Altemeier WA, Aitken ML, Henderson WR, Jr. Role of cells and mediators in exercise-induced bronchoconstriction. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2013;33(3):313-328, vii.
106. Harkness LM, Ashton AW, Burgess JK. Asthma is not only an airway disease, but also a vascular disease. *Pharmacol Ther.* 2015;148:17-33.
107. Anderson SD, Schoeffel RE, Black JL, Daviskas E. Airway cooling as the stimulus to exercise-induced asthma--a re-evaluation. *Eur J Respir Dis.* 1985;67(1):20-30.
108. Eschenbacher WL, Moore TB, Lorenzen TJ, Weg JG, Gross KB. Pulmonary responses of asthmatic and normal subjects to different temperature and humidity conditions in an environmental chamber. *Lung.* 1992;170(1):51-62.

109. Zawadski DK, Lenner KA, McFadden ER, Jr. Comparison of intraairway temperatures in normal and asthmatic subjects after hyperpnea with hot, cold, and ambient air. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(6):1553-1558.
110. Anderson SD, Schoeffel RE, Follet R, Perry CP, Daviskas E, Kendall M. Sensitivity to heat and water loss at rest and during exercise in asthmatic patients. *Eur J Respir Dis*. 1982;63(5):459-471.
111. Anderson SD. Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1984;73(5 Pt 2):660-665.
112. Anderson SD, Daviskas E, Smith CM. Exercise-induced asthma: a difference in opinion regarding the stimulus. *Allergy Proc*. 1989;10(3):215-226.
113. Daviskas E, Anderson SD, Gonda I, Chan HK, Cook P, Fulton R. Changes in mucociliary clearance during and after isocapnic hyperventilation in asthmatic and healthy subjects. *The European respiratory journal*. 1995;8(5):742-751.
114. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;106(3):453-459.
115. Anderson SD, Daviskas E. The airway microvasculature and exercise induced asthma. *Thorax*. 1992;47(9):748-752.
116. Agostoni P, Arena V, Doria E, Susini G. Inspired gas relative humidity affects systemic to pulmonary bronchial blood flow in humans. *Chest*. 1990;97(6):1377-1380.
117. Hallstrand TS, Moody MW, Wurfel MM, Schwartz LB, Henderson WR, Jr., Aitken ML. Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(6):679-686.
118. Smith CM, Anderson SD. A comparison between the airway response to isocapnic hyperventilation and hypertonic saline in subjects with asthma. *The European respiratory journal*. 1989;2(1):36-43.
119. Brannan JD, Gulliksson M, Anderson SD, Chew N, Seale JP, Kumlin M. Inhibition of mast cell PGD2 release protects against mannitol-induced airway narrowing. *The European respiratory journal*. 2006;27(5):944-950.
120. Kippelen P, Larsson J, Anderson SD, Brannan JD, Dahlén B, Dahlén SE. Effect of sodium cromoglycate on mast cell mediators during hyperpnea in athletes. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2010;42(10):1853-1860.
121. Hallstrand TS, Moody MW, Aitken ML, Henderson WR, Jr. Airway immunopathology of asthma with exercise-induced bronchoconstriction. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005;116(3):586-593.
122. Bonini M, Gramiccioni C, Fioretti D, et al. Asthma, allergy and the Olympics: a 12-year survey in elite athletes. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2015;15(2):184-192.
123. Zacccone EJ, Udem BJ. Airway Vagal Neuroplasticity Associated with Respiratory Viral Infections. *Lung*. 2016;194(1):25-29.
124. Ogawa H, Azuma M, Uehara H, et al. Nerve growth factor derived from bronchial epithelium after chronic mite antigen exposure contributes to airway hyperresponsiveness by inducing hyperinnervation, and is inhibited by in vivo siRNA. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2012;42(3):460-470.
125. Lai YL, Lee SP. Mediators in hyperpnea-induced bronchoconstriction of guinea pigs. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1999;360(5):597-602.
126. Langdeau JB, Turcotte H, Desagne P, Jobin J, Boulet LP. Influence of sympatho-vagal balance on airway responsiveness in athletes. *European journal of applied physiology*. 2000;83(4 -5):370-375.
127. Stang J, Stensrud T, Mowinckel P, Carlsen KH. Parasympathetic Activity and Bronchial Hyperresponsiveness in Athletes. *Medicine and science in sports and exercise*. 2016;48(11):2100-2107.
128. Canning BJ, Fischer A. Neural regulation of airway smooth muscle tone. *Respir Physiol*. 2001;125(1-2):113-127.
129. Rundell KW, Smoliga JM, Bougault V. Exercise-Induced Bronchoconstriction and the Air We Breathe. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2018;38(2):183-204.

130. 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.
131. Gelardi M, Ventura MT, Fiorella R, et al. Allergic and non-allergic rhinitis in swimmers: clinical and cytological aspects. *British journal of sports medicine*. 2012;46(1):54-58.
132. Folinsbee LJ, Horstman DH, Kehrl HR, Harder S, Abdul-Salaam S, Ives PJ. Respiratory responses to repeated prolonged exposure to 0.12 ppm ozone. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149(1):98-105.
133. Hazucha MJ, Folinsbee LJ, Bromberg PA. Distribution and reproducibility of spirometric response to ozone by gender and age. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 2003;95(5):1917-1925.
134. Adams WC. Effects of ozone exposure at ambient air pollution episode levels on exercise performance. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*. 1987;4(6):395-424.
135. Hazucha MJ, Bates DV, Bromberg PA. Mechanism of action of ozone on the human lung. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 1989;67(4):1535-1541.
136. Krishna MT, Springall D, Meng QH, et al. Effects of ozone on epithelium and sensory nerves in the bronchial mucosa of healthy humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997;156(3 Pt 1):943-950.
137. Sacha JJ, Quinn JM. The environment, the airway, and the athlete. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol*. 2011;106(2):81-87; quiz 88.
138. Price OJ, Hull JH, Howatson G, Robson-Ansley P, Ansley L. Vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in athletes with exercise-induced bronchoconstriction: a pilot study. *Expert review of respiratory medicine*. 2015;9(3):369-378.
139. Dryden DM, Spooner CH, Stickland MK, et al. Exercise-induced bronchoconstriction and asthma. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2010(189):1-154, v-vi.
140. Hancox RJ, Subbarao P, Kamada D, Watson RM, Hargreave FE, Inman MD. Beta2-agonist tolerance and exercise-induced bronchospasm. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(8):1068-1070.
141. Inman MD, O'Byrne PM. The effect of regular inhaled albuterol on exercise-induced bronchoconstriction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;153(1):65-69.
142. Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, Ciufo R, Novak R, McFadden ER, Jr. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med*. 1998;339(3):141-146.
143. Simons FE, 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.
144. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006;129(1):15-26.
145. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Annals of internal medicine*. 2006;144(12):904-912.
146. Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Mauger EA, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001;285(20):2594-2603.
147. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001;285(20):2583-2593.
148. Raissy HH, Harkins M, Kelly F, Kelly HW. Pretreatment with albuterol versus montelukast for exercise-induced bronchospasm in children. *Pharmacotherapy*. 2008;28(3):287-294.
149. Villaran C, O'Neill SJ, Helbling A, et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Montelukast/Salmeterol Exercise Study Group. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;104(3 Pt 1):547-553.

150. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. Exercise Study Group. *Annals of internal medicine*. 2000;132(2):97-104.
151. Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;121(2):383-389.
152. Finnerty JP, Holgate ST. Evidence for the roles of histamine and prostaglandins as mediators in exercise-induced asthma: the inhibitory effect of terfenadine and flurbiprofen alone and in combination. *The European respiratory journal*. 1990;3(5):540-547.
153. Philip G, Pearlman DS, Villarán C, et al. Single-dose montelukast or salmeterol as protection against exercise-induced bronchoconstriction. *Chest*. 2007;132(3):875-883.
154. Comis A, Valletta EA, Sette L, Andreoli A, Boner AL. Comparison of nedocromil sodium and sodium cromoglycate administered by pressurized aerosol, with and without a spacer device in exercise-induced asthma in children. *The European respiratory journal*. 1993;6(4):523-526.
155. Brannan JD. Bronchial hyperresponsiveness in the assessment of asthma control: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010;138(2 Suppl):11s-17s.
156. Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1995;95(1 Pt 1):29-33.
157. 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.
158. Koh MS, Tee A, Lasserson TJ, Irving LB. Inhaled corticosteroids compared to placebo for prevention of exercise induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):Cd002739.
159. Weiler JM, Nathan RA, Rupp NT, Kalberg CJ, Emmett A, Dorinsky PM. Effect of fluticasone/salmeterol administered via a single device on exercise-induced bronchospasm in patients with persistent asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2005;94(1):65-72.
160. Kalra S, Swystun VA, Bhagat R, Cockcroft DW. Inhaled corticosteroids do not prevent the development of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest*. 1996;109(4):953-956.
161. Boulet LP, Turcotte H, Tennina S. Comparative efficacy of salbutamol, ipratropium, and cromoglycate in the prevention of bronchospasm induced by exercise and hyperosmolar challenges. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1989;83(5):882-887.
162. Kindermann W. Do inhaled beta(2)-agonists have an ergogenic potential in non-asthmatic competitive athletes? *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*. 2007;37(2):95-102.
163. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(9):1016-1027.
164. Duong M, Amin R, Baatjes AJ, et al. The effect of montelukast, budesonide alone, and in combination on exercise-induced bronchoconstriction. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(2):535-539.e533.
165. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, et al. Exercise-induced bronchoconstriction update-2016. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;138(5):1292-1295.e1236.
166. Elkins MR, Brannan JD. Warm-up exercise can reduce exercise-induced bronchoconstriction. *British journal of sports medicine*. 2013;47(10):657-658.
167. Schoeffel RE, Anderson SD, Gillam I, Lindsay DA. Multiple exercise and histamine challenge in asthmatic patients. *Thorax*. 1980;35(3):164-170.
168. Edmunds AT, Tooley M, Godfrey S. The refractory period after exercise-induced asthma: its duration and relation to the severity of exercise. *Am Rev Respir Dis*. 1978;117(2):247-254.

169. Manning PJ, Watson RM, O'Byrne PM. Exercise-induced refractoriness in asthmatic subjects involves leukotriene and prostaglandin interdependent mechanisms. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(4 Pt 1):950-954.
170. Larsson J, Perry CP, Anderson SD, Brannan JD, Dahlen SE, Dahlen B. The occurrence of refractoriness and mast cell mediator release following mannitol-induced bronchoconstriction. *J Appl Physiol (1985)*. 2011;110(4):1029-1035.
171. Mickleborough TD, Lindley MR, Turner LA. Comparative effects of a high-intensity interval warm-up and salbutamol on the bronchoconstrictor response to exercise in asthmatic athletes. *International journal of sports medicine*. 2007;28(6):456-462.
172. Couto M, Stang J, Horta L, et al. Two distinct phenotypes of asthma in elite athletes identified by latent class analysis. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2015;52(9):897-904.
173. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy*. 2008;63(4):387-403.
174. Sue-Chu M. Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure. *British journal of sports medicine*. 2012;46(6):397-401.

Annexes

Title : Asthma and exercise-induced respiratory symptoms in the athlete – new insights

Authors : Louis-Philippe Boulet MD, FRCPC¹
Julie Turmel PhD¹
Andréanne Côté, MD, FRCPC²

From : ¹Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, Quebec City, Canada.
²University of Calgary, Critical Care Department, Calgary, Canada.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Louis-Philippe Boulet, MD, FRCPC
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec Université Laval
2725, Chemin Sainte-Foy
Québec (Québec), Canada G1V 4G5
Tel.: 418-656-4747
Fax: 418-656-4762
Email: lpboulet@med.ulaval.ca

Published: Curr Opin Pulm Med 2017, 23:71-77.

ABSTRACT

Purpose of the review: Asthma and exercise-induced bronchoconstriction (EIB) are common in the athlete and can interfere with sport performances. In this review, we report recent findings on the prevalence, diagnosis and evaluation of these conditions, in addition to specific issues regarding their treatment and anti-doping regulations.

Recent findings: Recent studies confirmed the high prevalence of exercise-induced respiratory symptoms, asthma and EIB, in athletes and showed that these conditions are still underdiagnosed and undertreated. Recent studies highlight the sub-optimal use of asthma medication in asthmatic and allergic athletes. Regarding the diagnosis and treatment, questions about the role and criteria for positivity of Eucapnic Voluntary Hyperpnea test (EVH) were raised. It was confirmed that there is a subgroup of athletes with poor response to asthma medication. Finally, regarding anti-doping regulations, new methods and changes in criteria for urinary bronchodilator thresholds were suggested.

Summary: Recent publications confirm that exercise-induced respiratory symptoms, asthma and EIB are common in athletes but often unrecognized and not optimally or successfully treated. It was suggested that current criteria for diagnostic bronchoprovocation tests responses could be reassessed, as well as anti-doping criteria for β_2 agonists urinary levels. There is a need for more research on prevention of airways dysfunction in athletes, identification of different asthma phenotypes and the benefits of standard asthma medication in this population.

Key-words : Athletes, asthma, exercise-induced bronchoconstriction, airway hyperresponsiveness, World Anti-Doping Agency.

Abbreviations

AHR = Airway hyperresponsiveness; CRP = C-reactive protein; EBT = exhaled breath temperature; EIA = Exercise-induced asthma; EIB = Exercise-induced bronchoconstriction; EILO = Exercise-induced laryngeal obstruction; EVH = Eucapnic voluntary hyperpnea; FeNO = Fractional exhaled nitric oxide; FEV1 = Forced expiratory volume in one second; ICS = Inhaled corticosteroids; IL-6 = Interleukin-6; IL-8 = Interleukin-8; IOC = International Olympic Committee; MVV = Maximum Voluntary Ventilation; PD20 = Provocation dose causing a 20% fall in FEV1; TNF- α = Tumor Necrosis Factor Alpha; TUE = Therapeutic Use Exemption; WADA = World Anti-Doping Agency.

Introduction

Regular exercise is beneficial both for general health and asthma control [1, 2*]. However, when intense and repeated over time, exercise can contribute to the development of asthma and alter responses to therapy [3]. Therefore, asthma should be quickly diagnosed in the athlete, to achieve disease control and reduce its untoward effects on sports performance and long term impact on lung function.

Definitions

Asthma diagnosis is based on clinical presentation of recurrent respiratory symptoms and the presence of airway hyperresponsiveness (AHR). Exercise-induced bronchoconstriction (EIB) refers to the acute narrowing of the airway of variable severity [4], associated or not with respiratory symptoms, resulting from exercise. Exercise-induced asthma (EIA) is used to define this phenomenon in a patient with usual features asthma, occurring also in other conditions than exercise.

Asthma in the athlete: specific phenotype

Asthma is a heterogeneous disease and in the athlete, it often presents as a phenotype characterised by:

1) the onset of respiratory symptoms developing after a few years of training, 2) respiratory symptoms occurring most often only with exercise, 3) generally neutrophilic or paucigranulocytic airway inflammation phenotype and marked airway remodeling, 4) normal or supranormal expiratory flows, particularly in elite swimmers, 5) a variable response to direct and indirect bronchoprovocation tests, 6) a frequent normalization of airway responsiveness after cessation of competition, and finally, 7) a sometimes poorer response to asthma therapy [3, 5*, 6]. Furthermore, athletes frequently have associated co-morbidities, and a special lifestyle with obligations such as daily training, training environment, doping regulations' concerns and frequent traveling [7, 8].

Couto *et al.* [9**] recently described two asthma phenotypes in athletes: *atopic asthma*, defined by the occurrence of atopy, increased levels of fractional exhaled nitric oxide (FeNO), (allergic) rhinitis and/or other allergic co-morbidities, and *sport asthma*, defined by the presence of exercise-induced respiratory symptoms and AHR, not associated with allergic features but related to particular environments such as aquatic and winter sports, which have respectively a three and nine-fold increased risk of *sports asthma*.

The aim of this review is to highlight the contribution of recent publications to the current knowledge on asthma in the athlete. Studies published in Medline from January 2015 to June 2016 were identified using the following search terms: athlete(s) AND (asthma OR airway(s) OR exercise-induced OR hyperpnea OR bronchoconstriction).

Recent reviews of the topic

Excellent reviews on asthma and related respiratory conditions in the athlete have been recently published [5*, 10*, 11*, 12**]. They all stress the fact that asthma in elite athletes presents with specific characteristics and can be compared to an occupational condition induced or triggered by intense repeated exercise in specific environments.

Among athletes, elite swimmers are more susceptible to develop airway dysfunction. Based on the evidence available, Lomax [13*] reported that a minimum of 4 years of competitive swimming, including several training hours per week (i.e. > 10h/week) seems required to induce airway dysfunction in healthy elite swimmers. Disinfection methods other than chlorine (e.g. copper/silver and ozone) seem however less damaging on airways although longitudinal studies are needed on their long-term effects.

Asthma and EIB in athletes often coexist with other respiratory conditions such as rhinitis, allergic or not, and/or can be mimicked by other respiratory problems such as exercise-induced laryngeal obstruction (EILO). Gleeson *et al.* [14*] reviewed the most common causes of upper respiratory symptoms in athletes and suggested that new intervention strategies are needed to better assess troublesome respiratory symptoms in athletes. Couto *et al.* [10*] also proposed an algorithm for the diagnosis of the most common respiratory diseases in athletes. The authors emphasise that an accurate diagnosis of the condition responsible for respiratory symptoms in athletes is essential. Indeed, this will allow counteract the negative effects of these ailments on health and athletic performances. To establish

such diagnosis, knowledge of asthma, EIB and their differential diagnosis, identification of comorbidities, and objective testing, symptoms showing a poor relationship with these last, are essential to offer an effective treatment.

Prevalence of asthma and EIB

The prevalence of asthma in the athlete is higher than in the general population, ranging from 23 to 55% [15], and the prevalence of EIB is even higher, between 30 and 70% [4]. Such prevalence varies widely according to the training environment, and is higher in endurance than non-endurance sports, the highest being in aquatic sports, particularly elite swimmers [16**, 17].

In this regard, Norqvist *et al.* [18*] reported that elite female skiers have a higher prevalence of asthma, respiratory symptoms, use of medication and health care than male elite skiers. Compared to young elite skiers, former skiers seem to have developed asthma in adulthood while in young skiers the onset of asthma was earlier during adolescence, suggesting that intensive endurance training at an early age or increased awareness of athlete's asthma [18*].

Although the prevalence of asthma and EIB in the athletes is high, the prevalence of exercise-induced respiratory symptoms reported is even higher in recent studies, suggesting that asthma and EIB are either underdiagnosed or that other conditions that mimic asthma are not recognized in this population [19*]. In a study by Burnett *et al.* [20*], among the 47% of athletes reporting exercise-induced respiratory symptoms, 33% did not have a prior history of asthma or EIB. Recent studies also highlight the sub-optimal use of asthma medication in asthmatic athletes (9-50%) [18*, 19*, 20*, 21*].

Commonly associated to rhinitis and asthma, the prevalence of atopy is at least 40% in athletes populations [19*, 21*]. Sports environment do not seem the sole factor influencing the prevalence of sensitization and/or allergic diseases, suggesting that repeated intense training itself may possibly promote a Th2-type response [21*]. Interestingly, Bonini *et al.* [21*] reported from a cohort of 659 Olympic athletes that of the 502 athletes presenting with allergic symptoms only 24% ever received anti-allergic treatment. The authors suggested that this could be explained by the fact that allergy diagnostic is not part of the routine medical examination of athletes. Moreover, allergic symptoms may also possibly not be recognized or reported by athletes.

Mechanisms

Inflammatory mechanisms

Athletes with asthma frequently show a neutrophilic airway inflammatory phenotype [22]. Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) is considered to play a role in the inflammatory pathways leading to AHR in athletes, possibly through its effect on contractility of airway smooth muscle cells [23]. Toennesen *et al.* [24*] observed in 57 elite summer-sport athletes, that 32% had asthma, and that methacholine responsiveness increased with serum levels of TNF- α . However, serum levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), and TNF- α were similar between asthmatic and non-asthmatic athletes.

In contrast, Kennedy *et al.* [25*] showed a significant increase in sputum eosinophils and lymphocytes in 18 Canadian elite female cross-country skiers at the peak of the competitive season compared to their preparatory training period. The authors suggested that female athletes may have greater risks to develop airway inflammation and AHR than males, possibly due to their smaller lungs/airways resulting in a higher airway resistance and shear stress, although it was unclear why mostly eosinophils were increased.

Parasympathetic influences

Langdeau *et al.* [26] had previously suggested that cholinergic tone, assessed by heart rate variability, had only a modulatory role on AHR in athletes. More recently, Stang *et al.* [27*] also observed that in elite cross-country Norwegian skiers and swimmers with and without asthma, the cardiac vagal index was associated with AHR, particularly in elite swimmers, supporting the hypothesis that increased parasympathetic tone is associated with higher airway reactivity. However, there was no such association with pupillometry variables.

The role of airway epithelium

Bougault *et al.* [28] previously showed higher bronchial epithelial cells counts in the sputum of elite swimmers compared to non-athletes, suggesting epithelial shedding in these athletes. Seys *et al.* [29**] studied elite swimmers, indoor athletes (volleyball and basketball) and non-athletes without asthma. Serum Clara cell protein-16, a marker of epithelial injury, was higher in athletes compared to non-athletes and the authors suggested that exercise in combination with chlorination by-products induces more airway epithelium damage, possibly contributing to the marked airway remodelling observed in elite swimmers.

Influence of vitamin deficiency

Heffler *et al.* [30] suggested that vitamin D deficiency, common during winter, could favour laryngeal muscle weakness and laryngospasm during exercise in young athletes (Italian rowers, 13-25 years), possibly through disturbed calcium homeostasis, although this remains highly hypothetical.

Influence of airway vasculature

Another characteristic of asthma is the increased bronchial vascularisation [31]. Compared to healthy volunteers, increased blood flow results in increased basal exhaled breath temperature (EBT) in asthmatic subjects [32]. In this regard, Couto *et al.* [33*] showed an increased EBT after a training session, in 27 adolescent elite swimmers, confirming heat loss during exercise. However, no difference in EBT was observed between asthmatic and healthy swimmers.

Diagnosis and evaluation

In the last decades, methods for EIB testing have been standardized and widely used in clinical practice and research. [34*]. Although athletes do not seem to have a reduced perception of bronchoconstriction [35], they may not or under-report exercise-induced respiratory symptoms. Unfortunately, EIB diagnosis is often based only on self-reported exercise-induced respiratory symptoms. Simpson *et al.* [36*] showed that all 85 athletes from local sports clubs with a diagnosis of asthma or EIB reported current respiratory symptoms on exercise, only 55% finally had a positive EVH test, suggesting EIB. This study also showed that a change in self-reported symptoms after use of an inhaled β 2-agonist taken before exercise was not reliable for the diagnosis and/or management of EIB in athletes.

In addition, Burnett *et al.* [20*] found that in 80 college athletes from 10 different sports, 34% had a positive exercise test for EIB, while 76.5% of those did not report any history of asthma or EIB, 59% did not report respiratory symptoms and 74% did not use asthma medications, showing that prior history and self-reported symptoms may not be reliable to diagnose EIB.

Eucapnic Voluntary Hyperventilation Test

The EVH test has a key role in the diagnostic algorithm for EIB in athletes. Price *et al.* [37*] studied EVH response in asymptomatic athletes without previous history of asthma nor use of asthma medication. The authors pointed out that a fall in FEV₁ over 10% at EVH testing is observed in a large proportion of healthy asymptomatic athletes and could represent a variation of the normal response to EVH, suggesting that a higher (e.g. 15%) cut-off may be a more accurate threshold.

Hull *et al.* [38*] reviewed the role of EVH in documenting EIB in athletes and reported that EVH appears to have good test-retest reproducibility when airway narrowing is at least moderate (i.e. $\geq 20\%$ to $\leq 30\%$), but not at milder FEV₁ decreases (i.e. 10-15%). Price *et al.* [39*] also reported that EVH demonstrates poor diagnostic test-retest reproducibility for those with mild decreases in FEV₁, possibly leading to unnecessary use of inhaled β_2 -agonists. Furthermore, impulse oscillometry (IOS) following EVH was studied in recreational male athletes, to determine its accuracy for EIB diagnosis [40*]. Prevalence of EIB was 17% on spirometry (i.e. $\geq 10\%$ fall in FEV₁) and 18% with IOS (i.e. $\geq 50\%$ increase in resistance at 5 Hz (R5)), while only 10% of athletes met both diagnostic thresholds. When using 15% or 20% fall in FEV₁ as a cut off value, the prevalence of athletes meeting both spirometry and IOS thresholds were 88% and 100%, respectively.

Van der Eycken *et al.* [41*] also studied the role of EVH in 12-14 years old athletes. Several athletes (27%) were unable to maintain a ventilatory target of 85% of the Maximum Voluntary Ventilation (MVV) throughout a first test, compared to 21% and 45% on a second and third test, respectively. The authors suggested a 70% MVV threshold for adolescent athletes, being reached in 89% on first test, 97% on the second and 100% on the third test.

As previously suggested by Boulet & O'Byrne [5*], the EIB diagnosis should not depend on a single test, but should clearly be based on the clinical findings, including differential diagnosis and coexisting conditions, and objective tests, in addition to treatment response. Due to the heterogeneity of airway responses to various bronchoprovocation challenges, Gade *et al.* [42] suggested performing both direct and indirect challenges to confirm or infirm EIB diagnosis, as reported by Anderson *et al.*[43], who showed that both tests were useful to confirm EIB. However, methacholine response may increase after a previous EVH and both tests should ideally be done on separate days [44*].

Lung function tests

Very little is known about the influence of specific exercise patterns, the role of respiratory muscles, exercise duration and intensity, and early years of training, on lung function. Durmic *et al.* [45*] showed that athletes had higher spirometric values than the general population, regardless of the age and the type of sport. Interestingly, water polo players showed higher values than other athletes. The authors highlighted that these supranormal values could contribute to underestimate obstructive and restrictive disease in athletes' population.

Coexisting conditions and differential diagnosis of EIB

The assessment of coexisting conditions and differential diagnosis of EIB is essential in the evaluation of respiratory health of athletes [5*]. Hull *et al.* [46] highlighted that EIB diagnosis in elite swimmers should include assessment of the upper airway, because undertreatment of conditions such as rhinitis and allergy are frequent in this population. Moreover, other common entities such as EILO, or more rarely cardiovascular conditions, can coexist with EIB in athletes and must be evaluated.

Treatment of asthma in the athlete

In regard to overall asthma management in the athlete, several updates and reviews have been recently published [5*, 11*, 16**, 47*]. Basically, the management of asthma in the athlete should be similar to non-athletes, aiming to achieve asthma control through self-management education, environmental control, and adapted pharmacotherapy. Emphasis should be placed on early and adjusted use of inhaled

corticosteroids, allowing to minimise the need for inhaled β_2 -agonists, in addition to reduce airway responsiveness and prevent EIB.

Recent studies highlight the sub-optimal use (i.e., mainly underuse of anti-inflammatory agents) of asthma medication (9-50%) in asthmatic athletes [18*, 19*, 20*, 21*] for which we have no explanation yet. Is it a problem of adherence as in the general population, undertreatment because of unrecognition of asthma-like symptoms by athletes or because asthma and allergy diagnosis do not take part of medical examination or a lack of knowledge of sport physicians about asthma or lack of response to asthma drugs in this population.

Asthma drugs are sometimes less effective to control asthma in the athletes, possibly due to the intensity of mechanical stress, to the large quantity of pollutants and allergens inhaled, to a different, less eosinophilic-type of asthma, or to associated co-morbidities. In keeping with this, Hoshino *et al.* [48*] found an ineffective response to inhaled corticosteroids (ICS) treatment in 16.3% of 80 asthmatic athletes. This subset was characterised by a reduced response to methacholine, more marked baseline airway obstruction and lower levels of type 2 helper T cell-associated biomarkers, as compared to responsive athletes, suggesting that they may have non-classical types of airway disease, less responsive to ICS.

Regarding the effects of diet and supplements on exercise-induced asthma, Price *et al.* [49*] observed that vitamin D and omega-3 PUFA supplementation (30 μ g vitamin D3, i.e., cholecalciferol, 3000 mg EPA, 3000 mg DHA, once daily for 3 weeks) did not reduce EVH-induced fall in expiratory flows. Gleeson *et al.* [14*] reported that dietary supplementation with bovine colostrum, probiotics and selected antioxidants could possibly reduce the incidence or severity of upper respiratory symptoms in some athletes.

Anti-doping measures and asthma

Although Therapeutic Use Exemption (TUE) demands are no more required in competing athletes for most maintenance asthma drugs, specific recommendations should be implemented, as summarized by Boulet & O'Byrne [5*]. Kaliszewski *et al.* [50*] recently provided data supporting WADA decision not to target the main budesonide metabolite using the same reporting limit as for other glucocorticosteroids.

Otherwise, Pillard *et al.* [51*], also suggested that the current urine salbutamol concentration threshold authorized could be too high, not corresponding to the usual recommended clinical practice doses.

Otherwise, Koch and colleagues studied the effect of inhaled salbutamol on several parameters in athletes. Overall, they showed that inhalation of salbutamol up to 1600 µg, although it improved baseline lung function, did not improve exercise performance and had no effect on key ventilatory and exercise parameters, regardless of EVH challenge outcome [52*, 53, 54]. Finally, Jacobson *et al.* [55*], stressed the availability of enantiopure preparations of salbutamol and formoterol, which effectively doubles their urine thresholds and allows to take suprathreshold doses. They suggested that analysis of these drugs should now always use enantioselective assays.

Opinion, remaining questions and future research

There is a lack of knowledge on how to prevent the effects of intense training on the airways and on the efficacy of asthma medication, diet and supplements in athletes, particularly in women, who are under-represented in most studies. Furthermore, we need to better characterize asthma sub-phenotypes in this population. Longitudinal studies are needed to determine the time course development of asthma/EIB, as well as the long-term outcomes of intensive endurance training on airways in athletes. Also, much remains to be clarified about the determinants of responses to the different direct and indirect tests used to assess airway responsiveness and a consensus should be achieved on the definition of an athlete, in terms of training duration, intensity and frequency [56].

Conclusions

Asthma and EIB are more frequently observed in the athlete than in the general population. There are still both under and over-diagnosis of asthma – asthma is not recognized in many athletes with respiratory symptoms while in others, these symptoms are due to another condition but are treated as asthma -, insufficient recognition of coexisting conditions, poor assessment and undertreatment of asthma/EIB in this population. Management of asthma in the athlete has been recently reviewed and should follow specific rules, particularly in regard to confirming the diagnosis and using asthma

treatment. More research is needed to explore the possible sub-phenotypes/endotypes of asthma in this population and determine what is their optimal treatment.

KEY POINTS

- Recent studies confirmed that asthma, EIB and AHR are common in the athlete and that they should be recognized quickly, particularly in sports such as swimming.
- The diagnosis and assessment of asthma control should be done using objective measurements of lung function as exercise-induced respiratory symptoms alone are not reliable for EIB diagnosis and asthma could be confounded with other conditions.
- Bronchoprovocation tests such as EVH have been developed and standardized, but methods and criteria for positivity should be reassessed to ensure valid data and reproducibility.
- A sub-group of asthmatic athletes may be resistant to common asthma medications suggesting different underlying mechanisms.
- Current asthma medications are not ergogenic if used appropriately (dose, frequency).

Acknowledgements

We wish to thank Marie-Eve Boulay for her revision of the manuscript.

Financial support

None

Conflicts of interest

None

References and recommended reading:

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

* of special interest

** of outstanding interest

1. Eichenberger PA, Diener SN, Kofmehl R, Spengler CM. Effects of exercise training on airway hyperreactivity in asthma: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2013;43:1157-1170.
2. Silva D, Moreira A. The role of sports and exercise in allergic disease: Drawbacks and benefits. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11:993-1003.
- * Review on the role of exercise in the development of asthma and allergic disease, as well as benefit of exercise in asthma treatment
3. Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD, Boulet LP, et al. Asthma and the elite athlete: Summary of the international olympic committee's consensus conference, lausanne, switzerland, january 22-24, 2008. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:254-260.
4. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, et al. American academy of allergy, asthma & immunology work group report: Exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1349-1358.
5. Boulet LP, O'Byrne PM. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *N Engl J Med.* 2015;372:641-648.
- * This is a review of current knowledge about aetiology and management of asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes.
6. Bougault V, Turmel J, Boulet LP. Airway hyperresponsiveness in elite swimmers: Is it a transient phenomenon? *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:892-898.
7. Sue-Chu M, Karjalainen EM, Laitinen A, Larsson L, 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;67:417-425.
8. Helenius I, Lumme A, Haahtela T. Asthma, airway inflammation and treatment in elite athletes. *Sports Med.* 2005;35:565-574.
9. Couto M, Stang J, Horta L, Stensrud T, et al. Two distinct phenotypes of asthma in elite athletes identified by latent class analysis. *J Asthma.* 2015;52:897-904.
- ** One of the few studies looking at asthma phenotypes in the athletes' population.
10. Couto M, Moreira A. The athlete "out of breath". *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016;48:36-45.
- * This publication provides an interesting algorithm for the diagnosis of the most common respiratory conditions in the athletes.
11. Del Giacco SR, Firinu D, Bjermer L, Carlsen KH. Exercise and asthma: An overview. *Eur Clin Respir J.* 2015;2:27984.
- * This review looks at the role of exercise and environmental factors in the development asthma.
12. Rundell KW, Anderson SD, Sue-Chu M, Bougault V, et al. Air quality and temperature effects on exercise-induced bronchoconstriction. *Compr Physiol.* 2015;5:579-610.

** This document is an extensive overview of mechanisms and pathophysiology of EIB and discusses the effect of airborne pollution and chlorinated swimming pools on EIB.

13. Lomax M. Airway dysfunction in elite swimmers: Prevalence, impact, and challenges. *Open Access J Sports Med.* 2016;7:55-63.

* Suggests that a minimum of 4 years of competitive swimming while training at least 10h/week is required for inducing airway dysfunction in swimmers.

14. Gleeson M, Pyne DB. Respiratory inflammation and infections in high-performance athletes. *Immunol Cell Biol.* 2016;94:124-131.

* Review of infectious and inflammatory causes of upper respiratory illness in elite athletes.

15. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: Epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part i of the report from the joint task force of the european respiratory society (ers) and the european academy of allergy and clinical immunology (eaaci) in cooperation with ga2len. *Allergy.* 2008;63:387-403.

16. Mountjoy M, Fitch K, Boulet LP, Bougault V, et al. Prevalence and characteristics of asthma in the aquatic disciplines. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:588-594.

** This study looks at the prevalence of asthma in a large cohort of athletes and stresses the need to develop educational strategies addressing prevention and management of asthma in aquatic sports.

17. Burns J, Mason C, Mueller N, Ohlander J, et al. Asthma prevalence in olympic summer athletes and the general population: An analysis of three european countries. *Respir Med.* 2015;109:813-820.

18. Norqvist J, Eriksson L, Soderstrom L, Lindberg A, et al. Self-reported physician-diagnosed asthma among swedish adolescent, adult and former elite endurance athletes. *J Asthma.* 2015;52:1046-1053.

* Longitudinal 5-year study showing the high prevalence of asthma and respiratory symptoms in athletes and suggests undertreatment of asthma in this population.

19. Kurowski M, Jurczyk J, Kryzstofiak H, Kowalski ML. Exercise-induced respiratory symptoms and allergy in elite athletes: Allergy and asthma in polish olympic athletes (a(2) polo) project within ga(2) len initiative. *Clin Respir J.* 2016;10:231-238.

* High prevalence of exercise-induced respiratory symptoms among athletes is not reflected by asthma diagnosis.

20. Burnett DM, Vardiman JP, Deckert JA, Ward JL, et al. Perception of exercise-induced bronchoconstriction in college athletes. *Respir Care.* 2016

* Half of collegiate athletes reported exercise-induced respiratory symptoms, but only few take asthma medication, even if EIB and asthma are very common.

21. Bonini M, Gramiccioni C, Fioretti D, Ruckert B, et al. Asthma, allergy and the olympics: A 12-year survey in elite athletes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15:184-192.

* The prevalence of asthma, EIB and sensitization to airborne allergen was increase between 2000 and 2008 Olympics.

22. Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:225-235.

23. Anticevich SZ, Hughes JM, Black JL, Armour CL. Induction of human airway hyperresponsiveness by tumour necrosis factor-alpha. *Eur J Pharmacol.* 1995;284:221-225.

24. Toennesen LL, Porsbjerg C, Pedersen L, Backer V. Predictors of airway hyperresponsiveness in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47:914-920.

- * In athletes, AHR to methacholine and mannitol increased with the number of hours of weekly training and with serum TNF- α .
- 25. Kennedy MD, Davidson WJ, Wong LE, Traves SL, et al. Airway inflammation, cough and athlete quality of life in elite female cross-country skiers: A longitudinal study. *Scand J Med Sci Sports*. 2015
- * * This is one of the rare studies assessing airway inflammation and respiratory symptoms in association with physical and mental stressors.
- 26. Langdeau JB, Turcotte H, Desagne P, Jobin J, et al. Influence of sympatho-vagal balance on airway responsiveness in athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2000;83:370-375. Stang J, Stensrud T, Mowinckel P, Carlsen KH. Parasympathetic activity and bronchial hyperresponsiveness in athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2016 [Epub ahead of print].
- * This study suggests a role for increased parasympathetic activity in the development of asthma in the athletes.
- 27. Bougault V, Turmel J, St Laurent J, Bertrand M, et al. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes. *Eur Respir J*. 2009;33:740-746.
- 28. Seys SF, Hox V, Van Gerven L, Dilissen E, et al. Damage-associated molecular pattern and innate cytokine release in the airways of competitive swimmers. *Allergy*. 2015;70:187-194.
- ** Well-designed study assessing airway epithelial damage after intensive training in swimmers, indoor athletes and non-athletes.
- 29. Heffler E, Bonini M, Brussino L, Solidoro P, et al. Vitamin d deficiency and exercise- induced laryngospasm in young competitive rowers. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016:1-6.
- 30. Harkness LM, Ashton AW, Burgess JK. Asthma is not only an airway disease, but also a vascular disease. *Pharmacol Ther*. 2015;148:17-33.
- 31. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Faster rise of exhaled breath temperature in asthma: A novel marker of airway inflammation? *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:181-184.
- 32. Couto M, Santos P, Silva D, Delgado L, et al. Exhaled breath temperature in elite swimmers: The effects of a training session in adolescents with or without asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:564-570.
- * This is the first study, to our knowledge, to evaluate the effects of training on exhaled breath temperature (EBT).
- 33. Anderson SD. 'Indirect' challenges from science to clinical practice. *Eur Clin Respir J*. 2016;3:31096.
- * Excellent historical review about the development of indirect bronchoprovocation tests in clinical practice.
- 34. Couillard S, Bougault V, Turmel J, Boulet LP. Perception of bronchoconstriction following methacholine and eucapnic voluntary hyperpnea challenges in elite athletes. *Chest*. 2014;145:794-802.
- 35. Simpson AJ, Romer LM, Kippelen P. Self-reported symptoms after induced and inhibited bronchoconstriction in athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47:2005-2013.
- * This study shows that respiratory symptoms may not be suppressed despite inhibition of EIB with β_2 -agonists, stressing the need of objective measures to assess EIB.
- 36. Price OJ, Ansley L, Levai IK, Molphy J, et al. Eucapnic voluntary hyperpnea testing in asymptomatic athletes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:1178-1180.
- * This report shows that about 20% of entirely asymptomatic athletes could be considered positive for a diagnosis of EIB based on a 10% cut-off value. It suggests that upper cut-offs should possibly be considered to avoid unnecessary β_2 -agonist prescription.
- 37. Hull JH, Ansley L, Price OJ, Dickinson JW, et al. Eucapnic voluntary hyperpnea: Gold standard

- for diagnosing exercise-induced bronchoconstriction in athletes? *Sports Med.* 2016; [Epub ahead of print].
- * This review question the role of EVH as a gold standard for assessment of EIB in athletes, in relation to its wide sensitivity and specificity indices and poor repeatability in mild to moderate EIB.
 - 38. Price OJ, Ansley L, Hull JH. Diagnosing exercise-induced bronchoconstriction with eucapnic voluntary hyperpnea: Is one test enough? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:243- 249.
 - * An interesting report suggesting that in view of low reproducibility of EVH in mild EIB, more than one test may be needed.
 - 39. Price OJ, Ansley L, Bikov A, Hull JH. The role of impulse oscillometry in detecting airway dysfunction in athletes. *J Asthma.* 2016;53:62-68.
 - * This study compares the assessment of airway dysfunction by oscillometry and spirometry.
 - 40. Van der Eycken S, Schelpe A, Marijsse G, Dilissen E, et al. Feasibility to apply eucapnic voluntary hyperventilation in young elite athletes. *Respir Med.* 2016;111:91-93.
 - * This study suggest that a threshold ventilation of 70% instead of 85% could be more appropriate in adolescent athletes, for EVH testing.
 - 41. Gade E, Thomsen SF, Porsbjerg C, Backer V. The bronchial response to mannitol is attenuated by a previous methacholine test: But not vice versa. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:966-971.
 - 42. Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nichols S, et al. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res.* 2009;10:4.
 - 43. Bougault V, Blouin E, Turmel J, Boulet LP. Airway response to methacholine following eucapnic voluntary hyperpnea in athletes. *PLoS One.* 2015;10:e0121781.
 - * This study stresses the fact that response to methacholine can increase when an EVH is done shortly before and that these 2 tests, when requested, should be done on two separate days.
 - 44. Durmic T, Lazovic B, Djelic M, Lazic JS, et al. Sport-specific influences on respiratory patterns in elite athletes. *J Bras Pneumol.* 2015;41:516-522.
 - * This study shows that values for FVC, FEV1, vital capacity, and maximal voluntary ventilation were higher in water polo players compared to non-aquatic sports, suggesting that physiological adaptation of the respiratory system may be different according to the type of sport.
 - 45. Hull JH, Scadding G, Dickinson J, Greenwell J. Medical care of aquatic athlete--do not overlook the upper airway. *Curr Sports Med Rep.* 2016;15:46.
 - 46. Smoliga JM, Weiss P, Rundell KW. Exercise induced bronchoconstriction in adults: Evidence based diagnosis and management. *BMJ.* 2016;352:h6951.
 - * A practical overview of causes and management of EIB.
 - 47. Hoshino Y, Koya T, Kagamu H, Tsukioka K, et al. Effect of inhaled corticosteroids on bronchial asthma in japanese athletes. *Allergol Int.* 2015;64:145-149.
 - * An interesting observation about the fact that some asthmatic athletes do not respond adequately to inhaled corticosteroids, suggesting the involvement of non-classical mechanisms.
 - 48. Price OJ, Hull JH, Howatson G, Robson-Ansley P, et al. Vitamin d and omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in athletes with exercise-induced bronchoconstriction: A pilot study. *Expert Rev Respir Med.* 2015;9:369-378.
 - * A pilot study suggesting that Vitamin D and omega-3 PUFA supplementation does not reduce the reduction in lung function post-EVH.
 - 49. Kaliszewski P, Konczak D, Cholbinski P, Wicka M, et al. Budesonide treatment of professional athletes and anti-doping- case studies. *Acta Pol Pharm.* 2016;73:229-237.
 - * A report supporting WADA decision not to target the main budesonide metabolite using the same reporting limit as for other glucocorticosteroids.

50. Pillard F, Lavit M, Cances VL, Rami J, et al. Medical and pharmacological approach to adjust the salbutamol anti-doping policy in athletes. *Respir Res.* 2015;16:155.
 - * A report suggesting that the urine salbutamol concentration threshold could possibly be lowered to prevent β_2 -agonist abuse.
51. Koch S, Ahn JR, Koehle MS. High-dose inhaled salbutamol does not improve 10-km cycling time trial performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47:2373-2379.
 - * One of a series of publications showing that despite their effect on baseline expiratory flows, β_2 -agonists have no ergogenic effects.
52. Koch S, Karacabeyli D, Galts C, MacInnis MJ, et al. Effects of inhaled bronchodilators on lung function and cycling performance in female athletes with and without exercise-induced bronchoconstriction. *J Sci Med Sport.* 2015;18:607-612. Koch S, MacInnis MJ, Sporer BC, Rupert JL, et al. Inhaled salbutamol does not affect athletic performance in asthmatic and non-asthmatic cyclists. *Br J Sports Med.* 2015;49:51-55.
53. Jacobson GA, Fawcett JP. Beta2-agonist doping control and optical isomer challenges. *Sports Med.* 2016 [Epub ahead of print].
 - * Report suggesting that the analysis of these drugs using enantioselective assays should become routine and a urine threshold for salmeterol be determined.
54. 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.

Title: Exercise and Asthma

Authors: Andréanne Côté, MD¹
Julie Turmel, PhD²
Louis-Philippe Boulet, MD, FRCPC²

From: ¹Department of Critical Care, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada
²Department of Medicine, Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, Québec, Canada

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Louis-Philippe Boulet, MD, FRCPC, FCCP
Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec
2725, Chemin Sainte-Foy
Québec, Canada
G1V 4G5
e-mail: lpboulet@med.ulaval.ca

Published: Semin Respir Crit Care Med 2018;39:19–28.

Abstract

Transient airway narrowing can occur during or following exercise, a phenomenon called exercise induced bronchoconstriction (EIB). The main mechanism of EIB is considered to be airway dehydration, resulting from increased ventilation during exercise. In asthma, such water loss causes an increase in airway fluid osmolarity, inducing airway smooth muscle contraction following the release of mediators from airway inflammatory cells. Asthmatics frequently experience EIB, but it may also be observed in others not reporting asthma symptoms, particularly elite endurance athletes. Individuals with asthma often refrain from performing physical exercise because they fear troublesome respiratory symptoms. However, in addition to its well-known cardiovascular and metabolic benefits, physical training has been shown to be beneficial for asthmatic adults and children in improving asthma control and asthma-related quality of life. Exercise training also reduces the risk of asthma exacerbations, improves exercise capacity, and decreases frequency and severity of EIB. To minimize the risk of EIB, asthma must be well controlled, and specific pharmacological and nonpharmacological preventative measures can be taken. Counterintuitively, in high-level athletes, the development of asthma, airway hyperresponsiveness, and EIB can be promoted by intense training over many years following exposure to environmental conditions, such as cold air, pollutants, and allergens. As for nonathletes, athletes must have optimal asthma control and apply preventative measures against EIB, taking into account antidoping regulations for asthma medications. A better understanding of the impact of exercise on asthma should improve the overall care of asthmatic patients.

Keywords

- ▶ asthma
- ▶ exercise
- ▶ exercise-induced bronchoconstriction
- ▶ physical training
- ▶ athletes

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways, characterized by respiratory symptoms, variable airway obstruction, airway hyperresponsiveness (AHR), and airway inflammation. AHR is a characteristic of symptomatic asthma and is defined as a property of the airways to constrict more easily and forcefully than normal airways in response to a variety of stimuli.¹ Exercise-induced bronchoconstriction (EIB) is a manifestation of AHR and is defined as transient airway obstruction, that is, a postexercise fall in forced expiratory volume in one second (FEV₁) of at least 10% from baseline.² In patients with an underlying diagnosis of asthma, this is known as exercise-induced asthma.^{3,4}

In the general population affected by asthma, exercise is often stigmatized, many asthmatics experiencing trouble- some respiratory symptoms, such as breathlessness or chest tightness, during exercise. Unfortunately, inappropriate identification of the cause of their discomfort or nonoptimal treatment may discourage them from pursuing exercise training. Consequently, asthmatics usually show a poorer level of physical fitness compared with nonasthmatics⁵ resulting in impairment in health-related quality of life, sleep disturbances, anxiety, and difficulty in performing daily activities,^{6,7} which can further reduce asthma control and adherence to treatment.^{8,9}

Physical exercise avoidance is also observed in asthmatic children,^{10,11} resulting in worse physical fitness than children without asthma.¹¹⁻¹⁴ It has also been demonstrated that a low level of physical fitness in asthmatic children is associated with poorer asthma control.^{11,12,15} This could be explained by the children and their family misunderstanding that asthma limits their physical capacity.¹⁶

Most asthmatic individuals with a well-controlled disease can live a normal and active life. Indeed, the ability to perform the exercise, in asthmatic individuals, has been shown to be more often related to physical activity habits and psychological factors than to airway obstruction or responsiveness.^{5,17} Not only can regular exercise help maintain good health, but it has also been shown to improve asthma control.¹⁸ EIB symptoms are likely to occur more frequently when asthma is not optimally controlled, or following exposure to sensitizing agents or a respiratory infection. Thus, pharmacological and nonpharmacological measures should be taken to prevent EIB.

Many athletes have asthma and, with good control of their disease, can compete and perform at high levels. In contrast to the heart structure and function, which can be altered by exercise training, the lungs and the respiratory system do not show significant changes with regular physical training, except airway remodeling, observed in some athletes.¹⁹⁻²¹

However, as for the cardiovascular system, regular exercise training exerts beneficial effects on the respiratory system. In this regard, current guidelines for asthma management and prevention suggest including exercise and weight control for an optimal management of asthma.¹ Hence, there is a need to educate asthmatic patients and their entourage about the benefits of exercise.

Epidemiology of Exercise-Induced Bronchoconstriction

The prevalence of asthma in the general population of adults is approximately 7% and between 70 and 90% of them experience EIB.²²⁻²⁶ EIB can also occur in individuals (10– 20%) without any other clinical features of asthma.^{27,28} EIB is observed in 40 to 90% of asthmatic children, unfortunately resulting too often in exercise avoidance.²⁸⁻³⁰ Although EIB is more common in children with more severe asthma, the magnitude of the response to exercise is not necessarily related to the clinical severity of asthma.³¹

Compared with nonathletes, high-level athletes show an increased prevalence of respiratory ailments, such as asthma, EIB, allergic or nonallergic rhinitis, chronic cough, exercise- induced laryngeal obstruction, and recurrent respiratory infections.³ Asthma has been reported to affect up to 25% of summer sports athletes and up to 50% of winter sports athletes.³²⁻³⁵ The prevalence of AHR is even higher, ranging from 30 to 70% with the highest percentage of swimmers and winter sports athletes.^{27,36-38} EIB is also highly prevalent in endurance athletes, reaching 55% in winter sports' athletes.^{33,39} Asthma and AHR are the most prevalent conditions affecting athletes participating in the Olympic Games.⁴⁰

Physiopathology

Mechanisms of Exercise-Induced Bronchoconstriction Although the exact mechanism of EIB is not entirely understood, dehydration of the airways, associated with an increase in airway fluid osmolarity resulting from exercise-induced hyperpnea, is thought to trigger airways smooth muscle contraction and airway edema. This occurs following the release of inflammatory and bronchoconstrictor mediators from inflammatory cells.⁴¹⁻⁴³ These mediators, include histamine, tryptase, cysteinyl leukotrienes (CysLTs), and prostaglandins (PG), which are released into the airways by activated inflammatory cells, such as eosinophils and mast cells.^{41,44-46} As opposed to allergen exposure in sensitized subjects, EIB does not induce significant airway inflammation, nor increases airway responsiveness in asthmatic subjects.⁴⁷

The degree of airways inflammation seems to be an important factor in the susceptibility to EIB, with higher degrees of airway eosinophilia, associated with more marked EIB.⁴⁸ Patients with EIB usually show airway epithelial damage, airways infiltration by mast cells and eosinophils, and increased production of inflammatory mediators.⁴⁹ Although the precise mechanism by which hyperosmolarity leads to activation of leukocytes is to be clarified, it is known to initiate the release of bronchoconstrictor mediators (e.g., CysLTs and PGD₂), resulting in bronchoconstriction.^{41,44} In patients with EIB, damage to the airway epithelium results in decreased PGE₂ synthesis, leading to an increased ratio of CysLTs to PGE₂ which also promotes bronchoconstriction.^{41,50,51} There is also a reduction in the production of other protective mediators, such as lipoxin A₄, in the airways in patients with EIB.^{49,52}

Neural influences are also possibly involved in EIB.^{43,53} Parasympathetic pathways innervate the airway smooth muscle and can induce bronchoconstriction,⁵⁴ while sympathetic influences can promote bronchodilation, both playing a primary role in regulating airway caliber. Neural dysregulation may contribute to the pathogenesis of AHR.^{55,56} The airway inflammation observed in asthma might also

alter both the contractile properties and the autonomic regulation of the airway smooth muscle.⁵⁷ Indeed, parasympathetic airway tone appears to be increased in asthmatic compared with healthy individuals⁵⁸ and, although not understood, may play a modulatory role in EIB in athletes⁵⁹⁻⁶¹ and children.⁶²⁻⁶⁴

Mechanisms of Exercise-Induced Bronchoconstriction Development in Elite Endurance Athletes

Endurance athletes, particularly swimmers and cross-country skiers, have an increased prevalence of asthma, AHR, and EIB. The development of this form of occupational asthma has been linked to the high minute ventilation generated by athletes during their long hours of training, to intense and prolonged exposure to various types of airway irritants and, in sensitized athletes, to allergens.^{36-38,65,66} Indeed, it has been well recognized that elite athletes can generate minute ventilation as high as 200 L/min. Coupled with a change from mainly nasal to mouth breathing, this pattern of breathing results inevitably in thermal and osmotic stress.⁴³

Breathing large volumes of unconditioned air is associated with dehydration of the airways, the primary mechanism of EIB. Also, it results in some degree of airways cooling, promoting vasoconstriction of the bronchial circulation, followed by reactive hyperemia, when ventilation returns to normal. Such temperature change may cause vascular engorgement and edema in the bronchial mucosa, promoting narrowing of the airways.⁶⁷ As the bronchi are not as effective as the nose to rewarm and humidify the unconditioned air, dehydration of the airways occurs, and the airways surface liquid osmolarity increases.^{33,68-72}

Epithelial damage is also believed to contribute to the development of EIB in athletes. However, the exact mechanism resulting in the disruption of the epithelium is unknown. One of the hypothesis is that an alteration of the epithelial barrier occurs.⁴³ Another possible mechanism is mechanical stress to the airways caused by marked ventilatory efforts and dehydration.^{73,74} Exercise-induced epithelial damage, increased airway permeability, and plasma exudation promotes the passage of the inhaled

substances across the airway epithelium, increasing interactions of inhaled substances with immune and inflammatory cells.⁴³ In elite swimmers and cross-country skiers, AHR has been associated with marked airway remodeling, including collagen and proteoglycans deposition underneath the basement membrane.^{19,20} Curiously, AHR in athletes is often related to minimal (mostly neutrophilic) or no airway inflammation.⁷⁵ Furthermore, airway responsiveness may normalize or markedly improve after cessation of training and competition, sometimes after only a few weeks of rest.^{76,77}

Previous and recent studies have suggested neural involvement in EIB in athletes. Langdeau et al⁶⁰ proposed that cholinergic tone, assessed by heart rate variability, had only a modulatory role on AHR in athletes. More recently, Stang et al⁵⁹ observed that in elite cross-country Norwegian skiers and swimmers with and without asthma, the cardiac vagal index was associated with AHR, particularly in elite swimmers, supporting the hypothesis that increased parasympathetic tone is related to increased airway responsiveness.

There is obviously a link between allergies and asthma in athletes. The high prevalence (49–73%) of atopy in athletes has been recognized for several years.^{32,38} Training-induced high minute ventilation in environments rich in allergens, in addition to the above-described alterations in airway permeability, can favor allergen sensitization.⁷⁸ Recently, the possibility of a link between intense training and increased Th2-response, the immune pathway involved in allergen sensitization and response, has been suggested.³²

Effects of Exercise Training

Benefit of Regular Exercise on Asthma

Regular aerobic exercise is a major component of a healthy lifestyle. In keeping with animal models showing improvements of airway responsiveness and inflammation with exercise,^{79–82} we now have increasingly convincing data that regular exercise is beneficial for individuals who have asthma (Fig.

1). Indeed, despite some negative or inconclusive reports,⁸³⁻⁸⁵ other studies suggest that regular exercise results in a decrease in asthma symptoms, a reduction in airway responsiveness, a reduced risk of asthma exacerbations, improved exercise capacity and quality of life, and improved pulmonary function.^{86,87}

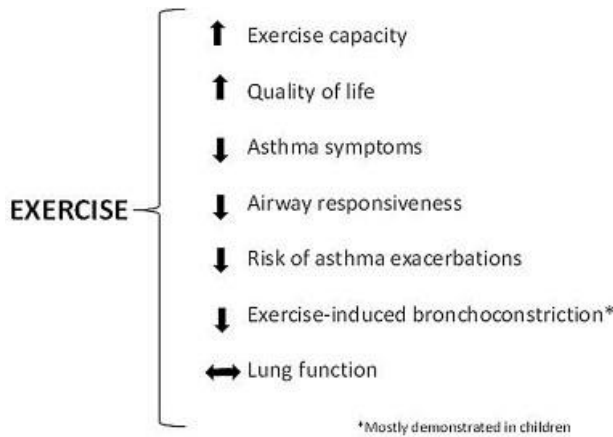


Fig. 1 Effects of regular exercise on asthma in the general population.

It is not easy to compare the results from different training programs' studies, due to the variety of exercises and interventions, including their duration, frequency, and the various instruments used to assess outcomes, such as quality of life, asthma symptoms, or asthma control. However, published trials^{88,89} and reviews^{84,86,87,90} have suggested that physical activity improves the overall burden of asthma without alteration in control of the disease (although this benefit was seen in some studies), but additional studies are needed to further explore the impact of physical training on asthma outcomes.

Asthma Symptoms

The most commonly used parameter for evaluating changes in asthma symptoms is the number of symptom-free days per month, which is significantly higher in asthmatics who participated in exercise training programs than in asthmatics who did not.^{86,87}

Lung Function

Currently, there is no consensus on the effects of exercise on lung function. In a meta-analysis, Eichenberger et al⁸⁷ reported that baseline FEV₁ is improved following exercise training, but there was no significant difference in peak expiratory flow (PEF) between exercise and control groups. In contrast, Chandratilleke et al⁹⁰ and Carson et al⁸⁶ reported that exercise training did not change lung function (PEF, FEV₁, or forced vital capacity [FVC]) in asthmatic adults.

In asthmatic children, Wanrooij et al⁹¹ reported, in a systematic review, that exercise training had no positive effects on lung function parameters (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, functional residual capacity, gas volume, total lung capacity, and maximum expiratory flow rate at 50% of the vital capacity) except for PEF, which was slightly increased.

In contrast, in some athletes, especially swimmers, expiratory flows are increased compared with nonathletes. Indeed, these athletes, even with asthma or EIB, have FEV₁ that can reach over 120% of the predicted values,³⁸ suggesting that exercise training at a high level performed during several years can modulate lung function. In swimmers, it can be hypothesized that the respiratory pattern during swimming, that is, repeated apnea, could be an explanation of these supranormal values, but the underlying mechanisms of such change are still unknown.

Airway Responsiveness and Exercise-Induced Bronchoconstriction

Airway responsiveness to an inhaled bronchoconstrictor and EIB (as measured by the percentage fall in FEV₁ post exercise) are improved after regular exercise training compared with controls.⁸⁷ This decrease in airway responsiveness may be explained by an improvement in systemic⁹² and airway inflammation, as assessed by induced sputum, exhaled nitric oxide and exhaled breath condensate, in patients who participated in training programs.⁹²⁻⁹⁴ Indeed, in a study in asthmatic children, the exercise group reduced their inhaled corticosteroids needs, probably as a result of a decrease in airway responsiveness.⁹⁵

In children, it has been further demonstrated that EIB improves with exercise training, mostly in those with more frequent or more severe EIB,⁹¹ suggesting that asthmatic children can have less EIB with physical training, provided that training is combined with optimal treatment.

Exercise Capacity

All data confirm the positive effects of exercise programs on improving exercise capacity in asthmatic patients. Indeed, after an exercise training program in asthmatic adults, maximal oxygen uptake (VO_{2max}), maximal work capacity (W_{max}), exercise endurance, and maximal voluntary ventilation all increased.^{86,87,90}

As for adults, exercise capacity is increased in asthmatic children following exercise training program. Interestingly, Wanrooij et al⁹¹ highlighted the fact that intensity, frequency, and duration of training are important parameters to consider, to improve VO_{2max} . The optimal program should ideally be of 120 min/wk, divided into at least two to three sessions and for at least 3 months were recommended, with a personalized exercise intensity at 80% of maximal heart rate or the ventilatory threshold.⁹⁶

Improvement in exercise capacity can be partly explained by reduced airway responsiveness, as studies showed lower exercise-induced respiratory discomfort, demonstrated by a reduction in exercise-induced dyspnea.^{95,97} However, the optimal volume and intensity of training to obtain the greatest benefit for all asthma parameters still need to be determined.

Quality of Life

Evidence supports that aerobic training can help in managing anxiety and depression symptoms in many chronic diseases,^{98,99} but fewer data are available for asthma.

Regardless of the scale or questionnaire used, quality of life improves in patients participating in exercise training.^{86,87} This improvement seems to be related to a higher number of days without asthma symptoms, also reflected by a reduction in asthma medication intake in many studies.^{95,97,100,101}

Asthmatic children have a lower health-related quality of life than healthy children,^{102,103} but little data are available regarding the quality of life and asthma control following an exercise training program in this population. However, Wanrooij et al⁹¹ has reported that exercise training improves the quality of life and asthma control, by reducing the number of asthma exacerbations and days with wheezing after exercise.

Physical training seems to be well tolerated by asthmatics, and no study has reported a worsening of asthma or adverse effects.⁸⁶ Thus, there is no reason for individuals with stable, controlled asthma not to perform physical training. Improvement of physical condition can attenuate patients' fears of asthma exacerbations during exercise.⁸⁸

How can Exercise Training Help Reduce Exercise- Induced Bronchoconstriction?

With an improved cardiorespiratory condition, individuals will need lower minute ventilation during exercise for a given workload.¹⁰⁴ As EIB is triggered by hyperpnea and inhalation of dry air; we can hypothesize that these stimuli are less intense with lower minute ventilation. Studies have shown that airway inflammation and oxidative stress are also reduced following exercise training,^{92,93,105-107} therefore possibly contributing to the reduced airway responses.

Diagnosis of Asthma and Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes Physicians should be aware of the increased risk of asthma in athletes practicing endurance and aquatic sports. Thus, asthma symptoms should be evaluated and tests to identify asthma should be performed early in a sports career. Proper investigation of athletes with suspected asthma should be done to confirm the diagnosis and/or identify other confounding conditions such as exercise-induced laryngeal obstruction (EILO). This may help to avoid misdiagnosis and improper treatment, which could result in a potentially detrimental impact on performance and global health of athletes.¹⁰⁸ It has been reported that nearly 80% of family physicians and 50% of respirologists begin empiric treatment with β_2 -agonists based solely on reported symptoms.¹⁰⁹ However, it was recently observed that one-third

of individuals with a physician's diagnosis of asthma have no evidence of this disease.¹¹⁰ It was also previously documented that in athletes, under- as well as overdiagnosis of asthma seems common.¹¹¹

In athletes, exercise-related respiratory symptoms alone are not reliable for a diagnosis of asthma or EIB, and they do not correlate well with lung function or airway responsiveness.^{3,112,113} Indeed, the International Olympic Committee (IOC) and the World Anti-Doping Agency (WADA) recommend having both symptoms and a positive test to confirm a diagnosis of asthma or EIB. When expiratory flows are normal or supranormal, or if there is no bronchodilator reversibility, bronchoprovocation tests are needed to confirm asthma or EIB.^{3,4} Although there is a relatively good correlation between indirect bronchoprovocation tests such as eucapnia voluntary hyperpnea, exercise, or mannitol challenges, and direct tests, such as methacholine challenge, athletes may have a positive response to one type of test but not to the other.^{4,114} Thus, using a combination of those tests is often needed to obtain an adequate diagnosis.^{4,115} Moreover, if symptoms suggest asthma or EIB, bronchoprovocation tests should preferably be performed during a training period as they can normalize quickly when athletes are not training intensely, or when they are outside competition periods.^{4,76,77}

Complementary tests, such as indirect assessment of airway inflammation from induced sputum or fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measures, allergyskinpricktests, and chest radiograph can also be performed to adjust treatment and assess comorbidities. However, there are few data on airway inflammatory markers in athletes, and the clinical relevance of those is not well established. As many athletes with asthma or EIB have a high incidence of comorbidities, such as EILO and associated conditions, such as rhinitis,^{3,116} it is mandatory to identify those last. Most of the above recommendations are also relevant for nonathletes.

Prevention of Exercise-Induced Bronchoconstriction Minimizing or avoiding EIB is essential to benefit from physical training. This can usually be achieved by controlling asthma with pharmacological interventions, as well as non-pharmacological preventative measures (Fig. 2). However, it is preferable not to exercise in periods of asthma exacerbations or during a respiratory tract infection, as airways may be more responsive.^{117,118}

Pharmacologic Interventions

Daily use of inhaled corticosteroids (ICS) and/or occasional use of a fast-acting bronchodilator before exercise can avoid or minimize EIB.^{1,4,48,119,120} Medications inhibiting EIB, such as fast-acting β_2 -agonists may be used 10 to 15 minutes before exercise.⁴ There is, however, a tolerance to the bronchoprotective effects of inhaled β_2 -agonists with regular use, mostly due to a decrease in the number of β_2 receptors.¹²¹ Short-acting inhaled β_2 -agonists should, therefore, be used infrequently, that is, less than three times a week including prevention therapy of EIB.^{1,122} Inhaled β_2 -agonists need can be reduced by taking regular anti-inflammatory agents, such as ICS, which can also contribute to reducing airway response to exercise over time.¹²⁰ Indeed, the aim of asthma therapy is to maintain good asthma control, and ICS are the mainstay of asthma treatment, decreasing airway inflammation and airway responsiveness.¹²³ Failure to achieve control with a low dose of ICS may suggest considering using an association of an ICS and a long-acting β_2 -agonist, or a leukotriene-receptor antagonist, which can also help reduce EIB.¹²⁴⁻¹²⁶ Adherence to treatment, management of comorbidities, inhaler technique, and relevant exposures should, however, have been checked. It should be emphasized that for asthma, long-acting bronchodilators should never be used without an ICS, both for maintenance therapy or simply prevention of EIB.¹

Nonpharmacological Interventions

Education is a key component of asthma management. It should focus on the importance of recognizing asthma symptoms, controlling the environment (e.g., avoiding allergen exposure), having good inhaler technique, discussing an asthma action plan for the management of exacerbations and planning regular follow-ups.

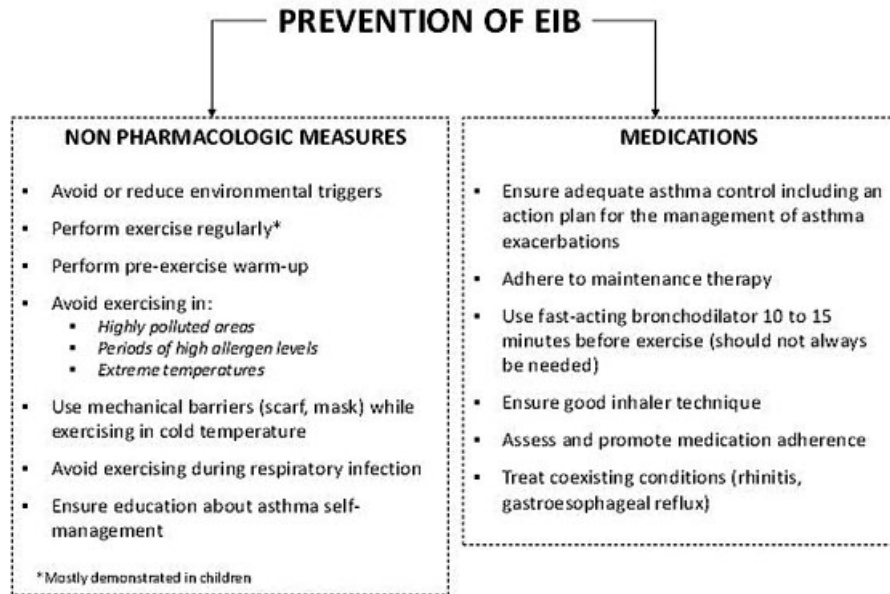


Fig. 2 Measures to prevent exercise-induced bronchoconstriction.

Additional measures specific to exercise could be applied to prevent EIB. Preexercise warm-up induces a refractory period during which airways react less to exercise-induced airway dehydration. About half of people who experience a bronchospasm or perform an initial warm-up have a refractory period that can last from 1 to 4 hours, generally 2 hours.¹¹⁹ The underlying mechanism of the refractory period is not well known, but it is probably due to the release of catecholamines and some prostaglandins, and to a reduction of mast cells' mediator's release, inducing tachyphylaxis of smooth muscle to bronchoconstriction.^{119,127} According to the review of Stickland et al,¹²⁸ high-intensity intervals, as well as high, low or variable intensity continuous warm-up results in attenuation of EIB by approximately 10% compared with no previous warm-up. However, continuous high, low, or variable intensity warm-up does not seem as effective in reducing EIB compared with high-intensity interval.¹²⁸ Nonetheless, 10% of attenuation in EIB is considered a clinically significant bronchoprotection.^{112,129,130}

Extreme environmental conditions, such as freezing, hot or humid temperatures should be avoided. As an example, exercising outside at a temperature less than 20°C, taking into account the wind factor, is not recommended.⁴ It is also preferable to avoid sudden changes in temperature. When practicing

outdoor sports during winter, it is best to do a cool down outside at the same temperature as the exercise; the sudden warming of the inspired air causing rapid rewarming of the bronchi, potentially leading to airway edema, and bronchoconstriction.⁶⁷ Although is not often well tolerated, wearing a mask or scarf that covers the nose and mouth can help to rewarm and humidify the inspired air.¹³¹ Whenever it is possible, it is also recommended to avoid exercise in a polluted environment, such as being close to heavy car traffic with high particulate matter and ozone levels or when allergen index is high, as such exposure can transiently increase airway responsiveness and inflammation in sensitized subjects.^{132,133}

Prevention of Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes

Overall, the management of asthma/EIB in athletes should be similar to nonathletes, although some specific aspects of treatment and antidoping regulations have to be considered.^{4,65,134,135} It is important to note that current asthma medications are not ergogenic if used at appropriate dose and frequency.^{4,136}

Athletes with frequent EIB should take regular ICS to help decrease airway responsiveness over time. In subjects with asthma and airway inflammation, the benefit of ICS in reducing the severity of EIB is well established.^{123,137} However, few data are available in athletes with EIB. One study suggested no beneficial effect of daily ICS treatment on respiratory symptoms or AHR to methacholine.¹³⁸ In another retrospective study, ICS treatment in athletes, was effective to improve control of asthma symptoms, increase pulmonary function parameters and reduce FeNO values.

However, 15% of athletes only showed a minimal response to ICS.¹³⁹ Heterogeneity of asthma phenotypes in the athlete population^{132,140–142} probably explains why not all asthmatic athletes respond to ICS. Indeed, many athletes have little or no evidence of eosinophilic airway inflammation,^{76,143,144} and therefore may not benefit as much from ICS as other individuals with eosinophilic asthma. Furthermore, respiratory symptoms in athletes may not only be related to airway inflammation, but also to the effect of mechanical stress and the large quantity of inhaled pollutants and allergens during

exercise. The presence of comorbidities is common in athletes and may be contributors to respiratory symptoms or mimic EIB symptoms.^{1,145}

Needed Research and the Future

As evidence is limited about the effects of exercise training on EIB, further studies are necessary to assess its effects on airway responses. As reported by Carson et al,⁸⁶ no study has looked at the effects of physical training over a more than 6- month period. The long-term effects of various exercise programs should, therefore, be studied in different populations of asthmatic subjects. Asthma in the athlete behaves as a different entity compared with the general population. This may be because the underlying mechanism of development and pathophysiology of asthma/AHR are somewhat different, at least partly. The mechanisms of change in lung function in swimmers and the clinical relevance of the intense airway remodeling observed in those last, in addition to winter sports' athletes should be explored. More research should be done on how to protect athletes' airways from those changes early in their career and on the mechanisms of normalization of AHR after training cessation.

Endotyping airway inflammation in the athlete population will probably help target better preventative and therapeutic measures in this population. More research is also required on the effects of combined environmental factors and exercise on long-term airway responses and on how to reduce the risk of developing asthma and AHR in athletes, as well as in determining the effect of asthma medications in high-level athletes. Furthermore, many aspects of the care of athletes with asthma could be improved with appropriate education of athletes and coaches about asthma and allergies, and this should also be studied.

In conclusion, regular exercise is beneficial to asthmatic subjects and should be suggested for all those suffering from this condition, while ensuring adequate asthma control and promoting preventative measures. Education about the positive effects of exercise in asthmatic patients and their entourage, especially for asthmatic children, should be offered broadly. As high-level athletes seem at higher risk of developing asthma, more research should be conducted on how athletes' airways can

be better protected. For now, current preventative measures, early diagnosis and adjusted treatment should be offered to minimize the effects of asthma/EIB on athletes' performances.

References

- 1 Reddel HK, Bateman ED, Becker A, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J* 2015; 46(03):622–639
- 2 Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(01): 309–329
- 3 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. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(02):254–260, 260.e1– 260.e7
- 4 Boulet LP, O'Byrne PM. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *N Engl J Med* 2015;372(07):641–648
- 5 Clark CJ, Cochrane LM. Assessment of work performance in asthma for determination of cardiorespiratory fitness and training capacity. *Thorax* 1988;43(10):745–749
- 6 Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW, et al. Psychological factors and asthma quality of life: a population based study. *Thorax* 2004; 59(11):930–935
- 7 Kullowatz A, Kannies F, Dahme B, Magnussen H, Ritz T. Association of depression and anxiety with health care use and quality of life in asthma patients. *Respir Med* 2007;101(03):638–644
- 8 Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, Cartier A, Ditto B, Labrecque M. What is worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both? *Chest* 2006;130(04): 1039–1047
- 9 Cluley S, Cochrane GM. Psychological disorder in asthma is associated with poor control and poor adherence to inhaled steroids. *Respir Med* 2001;95(01):37–39
- 10 Ram FSF, Robinson SM, Black PN, Picot J. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4(04):CD001116
- 11 van Veldhoven NH, Vermeer A, Bogaard JM, et al. Children with asthma and physical exercise: effects of an exercise programme. *Clin Rehabil* 2001;15(04):360–370
- 12 Lucas SR, Platts-Mills TA. Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(05):928–934
- 13 Kitsantas A, Zimmerman BJ. Self-efficacy, activity participation, and physical fitness of asthmatic and nonasthmatic adolescent girls. *J Asthma* 2000;37(02):163–174
- 14 Villa F, Castro AP, Pastorino AC, et al. Aerobic capacity and skeletal muscle function in children with asthma. *Arch Dis Child* 2011;96(06):554–559
- 15 Rasmussen F, Lambrechtsen J, Siersted HC, Hansen HS, Hansen NC. Low physical fitness in childhood is associated with the development of asthma in young adulthood: the Odense school-child study. *Eur Respir J* 2000;16(05):866–870
- 16 Williams B, Powell A, Hoskins G, Neville R. Exploring and explaining low participation in physical activity among children and young people with asthma: a review. *BMC Fam Pract* 2008;9:40
- 17 Garfinkel SK, Kesten S, Chapman KR, Rebuck AS. Physiologic and nonphysiologic determinants of aerobic fitness in mild to moderate asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(4 Pt 1):741–745

- 18 Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine-evidence for pre- scribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* 2015;25(Suppl 3):1–72
- 19 Bougault V, Loubaki L, Joubert P, et al. Airway remodeling and inflammation in competitive swimmers training in indoor chlorinated swimming pools. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(02):351–358, 358.e1
- 20 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;161(06): 2086–2091
- 21 Sue-Chu M, Karjalainen EM, Altraja A, et al. Lymphoid aggregates in endobronchial biopsies from young elite cross-country skiers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(02):597–601
- 22 Centers for Disease Control and Prevention. Current Asthma Pre- valence Percent by Age, Sex, and Race/Ethnicity, United States, 2015. Accessed December 16, 2016
- 23 Storms WW. Review of exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(09):1464–1470
- 24 Van Schoor J, Joos GF, Pauwels RA. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and impli- cations for clinical research. *Eur Respir J* 2000;16(03):514–533
- 25 McFadden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994;330(19):1362–1367
- 26 Anderson SD, Silverman M, König P, Godfrey S. Exercise-induced asthma. *Br J Dis Chest* 1975;69(01):1–39
- 27 Weiler JM, Bonini S, Coifman R, et al; Ad Hoc Committee of Sports Medicine Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(06):1349–1358
- 28 Gotshall RW. Exercise-induced bronchoconstriction. *Drugs* 2002;62(12):1725–1739
- 29 Grzelewski T, Stelmach I. Exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children: a comparative systematic review of the available treatment options. *Drugs* 2009;69(12):1533–1553
- 30 Price JF. Choices of therapy for exercise-induced asthma in children. *Allergy* 2001;56(Suppl 66):12–17
- 31 Cabral ALB, Conceição GM, Fonseca-Guedes CHF, Martins MA. Exercise-induced bronchospasm in children: effects of asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(06):1819–1823
- 32 Bonini M, Gramiccioni C, Fioretti D, et al; AIDA and the Italian Unit of the GA2LEN Olympic Study. Asthma, allergy and the Olympics: a 12-year survey in elite athletes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15(02):184–192
- 33 Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, et al; European Respiratory Society; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy

- of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy* 2008; 63(04):387–403
- 34 Fitch KD. An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. *Br J Sports Med* 2012;46(06):413–416
 - 35 Helenius IJ, Tikkanen HO, Sarna S, Haahtela T. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: atopy and sport event as risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(05): 646–652
 - 36 Langdeau JB, Turcotte H, Bowie DM, Jobin J, Desgagné P, Boulet LP. Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(05):1479–1484
 - 37 Sue-Chu M. Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure. *Br J Sports Med* 2012;46(06):397–401
 - 38 Turmel J, Poirier P, Bougault V, Blouin E, Belzile M, Boulet LP. Cardiorespiratory screening in elite endurance sports athletes: the Quebec study. *Phys Sportsmed* 2012;40(03):55–65
 - 39 Larsson K, Ohlsén P, Larsson L, Malmberg P, Rydström PO, Ulriksen H. High prevalence of asthma in cross country skiers. *BMJ* 1993;307(6915):1326–1329
 - 40 McKenzie DC, Fitch KD. The asthmatic athlete: inhaled Beta-2 agonists, sport performance, and doping. *Clin J Sport Med* 2011; 21(01):46–50
 - 41 Hallstrand TS, Moody MW, Wurfel MM, Schwartz LB, Henderson WR Jr, Aitken ML. Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(06): 679–686
 - 42 Anderson SD, Kippelen P. Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5(02):116–122
 - 43 Kippelen P, Anderson SD. Pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33 (03):299–312, vii
 - 44 Mickleborough TD, Lindley MR, Ray S. Dietary salt, airway inflammation, and diffusion capacity in exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(06):904–914
 - 45 Hallstrand TS, Moody MW, Aitken ML, Henderson WR Jr. Airway immunopathology of asthma with exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(03):586–593
 - 46 Crimi E, Balbo A, Milanese M, Miadonna A, Rossi GA, Brusasco V. Airway inflammation and occurrence of delayed bronchoconstriction in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(02):507–512
 - 47 Gauvreau GM, Ronnen GM, Watson RM, O’Byrne PM. Exercise-induced bronchoconstriction does not cause eosinophilic airway inflammation or airway hyperresponsiveness in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1): 1302–1307
 - 48 Duong M, Subbarao P, Adelroth E, et al. Sputum eosinophils and the response of exercise-induced bronchoconstriction to corticosteroid in asthma. *Chest* 2008;133(02):404–411
 - 49 Hallstrand TS, Altemeier WA, Aitken ML, Henderson WR Jr. Role of cells and mediators in exercise-induced bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33(03):313–328, vii
 - 50 Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA, Henderson WR Jr. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1, Suppl):S18–S34, discussion S34–S36

- 51 Hartert TV, Dworski RT, Mellen BG, Oates JA, Murray JJ, Sheller JR. Prostaglandin E(2) decreases allergen-stimulated release of prostaglandin D(2) in airways of subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):637–640
- 52 Tahan F, Saraymen R, Gumus H. The role of lipoxin A4 in exercise- induced bronchoconstriction in asthma. *J Asthma* 2008;45(02): 161–164
- 53 Finnerty JP, Holgate ST. The contribution of histamine release and vagal reflexes, alone and in combination, to exercise- induced asthma. *Eur Respir J* 1993;6(08):1132–1137
- 54 Jordan D. Central nervous pathways and control of the airways. *Respir Physiol* 2001;125(1-2):67–81
- 55 Canning BJ, Fischer A. Neural regulation of airway smooth muscle tone. *Respir Physiol* 2001;125(1-2):113–127
- 56 Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(06):1289–1314
- 57 Crimi E, Milanese M, Pingfang S, Brusasco V. Allergic inflammation and airway smooth muscle function. *Sci Total Environ* 2001; 270(1-3):57–61
- 58 Molfino NA, Slutsky AS, Julià-Serdà G, et al. Assessment of airway tone in asthma. Comparison between double lung transplant patients and healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(05): 1238–1243
- 59 Stang J, Stensrud T, Mowinckel P, Carlsen KH. Parasympathetic Activity and Bronchial Hyperresponsiveness in Athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2016;48(11):2100–2107
- 60 Langdeau JB, Turcotte H, Desagné P, Jobin J, Boulet LP. Influence of sympatho-vagal balance on airway responsiveness in athletes. *Eur J Appl Physiol* 2000;83(4-5):370–375
- 61 Knöpfli BH, Bar-Or O. Vagal activity and airway response to ipratropium bromide before and after exercise in ambient and cold conditions in healthy cross-country runners. *Clin J Sport Med* 1999;9(03):170–176
- 62 Knöpfli BH, Bar-Or O, Araújo CGS. Effect of ipratropium bromide on EIB in children depends on vagal activity. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(03):354–359
- 63 Freed AN. Models and mechanisms of exercise-induced asthma. *Eur Respir J* 1995;8(10):1770–1785
- 64 Zeitoun M, Wilk B, Matsuzaka A, Knöpfli BH, Wilson BA, Bar-Or O. Facial cooling enhances exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(05): 767–771
- 65 Mountjoy M, Fitch K, Boulet LP, Bougault V, van Mechelen W, Verhagen E. Prevalence and characteristics of asthma in the aquatic disciplines. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(03):588–594
- 66 Rundell KW, Anderson SD, Sue-Chu M, Bougault V, Boulet LP. Air quality and temperature effects on exercise-induced broncho- constriction. *Compr Physiol* 2015;5(02):579–610
- 67 McFadden ER Jr. Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet* 1990;335(8694):880–883
- 68 Anderson SD, Schoeffel RE, Follet R, Perry CP, Daviskas E, Kendall M. Sensitivity to heat and water loss at rest and during exercise in asthmatic patients. *Eur J Respir Dis* 1982;63(05):459–471
- 69 Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is... *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(03):453–459

- 70 Spooner CH, Spooner GR, Rowe BH. Mast-cell stabilising agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(04):CD002307
- 71 Kippelen P, Larsson J, Anderson SD, et al. Acute effects of beclomethasone on hyperpnea-induced bronchoconstriction. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(02):273–280
- 72 Pflieger A, Eber E, Weinhandl E, Zach MS. Effects of nedocromil and salbutamol on airway reactivity in children with asthma. *Eur Respir J* 2002;20(03):624–629
- 73 Carlsen KH. Sports in extreme conditions: the impact of exercise in cold temperatures on asthma and bronchial hyper-responsiveness in athletes. *Br J Sports Med* 2012;46(11):796–799
- 74 Tsushima K, Yasuo M, Tanabe T, Yoshikawa S, Yamazaki Y, Kubo K. Airway inflammation in employees involved in cultivating Japanese mushrooms (bunashimeji). *Respirology* 2008;13(04): 546–552
- 75 Helenius I, Lumme A, Haahtela T. Asthma, airway inflammation and treatment in elite athletes. *Sports Med* 2005;35(07): 565–574
- 76 Helenius I, Ryttilä P, Sarna S, et al. Effect of continuing or finishing high-level sports on airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and asthma: a 5-year prospective follow-up study of 42 highly trained swimmers. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109 (06):962–968
- 77 Bougault V, Turmel J, Boulet LP. Airway hyperresponsiveness in elite swimmers: is it a transient phenomenon? *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(04):892–898
- 78 Haahtela T, Malmberg P, Moreira A. Mechanisms of asthma in Olympic athletes—practical implications. *Allergy* 2008;63(06): 685–694
- 79 Hewitt M, Estell K, Davis IC, Schwiebert LM. Repeated bouts of moderate-intensity aerobic exercise reduce airway reactivity in a murine asthma model. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;42(02): 243–249
- 80 Silva RA, Vieira RP, Duarte AC, et al. Aerobic training reverses airway inflammation and remodelling in an asthma murine model. *Eur Respir J* 2010;35(05):994–1002
- 81 Vieira RP, Claudino RC, Duarte AC, et al. Aerobic exercise decreases chronic allergic lung inflammation and airway remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(09):871–877
- 82 Vieira RP, de Andrade VF, Duarte AC, et al. Aerobic conditioning and allergic pulmonary inflammation in mice. II. Effects on lung vascular and parenchymal inflammation and remodeling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;295(04):L670–L679
- 83 Chen Y, Dales R, Krewski D. Leisure-time energy expenditure in asthmatics and non-asthmatics. *Respir Med* 2001;95(01):13–18
- 84 Eijkemans M, Mommers M, de Vries SI, et al. Asthmatic symptoms, physical activity, and overweight in young children: a cohort study. *Pediatrics* 2008;121(03):e666–e672
- 85 Corbo GM, Forastiere F, De Sario M, et al; Sidria-2 Collaborative Group. Wheeze and asthma in children: associations with body mass index, sports, television viewing, and diet. *Epidemiology* 2008;19(05):747–7
- 86 Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(09):CD001116
- 87 Eichenberger PA, Diener SN, Kofmehl R, Spengler CM. Effects of exercise training on airway hyperreactivity in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2013;43(11):

1157–1170

- 88 Mendes FA, Gonçalves RC, Nunes MP, et al. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. *Chest* 2010;138(02): 331–337
- 89 Turner S, Eastwood P, Cook A, Jenkins S. Improvements in symptoms and quality of life following exercise training in older adults with moderate/severe persistent asthma. *Respiration* 2011;81(04):302–310
- 90 Chandratilleke MG, Carson KV, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(05):CD001116
- 91 Wanrooij VH, Willeboordse M, Dompeling E, van de Kant KD. Exercise training in children with asthma: a systematic review. *Br J Sports Med* 2014;48(13):1024–1031
- 92 Moreira A, Delgado L, Haahtela T, et al. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J* 2008;32(06):1570–1575
- 93 Mendes FA, Almeida FM, Cukier A, et al. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(02):197–203
- 94 Bonsignore MR, La Grutta S, Cibella F, et al. Effects of exercise training and montelukast in children with mild asthma. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(03):405–412
- 95 Fanelli A, Cabral AL, Neder JA, Martins MA, Carvalho CR. Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic children. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(09):1474–1480
- 96 Baquet G, van Praagh E, Berthoin S. Endurance training and aerobic fitness in young people. *Sports Med* 2003;33(15):1127–1143
- 97 Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999;13(01): 125–132
- 98 Wipfli BM, Rethorst CD, Landers DM. The anxiolytic effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials and dose- response analysis. *J Sport Exerc Psychol* 2008;30(04):392–410
- 99 Mead GE, Morley W, Campbell P, Greig CA, McMurdo M, Lawlor DA. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(04):CD004366
- 100 Basaran S, Guler-Uysal F, Ergen N, Seydaoglu G, Bingol-Karacoç G, Ufuk Altintas D. Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma. *J Rehabil Med* 2006;38(02):130–135
- 101 Neder JA, Nery LE, Silva AC, Cabral AL, Fernandes AL. Short- term effects of aerobic training in the clinical management of moderate to severe asthma in children. *Thorax* 1999;54(03): 202–206
- 102 van Gent R, van Essen LEM, Rovers MM, Kimpen JL, van der Ent CK, de Meer G. Quality of life in children with undiagnosed and diagnosed asthma. *Eur J Pediatr* 2007;166(08):843–848
- 103 Juniper EF. Quality of life in adults and children with asthma and rhinitis. *Allergy* 1997;52(10):971–977
- 104 Hallstrand TS, Bates PW, Schoene RB. Aerobic conditioning in mild asthma decreases the hyperpnea of exercise and improves exercise and ventilatory capacity. *Chest* 2000;118 (05):1460–1469
- 105 Onur E, Kabaroğlu C, Günay O, et al. The beneficial effects of physical exercise on antioxidant status in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39(02):90–95
- 106 Zietkowski Z, Skiepkó R, Tomasiak-Lozowska MM, Mroczko B, Szmítkowski M, Bodzenta-

- Lukaszuk A. Changes in high-sensitivity C-reactive protein in serum and exhaled breath condensate after intensive exercise in patients with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153(01):75–85
- 107** Nikolaidis MG, Kyparos A, Vrabas ISF. F₂-isoprostane formation, measurement and interpretation: the role of exercise. *Prog Lipid Res* 2011;50(01):89–103
- 108** Price OJ, Hull JH, Backer V, Hostrup M, Ansley L. The impact of exercise-induced bronchoconstriction on athletic performance: a systematic review. *Sports Med* 2014;44(12):1749–1761
- 109** Simpson AJ, Romer LM, Kippelen P. Self-reported Symptoms after Induced and Inhibited Bronchoconstriction in Athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2015;47(10):2005–2013
- 110** Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al; Canadian Respiratory Research Network. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. *JAMA* 2017;317(03):269–279
- 111** Langdeau JB, Boulet LP. Is asthma over- or under-diagnosed in athletes? *Respir Med* 2003;97(02):109–114
- 112** Rundell KW, Im J, Mayers LB, Wilber RL, Szmedra L, Schmitz HR. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(02):208–213
- 113** 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;138(2, Suppl):31S–37S
- 114** Anderson SD, Brannan JD. Methods for “indirect” challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24(01):27–54
- 115** Boulet LP, Turmel J, Côté A. Asthma and exercise-induced respiratory symptoms in the athlete: new insights. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23(01):71–77
- 116** Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, et al; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(6, Suppl):S1–S47
- 117** Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011; 17:6–63
- 118** Exercise and febrile illnesses. *Paediatr Child Health* 2007;12(10): 885–892
- 119** Elkins MR, Brannan JD. Warm-up exercise can reduce exercise-induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2013;47(10): 657–658
- 120** Koh MS, Tee A, Lasserson TJ, Irving LB. Inhaled corticosteroids compared to placebo for prevention of exercise induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(03):CD002739
- 121** Hancox RJ, Subbarao P, Kamada D, Watson RM, Hargreave FE, Inman MD. Beta2-agonist tolerance and exercise-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(08):1068–1070
- 122** Loughheed MD, Leniere C, Ducharme FM, et al; Canadian Thoracic Society Asthma Clinical

- Assembly. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults: executive summary. *Can Respir J* 2012;19(06):e81–e88
- 123** Subbarao P, Duong M, Adelroth E, et al. Effect of ciclesonide dose and duration of therapy on exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(05):1008–1013
- 124** Duong M, Amin R, Baatjes AJ, et al. The effect of montelukast, budesonide alone, and in combination on exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(02): 535–539.e3
- 125** Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM, Evans TM. Effects of montelukast on airway narrowing from eucapnic voluntary hyperventilation and cold air exercise. *Br J Sports Med* 2005; 39(04):232–236
- 126** Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM, Evans TM. Bronchoconstriction provoked by exercise in a high-particulate-matter environment is attenuated by montelukast. *Inhal Toxicol* 2005; 17(02):99–105
- 127** Larsson J, Perry CP, Anderson SD, Brannan JD, Dahlén SE, Dahlén B. The occurrence of refractoriness and mast cell mediator release following mannitol-induced bronchoconstriction. *J Appl Physiol* (1985) 2011;110(04):1029–1035
- 128** Stickland MK, Rowe BH, Spooner CH, Vandermeer B, Dryden DM. Effect of warm-up exercise on exercise-induced bronchoconstriction. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44(03):383–391
- 129** Anderson SD, Brannan JD. Long-acting beta 2-adrenoceptor agonists and exercise-induced asthma: lessons to guide us in the future. *Paediatr Drugs* 2004;6(03):161–175
- 130** Helenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T. Occurrence of exercise induced bronchospasm in elite runners: dependence on atopy and exposure to cold air and pollen. *Br J Sports Med* 1998;32(02):125–129
- 131** Millqvist E, Bengtsson U, Löwhagen O. Combining a beta2-agonist with a face mask to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Allergy* 2000;55(07):672–675
- 132** Kippelen P, Fitch KD, Anderson SD, et al. Respiratory health of elite athletes - preventing airway injury: a critical review. *Br J Sports Med* 2012;46(07):471–476
- 133** Cutrufello PT, Smoliga JM, Rundell KW. Small things make a big difference: particulate matter and exercise. *Sports Med* 2012;42 (12):1041–1058
- 134** Del Giacco SR, Firinu D, Bjermer L, Carlsen KH. Exercise and asthma: an overview. *Eur Clin Respir J* 2015;2:27984
- 135** Smoliga JM, Weiss P, Rundell KW. Exercise induced bronchoconstriction in adults: evidence based diagnosis and management. *BMJ* 2016;352:h6951
- 136** World Anti-Doping Agency. International Standards. List of Prohibited Substances and Methods (2017). Available at: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2016-09-29_-_wada_prohibited_list_2017_eng_final.pdf. Accessed December 16, 2016
- 137** Anderson SD. Exercise-induced asthma in children: a marker of airway inflammation. *Med J Aust* 2002;177(Suppl):S61–S63
- 138** Sue-Chu M, Karjalainen EM, Laitinen A, Larsson L, Laitinen LA, Bjermer L. 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(04):417–425
- 139** Hoshino Y, Koya T, Kagamu H, et al. Effect of inhaled corticosteroids on bronchial asthma in Japanese athletes. *Allergol Int* 2015; 64(02):145–149
- 140** Couto M, Stang J, Horta L, et al. Two distinct phenotypes of asthma in elite athletes identified by latent class analysis. *J Asthma* 2015;52(09):897–904
- 141** Price OJ, Ansley L, Menzies-Gow A, Cullinan P, Hull JH. Airway dysfunction in elite athletes—an occupational lung disease? *Allergy* 2013;68(11):1343–1352
- 142** Kippelen P, Anderson SD. Airway injury during high-level exercise. *Br J Sports Med* 2012;46(06):385–390
- 143** 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;33(04):740–746
- 144** Belda J, Ricart S, Casan P, et al. Airway inflammation in the elite athlete and type of sport. *Br J Sports Med* 2008;42(04):244–248, discussion 248–249
- 145** Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(02):225–235, quiz 236–237