



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Bronchoconstriction induite par l'exercice sans asthme associé chez l'athlète : physiopathologie, diagnostic et prise en charge spécifique

Exercise-induced bronchoconstriction in non-asthmatic athletes

M. Poussel^{a,b}, B. Chenuel^{a,b,*}

^a Service des explorations fonctionnelles respiratoires et de l'aptitude à l'exercice, CHU de Nancy-Brabois Adultes, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^b EA 3450, laboratoire de physiologie, faculté de médecine de Nancy, Nancy-université, 9, avenue de la Forêt-de-Haye, 54505 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Reçu le 13 juin 2009 ; accepté le 10 février 2010
Disponible sur Internet le 28 septembre 2010

MOTS CLÉS

Bronchoconstriction induite par l'exercice ; Athlète ; β 2-mimétiques ; Dopage

Résumé

Introduction. — Une nouvelle entité clinique, la bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE), indépendante de toute maladie asthmatique sous-jacente et strictement liée à la pratique sportive intensive, a été individualisée dans de nombreux travaux récents.

État des connaissances. — Les données de la littérature orientent sur l'atteinte directe de la muqueuse bronchique par l'hyperventilation prolongée, souvent associée à des conditions environnementales agressives pour l'arbre bronchique. Si les méthodes diagnostiques d'une BIE sont communes à celles d'une recherche d'asthme à l'effort, la meilleure sensibilité d'un test de terrain ou d'un test d'hyperventilation isocapnique nécessite une adaptation de la stratégie diagnostique à réaliser dès lors que cette pathologie isolée est suspectée.

Perspectives. — La thérapeutique reste basée sur l'utilisation de β 2-mimétiques mais qui, chez l'athlète, doit être règlementairement justifiée dans une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques et dont l'argumentation doit reposer sur des éléments objectifs de BIE. L'étape diagnostique chez l'athlète est essentielle et nécessite la connaissance des spécificités de cette nouvelle entité clinique.

Conclusion. — La BIE, indépendante de tout asthme, est fréquente chez l'athlète et doit être intégrée dans la prise en charge clinique quotidienne, au vu de ses spécificités et dans le respect de la réglementation antidopage.

© 2010 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : b.chenuel@chu-nancy.fr (B. Chenuel).

KEYWORDS

Exercise-induced
bronchoconstriction;
Athletes;
 β 2-agonists;
Doping policy

Summary

Introduction. – A new clinical entity, exercise-induced bronchoconstriction (EIB), has been recently defined which describes bronchoconstriction occurring in association with exercise in susceptible non-asthmatic persons.

State of art. – There is considerable evidence that the pathogenesis of this condition is related to airway injury, due to prolonged hyperventilation and aggressive environmental factors. If the objective diagnostic tests are identical for the diagnosis of exercise induced asthma and EIB, the diagnoses are established differently, according to the high sensitivity of provocation by exercise ‘in the field’ or the eucapnic voluntary hyperventilation provocation test.

Perspectives. – Current pharmacological treatment is based upon the inhalation of β 2-agonists prior to exercise, but to be granted permission to use them, athletes are required to provide documentation of objective evidence of EIB. Therefore, the diagnostic pathway in athletes is essential and respiratory physicians need to know the specific features of this new clinical entity.

Conclusions. – EIB distinct from the presence of asthma is prevalent in elite athletes and its determinants should be well known by their health care providers to assure an optimal management of this peculiar disease, in respect to drug doping regulations.

© 2010 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

L'asthme à l'exercice est une problématique fondamentale chez l'athlète, soulevant à la fois des questions physiopathologiques, diagnostiques, thérapeutiques et, par voie de conséquence, réglementaires au regard du Code mondial antidopage. Depuis sa première caractérisation chez l'enfant dans les années 1960–1970 [1,2], et la démonstration de son importante prévalence chez l'athlète, de nombreux travaux de recherche ont permis de faire progressivement évoluer nos connaissances. Des résultats récents ont individualisé une nouvelle entité : la bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE), indépendante de toute maladie asthmatique sous-jacente, qu'il est maintenant nécessaire d'intégrer dans notre prise en charge clinique quotidienne. Cette BIE isolée s'inscrit dans un contexte particulier de pratique sportive dans des conditions environnementales défavorables (air froid, sec, pollué) et de demande ventilatoire importante nécessitant des débits ventilés élevés [3]. Comme pour l'asthme induit par l'exercice, chez lequel il a été clairement démontré que la bronchoconstriction à l'exercice compromet les capacités et efficacités ventilatoires nécessaires aux performances maximales [4,5], il est démontré que chez les athlètes présentant une BIE isolée, leurs performances maximales sont significativement diminuées lors d'un test d'effort maximal en ambiance froide [6]. Cette revue a donc pour objectifs de préciser les éléments épidémiologiques, pathogéniques, diagnostiques et thérapeutiques qui ont amené à la définition de cette BIE isolée et de discuter les éléments pratiques de son diagnostic et de sa thérapeutique, au vu de la littérature récente.

Pourquoi parler de bronchoconstriction induite par l'exercice en dehors de tout asthme à l'effort chez l'athlète ?

D'après le récent rapport du Global Initiative for Asthma (GINA 2008 ; [7]), la définition de l'asthme est « une atteinte

inflammatoire chronique des voies aériennes, associée à une hyperréactivité bronchique à l'origine d'une symptomatologie clinique reposant sur des épisodes récurrents de sifflements respiratoires, d'oppression thoracique, de gêne respiratoire et de toux, en particulier la nuit ou au petit matin. Ces épisodes sont habituellement associés à un degré variable d'obstruction bronchique, réversible spontanément ou sous traitement » [7]. Chez les sujets asthmatiques, une bronchoconstriction est volontiers déclenchée par l'exercice physique, constatée chez près de 90% d'entre eux [8,9] et il s'agit alors d'une diminution transitoire du calibre des voies aériennes après [10,11] ou pendant l'effort [4,12,13]. Une telle BIE est retrouvée chez 10% de sujets non connus pour être atopiques ou asthmatiques [14] et chez 10 à 50% des athlètes [15–20]. Or les études épidémiologiques menées dans une population d'athlètes ont montré une prévalence à peu près doublée de l'asthme à l'exercice par rapport à la population générale [21,22]. Par conséquent, même si la plupart de ces études reposaient sur un diagnostic d'asthme par auto-questionnaire ou posé par un médecin sur les seules données de l'anamnèse, amenant ainsi à une évidente surestimation diagnostique, prouvée par Parsons et al. [23], il existerait donc une proportion importante d'athlètes présentant une BIE en dehors de toute maladie asthmatique. À titre d'exemple, lors des Jeux Olympiques d'hiver de Turin, 32,1% des athlètes ayant constitué un dossier d'usage thérapeutique pour des β 2-mimétiques rapportaient des épisodes d'asthme dans l'enfance contre 48,7% qui déclaraient un début d'asthme ou de bronchoconstriction après 20 ans, fait plutôt inhabituel à ce niveau de fréquence dans cette pathologie [24].

D'autres constatations sont venues confirmer cette hypothèse et ont pu orienter vers une physiopathologie spécifique, basée sur l'atteinte physique de la muqueuse bronchique, par l'hyperventilation d'effort dans des conditions particulières [25]. Par exemple, la BIE chez des skieurs de fond avec symptômes cliniques évocateurs d'asthme n'est pas améliorée par une corticothérapie inha-

lée, contrairement à ce que l'on peut voir dans l'asthme [26]. Seule la diminution de la charge d'entraînement a permis une amélioration de la symptomatologie clinique et de la bronchoconstriction, en faveur d'une diminution de l'atteinte épithéliale bronchique liée aux conditions d'hyperventilation à l'effort. De la même façon, il a été constaté une normalisation de la réactivité bronchique chez l'athlète cessant son activité sportive, soit de façon saisonnière [27], soit de façon définitive en partant à la retraite [28]. Enfin, il n'est pas rare de retrouver un test de provocation bronchique à la méthacholine négatif chez un sujet ayant présenté une bronchoconstriction lors du test à l'exercice, en particulier lorsque la fonction respiratoire de base est normale [29,30].

Ainsi, peu d'études ont spécifiquement étudié la prévalence d'une BIE isolée, chez des athlètes non asthmatiques, mais celles qui ont clairement individualisé leurs sujets asthmatiques permettent d'évaluer l'existence d'une BIE en dehors de toute maladie asthmatique sous-jacente. Par exemple, Rupp et al., en étudiant 230 athlètes adolescents inscrits en collège et université, ont pu montrer que 29 % des sujets qui n'ont pas préalablement déclaré d'antécédent connu de BIE présentaient une diminution de 15 % de leur VEMS après test d'effort [31]. Mannix et al., dans une population de 212 sujets pratiquant une activité physique de loisir (sujets inscrits dans un centre urbain de mise en forme), 41 sujets (19 %) ont présenté une BIE, alors qu'aucun n'avait d'antécédent personnel d'asthme [32]. La prévalence d'une BIE chez l'athlète est aussi sous-estimée par le fait que les sujets asthmatiques ou présentant une hyperréactivité bronchique, en général, négligent le plus souvent les signes cliniques reflétant une bronchoconstriction [33,34] et en particulier, les athlètes ne prennent souvent pas conscience des symptômes évocateurs d'une BIE [35,36].

- La BIE s'inscrit dans un contexte particulier de pratique sportive dans des conditions environnementales défavorables (air froid, sec, pollué) et de demande ventilatoire importante ;
- On retrouve une BIE chez 10 % des sujets non connus pour être atopiques ou asthmatiques et chez 10 à 50 % des athlètes ; cette prévalence est sous-estimée ;
- Le traitement repose sur une diminution de la charge d'entraînement et les corticoïdes sont inefficaces.

Quelle hypothèse physiopathologique actuelle à l'origine de la bronchoconstriction induite par l'effort sans asthme associé ?

Depuis déjà plus de 20 ans, il a été démontré les rôles particuliers des pertes thermiques et hydriques au niveau de la muqueuse bronchique par l'hyperventilation, dans l'apparition d'une BIE, puisqu'en les prévenant, cette dernière était considérablement diminuée, voire abolie [37–39]. La déshydratation de l'arbre bronchique va être

responsable d'une hyperosmolarité de la muqueuse bronchique qui va avoir deux conséquences majeures : libération de médiateurs inflammatoires et contraction des muscles lisses bronchiques [40]. Par ailleurs, la perte thermique liée à l'inhalation d'un air froid et sec va entraîner une vasoconstriction initiale puis une obstruction bronchique secondaire à la vasodilatation hyperémique compensatrice, avec afflux de sang et œdème pariétal, en particulier à l'arrêt de l'exercice [3,25].

Chez l'asthmatique, la relation entre inflammation bronchique et symptômes cliniques est complexe, comme l'a montré une récente revue générale publiée dans la *Revue des Maladies Respiratoires* [41], mais il est généralement accepté que l'hyperréactivité bronchique est liée à l'inflammation bronchique, avec en particulier, une infiltration par des éosinophiles associée à une augmentation de la réactivité des cellules musculaires lisses bronchiques [42]. Chez l'athlète, lorsque l'air est inhalé à un haut débit ventilatoire, la muqueuse bronchique des voies aériennes périphériques recrutées pour assurer le conditionnement (réchauffement et humidification) du gaz est particulièrement exposée à la déshydratation et la perte thermique, sources d'atteinte épithéliale [43]. Chez l'athlète exposé à des conditions environnementales particulièrement agressives pour sa muqueuse bronchique (air froid et sec, air pollué et/ou chargé en allergènes) et d'autant plus qu'il s'agit d'endurance, les atteintes épithéliales et les réparations qui s'ensuivent vont être répétées de très nombreuses fois dans la saison [44]. Cette théorie de l'atteinte épithéliale répétée est en accord avec la constatation de la disparition de la BIE chez des athlètes retraités ou en dehors de la saison sportive. Par ailleurs, l'infiltration de la muqueuse bronchique retrouvée chez l'athlète présentant une BIE isolée est différente de celle de l'asthmatique, puisqu'à nette prédominance neutrophilique [3,45–48]. Cette inflammation bronchique neutrophilique retrouvée chez des athlètes de sports d'hiver contraste avec la prédominance éosinophilique mise en évidence chez des athlètes de sports d'été atopiques [25]. Une étude récente a montré que chez des athlètes de sports d'eau, il existait une inflammation neutrophilique, qu'il y ait une maladie asthmatique sous-jacente ou non, corrélée au degré d'hyperréactivité bronchique et à la durée cumulée d'entraînement en piscine [49]. Or il a été clairement démontré que les neutrophiles sont capables d'augmenter la réactivité des cellules musculaires lisses bronchiques [50]. Ces marqueurs cellulaires d'inflammation bronchique ne sont pas obligatoirement responsables d'une hyperréactivité bronchique et ne répondent pas à la corticothérapie inhalée, contrairement à ce qui est démontré dans l'asthme [51,52]. Ils peuvent ainsi représenter des indicateurs non spécifiques d'inflammation bronchique secondaires à la seule hyperventilation d'exercice, qu'il y ait des symptômes ou non, améliorés par une moindre sollicitation sportive [53]. D'autres mécanismes liés à l'atteinte répétée de la muqueuse bronchique sont probablement impliqués, tels que l'augmentation de la perméabilité épithéliale bronchopulmonaire et microvasculaire, comme cela a été démontré chez les nageurs exposés au chlore [54], la stimulation directe des terminaisons nerveuses libres de la muqueuse bronchique par des particules étrangères ou des médiateurs inflammatoires endogènes. Enfin, comme dans l'asthme, la voie inflammatoire des métabolites de

l'acide arachidonique apparaît jouer un rôle particulièrement important puisque l'inhibition de la lipoxigénase est capable de diminuer la sévérité de la BIE et à l'inhalation d'air froid [55,56].

Les aspects environnementaux et le niveau d'entraînement sont essentiels dans l'apparition d'une BIE, indépendante de toute maladie asthmatique. En effet, les voies aériennes peuvent être soumises à un environnement particulièrement agressif, pouvant entraîner des lésions épithéliales à la base de la physiopathologie de cette affection. On peut citer un air froid et sec, un air pollué, chargé de particules plus ou moins fines issues de combustion, de dérivés chlorés (piscine), riche en ozone et dérivés nitrés oxydés (patinoire) ou encore d'allergènes saisonniers ou perannuels [57]. Les effets de ces expositions sur la muqueuse bronchique seront bien sûr d'autant plus importants chez des sujets asthmatiques, chez des sujets atopiques et chez des athlètes dont les débits ventilés sont très importants et qui pratiquent l'endurance [58]. Les sports les plus à risque sont donc les sports d'endurance (cyclisme, course à pied), sports d'hiver (ski de fond en particulier) et de glace en extérieur ou en patinoire, ainsi que la natation (piscine). Ainsi, l'on estime que 30 à 50% de la prévalence de la bronchoconstriction à l'exercice constatée chez les athlètes skieurs de fond est attribuée à un haut débit ventilé dans un environnement froid et sec et entretenu aussi bien durant l'entraînement que lors des compétitions [45,59].

- Les pertes thermiques et hydriques induites au niveau de la muqueuse bronchique par l'hyperventilation interviennent dans la genèse de la BIE ;
- On retrouve une libération de médiateurs inflammatoires dans la muqueuse bronchique, une infiltration à neutrophiles et une contraction des muscles lisses bronchiques ;
- Une vasoconstriction initiale est suivie d'une obstruction bronchique par vasodilatation hyperémique compensatrice avec afflux de sang et œdème pariétal ;
- Chez l'athlète effectuant des exercices d'endurance, les atteintes épithéliales et les réparations qui s'ensuivent sont répétées de très nombreuses fois dans la saison.

Symptomatologie clinique

Comme pour l'asthme induit par l'exercice, les symptômes respiratoires sont ni spécifiques ni sensibles et en particulier mal corrélés à la positivité d'une recherche de bronchoconstriction lors d'un test d'effort. Ainsi, Rundell et al. ont démontré que les athlètes déclarant une symptomatologie respiratoire à l'effort représentaient 61% des athlètes ayant un test de terrain positif et 45% de ceux qui avaient un test négatif [35]. Les principaux symptômes sont : toux, sifflements intrathoraciques, dyspnée, expectoration [17]. La présence ou l'absence de symptômes cliniques ne peut

en aucun cas orienter formellement le diagnostic vers une BIE, associée ou non à une maladie asthmatique. Néanmoins, tout comme l'asthme induit par l'exercice se définit comme le déclenchement par l'effort d'une symptomatologie compatible avec une crise d'asthme, dont le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une hyperréactivité bronchique associée à des signes cliniques d'asthme, la BIE isolée est évoquée devant l'association des doléances respiratoires et de la mesure objective d'une bronchoconstriction par des tests appropriés [60].

Dans tous les cas, la justification d'un traitement bronchodilatateur chez l'athlète ne doit ainsi plus reposer sur ces seuls critères cliniques évocateurs d'une BIE, comme ce fût le cas avant 2001, mais doit nécessairement être argumentée par la mise en évidence objective d'une telle bronchoconstriction. Cette justification est désormais obligatoire pour le Comité international olympique et l'Agence mondiale antidopage avant la délivrance d'une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques pour certains β_2 -mimétiques. L'enjeu est donc considérable, d'où la réelle nécessité de connaître les différentes méthodes diagnostiques d'une BIE et d'en maîtriser parfaitement l'interprétation.

Méthodes diagnostiques

Le diagnostic formel repose sur la démonstration d'une bronchoconstriction à l'exercice ou lors d'un test de provocation bronchique indirect (hyperventilation isocapnique, nébulisation hypertonique) ou direct (agent pharmacologique, tel que méthacholine).

Toutefois, encore aujourd'hui, il n'existe pas de méthode diagnostique standardisée pour la mise en évidence d'une BIE, qu'elle soit isolée ou associée à une maladie asthmatique [61,62]. Néanmoins, l'asthme induit par l'exercice a été plus largement étudié et la validation des tests diagnostiques est bien établie dans la littérature. En particulier, la valeur diagnostique de la mise en évidence d'une hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS) par un test de bronchomotricité à la méthacholine a été clairement démontrée dans la stratégie diagnostique d'un asthme, même s'il reste une incertitude quant à la signification d'une HRBNS asymptomatique dans la population générale [63,64]. Ce n'est pas le cas de la BIE isolée, souvent non ou mal individualisée de l'asthme induit par l'exercice dans la plupart des études et dont la définition même peut varier d'une étude à l'autre [62]. Par exemple, si le test d'hyperventilation isocapnique semble être plus sensible que le test à la méthacholine pour identifier une BIE chez l'athlète [65], à notre connaissance, aucune information n'est disponible dans la population générale et la discussion de la signification d'un test positif chez un sujet asymptomatique est absente dans la littérature. De plus, dans beaucoup d'études, la seule positivité d'un test objectivant une bronchoconstriction définit la BIE chez le sportif, indépendamment de toute symptomatologie clinique et rend donc difficile la validation objective des tests diagnostiques en termes de sensibilité et spécificité.

Sous ces réserves importantes, nous présentons donc les différents moyens diagnostiques les plus courants, recommandés de façon internationale.

Le test d'hyperventilation isocapnique

Le meilleur test diagnostique de laboratoire semble être, d'après la littérature, le test d'hyperventilation isocapnique.

Il possède une sensibilité élevée pour le diagnostic de BIE [66–68] et il est recommandé par la Commission médicale du Comité olympique international comme test diagnostique chez les athlètes olympiques [69].

En pratique, alors que le sujet inhale un mélange gazeux sec et enrichi en CO₂ (FiCO₂ = 4,5–5%), afin d'éviter la survenue de manifestations hypocapniques, on lui demande d'hyperventiler volontairement durant six minutes, de façon à augmenter son débit ventilatoire à la hauteur de 60 à 85 % de la ventilation-minute maximale (estimée par le produit : 35 × VEMS) [70]. Il est à noter que chez l'athlète, il est recommandé d'utiliser la limite supérieure de 85 % de la VMM comme cible de l'hyperventilation [67]. La température du gaz inhalé peut être à la température ambiante, comprise entre 20 et 25 °C. Plusieurs auteurs ont pu montrer que le refroidissement du gaz inhalé (jusqu'à -1 °C) ne modifiait pas la réponse bronchoconstrictrice et par conséquent n'augmentait pas la sensibilité du test [71,72]. Le VEMS est mesuré trois, cinq, dix, 15, 20 et 30 minutes après l'arrêt de l'hyperventilation volontaire, de façon à ne pas méconnaître une bronchoconstriction retardée [73]. Le test est positif lorsqu'une chute de 10 % du VEMS par rapport à sa valeur basale est mesurée [74]. Ce test peut aussi être utilisé dans le diagnostic d'un asthme induit par l'exercice et dans les conditions précédemment décrites, sa spécificité est de 90 % [74].

Le test d'exercice

De terrain

La course libre [16,30] ou la pratique en conditions réalistes de l'activité sportive [75,76] peuvent être utilisées comme tests diagnostiques de BIE. Il a été prouvé qu'ils sont même plus sensibles que les tests de laboratoires chez l'athlète pratiquant les activités sportives d'hiver [16]. Le diagnostic formel repose sur la réalisation d'une manœuvre d'expiration forcée avant et répétée après l'effort (trois, cinq, dix, 15, 20 et 30 minutes) de façon à mettre en évidence une diminution de 10 % du VEMS, caractérisant la BIE.

En laboratoire

Les recommandations nationales et internationales actuelles [20,77–79] suggèrent que le protocole le plus approprié dans le diagnostic d'une BIE est un effort de huit minutes sur tapis roulant ou bicyclette ergométrique. Durant les deux premières minutes du test, on amènera le sujet à un niveau d'effort correspondant à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 90 % de la maximale théorique pour l'âge et il maintiendra ce niveau d'effort pour les six minutes restantes. Pour les athlètes de haut niveau, il est conseillé de fixer un objectif de ventilation correspondant à 85 % de la ventilation volontaire maximale (soit 35 × VEMS) ou une fréquence cardiaque correspondant à 95 % de la fréquence cardiaque maximale théorique [70]. Au mieux, l'air inhalé devra être sec (gaz médical avec moins de 5 mg d'eau par litre d'air) à partir d'un réservoir

(type sac de Douglas) et au travers d'un embout buccal relié à une valve inspiratoire/expiratoire, le sujet portant un pince-nez durant tout le test. Il est en effet important de ne pas réaliser ce test en air ambiant (humidité autour de 50 %) puisque le principal stimulus est la déshydratation de la muqueuse bronchique, au risque d'augmenter le nombre de faux négatifs [16]. Des manœuvres d'expiration forcée reproductibles (3 % de variabilité pour le VEMS et la capacité vitale forcée entre deux tests) sont réalisées avant et après effort. Les mesures après effort seront réalisées à trois, cinq, dix, 15, 20 et 30 minutes. Une diminution de 10 % ou plus, du VEMS par rapport à sa valeur initiale avant effort, est jugée significative pour affirmer une bronchoconstriction à l'exercice [77–79].

Le test de provocation bronchique à la méthacholine

Du fait de sa faible sensibilité (inférieure à 40 %) et d'une valeur prédictive négative peu importante chez l'athlète, la négativité d'un test de provocation bronchique par agent pharmacologique ne peut exclure un diagnostic de bronchoconstriction induite par l'effort [65]. Aussi, il ne doit pas être recommandé comme un test diagnostique probant de BIE isolée chez l'athlète [80]. En cas d'asthme associé, le test de provocation bronchique à la méthacholine garde bien entendu tout son intérêt en témoignant d'une HRBNS, participant à la définition de l'asthme [81].

Selon les recommandations de la Commission médicale du Comité international olympique, réactualisées en 2008 [82], le test de provocation à la méthacholine est positif si l'on observe une diminution de 20 % au moins du VEMS après une dose cumulée totale de méthacholine inférieure ou égale à 2 μmol ou 400 μg (PD20) ou une concentration de 4 mg/mL (PC20) en l'absence de toute corticothérapie inhalée [82]. Chez un sujet bénéficiant d'une corticothérapie inhalée depuis au moins trois mois, le seuil de positivité du test est remonté à une dose cumulée totale de 8 μmol ou 1600 μg (PD20) ou une concentration de 16 mg/mL (PC20) [82]. La discussion de ces seuils peut être trouvée dans une revue de 2006 parue sous l'égide de la Société pneumologique de langue française et de la Société française de médecine du sport [83], réactualisant une première revue générale sur l'asthme chez l'athlète réalisée en 2003 [84].

Aérosol de solution saline hypertonique

Ce test indirect est basé sur l'augmentation de l'osmolarité du liquide se trouvant à la surface de l'épithélium bronchique, reproduisant ainsi des conséquences d'une déshydratation de la muqueuse bronchique, par la nébulisation d'une solution saline hypertonique (22,5 mL de solution saline à 4,5 %) sur une période progressivement croissante (30 secondes, une, deux, quatre et huit minutes) [85]. Le VEMS est mesuré avant la première inhalation et une minute après chaque période d'inhalation. Le test est positif si l'on mesure une diminution du VEMS de 15 % ou plus par rapport à sa valeur initiale [86].

- Les symptômes respiratoires ne sont ni sensibles ni spécifiques : toux, sifflements intrathoraciques, dyspnée, expectoration ;
- On évoque une BIE devant l'association d'une plainte respiratoire et de la mesure objective d'une bronchoconstriction par des tests appropriés ;
- Le diagnostic repose sur la démonstration d'une bronchoconstriction à l'exercice ou lors d'un test de provocation bronchique ;
- Le test d'hyperventilation isocapnique semble être le meilleur test diagnostique de laboratoire ;
- Le test d'exercice repose sur une manœuvre d'expiration forcée effectuée avant et après l'effort, de façon à mettre en évidence une diminution de 10 % du VEMS ;
- Le protocole le plus approprié dans le diagnostic d'une BIE semble être un effort de huit minutes sur tapis roulant ou bicyclette ergométrique ;
- Les autres méthodes sont le test de provocation à la méthacholine et les aérosols de solution saline hypertonique.

Prise en charge

Il est important de noter d'emblée qu'à notre connaissance, aucune étude scientifiquement probante n'a spécifiquement évalué la prise en charge d'une BIE isolée. Aussi, les mesures préventives et thérapeutiques pharmacologiques sont-elles largement extrapolées à partir de celles, déjà établies dans l'asthme induit par l'exercice. Elles apparaissent communes à toute BIE dans la littérature actuelle mais des études isolant des échantillons d'athlètes ne présentant qu'une BIE sans asthme seront nécessaires pour les valider formellement. La prise en charge que nous présentons ici reste néanmoins fidèle aux recommandations nationales et internationales en vigueur pour toute BIE et lorsque la littérature permet d'isoler des éléments concernant le strict cadre d'une BIE sans asthme, nous le signalons particulièrement.

Traitement préventif non pharmacologique

Aspects environnementaux et entraînement

Comme nous l'avons détaillé dans le paragraphe physiopathologie, les aspects environnementaux sont essentiels dans l'apparition d'une BIE indépendante de toute maladie asthmatique. Les voies aériennes soumises à un environnement particulièrement agressif peuvent être le siège de lésions épithéliales. Celui-ci peut être un air froid et sec, un air pollué, chargé de particules plus ou moins fines issues de combustion, de dérivés chlorés (piscine), riche en ozone et dérivés nitrés oxydés (patinoire) ou encore d'allergènes saisonniers ou perannuels [57].

Dans un environnement froid et sec, le port d'un masque facial a été proposé afin de favoriser le réchauffement et l'humidification de l'air inhalé. Son efficacité a été démontrée en association avec la prise de β_2 -mimétiques chez des sujets asthmatiques présentant des antécédents de BIE et évoluant dans un environnement avec un air à -10°C [87].

Par ailleurs, du fait de l'existence d'une période réfractaire de deux à trois heures après la réalisation d'un premier

exercice, inhibant la survenue d'une BIE chez l'asthmatique, une période d'échauffement de dix à 15 minutes est recommandée dans tous les cas de BIE, en début d'entraînement ou avant une compétition [53]. L'échauffement doit permettre de maintenir sur cette période, un niveau d'effort correspondant à 50–60 % de la fréquence maximale théorique [53].

Traitement pharmacologique

Conformément à l'article L232-9 du Code du sport (Loi n° 2006-405 du 5 avril 2006. Ordonnance 2006-596 du 23 mai 2006), il est interdit à tout sportif participant à une compétition ou manifestation sportive ou se préparant à y participer, de détenir, sans raison médicale dûment justifiée, une ou des substances et procédés interdits par l'article 4 du Code mondial antidopage, dont la liste est révisée chaque année et publiée au Journal officiel (Décret n° 2010-134 du 10 février 2010). Cette interdiction ne s'applique pas aux substances et procédés pour lesquels le sportif dispose d'une Autorisation pour usage à des fins thérapeutiques (AUT) conformément aux modalités prévues par l'article L.232-2 du Code du sport.

Les β_2 -mimétiques restent la pierre angulaire du traitement pharmacologique d'une BIE [7], qu'elle soit isolée ou associée à une maladie asthmatique, mais seuls sont autorisés : le salbutamol et la terbutaline, en produits de courte durée d'action et le formétérol et le salmétérol, en produits de longue durée d'action. Tous doivent faire l'objet d'une déclaration d'usage ou d'une AUT, selon les produits utilisés, et ne peuvent être pris qu'en spray inhalé.

En traitement préventif, les β_2 -mimétiques de courte durée d'action sont pris 15 à 30 minutes avant l'exercice et seront efficaces durant trois à quatre heures, tandis que les β_2 -mimétiques de longue durée d'action peuvent être pris une demi-heure à une heure avant effort et couvriront les 12 heures qui suivent.

En traitement aigu de la BIE, seuls les β_2 -mimétiques de courte durée d'action seront utilisés.

Il est à noter que la prise quotidienne et au long cours de β_2 -mimétiques est capable d'induire une tolérance avec diminution de la durée de protection contre la BIE et une augmentation du temps de retour à un calibre bronchique normal, après bronchoconstriction et prise de β_2 -mimétiques [88–90]. Par ailleurs, l'utilisation de β_2 -mimétiques de longue durée d'action risque de diminuer l'efficacité des β_2 -mimétiques pris en cas de crise [91] et il est recommandé de ne pas les prescrire de façon isolée, sans être associés à une corticothérapie inhalée [92]. Ces derniers éléments ne concernent que la BIE s'inscrivant dans le contexte d'un asthme à l'exercice et n'ont pas encore été étudiés dans la BIE isolée.

Thérapeutique anti-inflammatoire

Corticothérapie inhalée : son efficacité dans la prise en charge de la BIE, isolée, sans association à une maladie asthmatique, n'a pas encore été démontrée [19].

Antileucotriènes : peu d'études sont disponibles mais il semble qu'ils puissent être une alternative thérapeutique possible dans la prévention de la BIE sans asthme associé [93–95].

- Dans un environnement froid et sec, on a proposé le port d'un masque facial ;
- Le traitement pharmacologique repose sur les β_2 -mimétiques (sous réserve de disposer d'une AUT ou d'une déclaration d'usage, selon les produits) ;
- La corticothérapie inhalée n'a pas fait la preuve de son efficacité et les antileucotriènes pourraient être une alternative thérapeutique.

Conclusion

Une proportion importante d'athlètes présente une BIE sans association avec une quelconque maladie asthmatique. Sa prévalence dépend en partie du type de sport pratiqué et des conditions environnantes, pouvant atteindre jusqu'à 50% dans les cas les plus défavorables. La pathogénie est liée à l'agression de la muqueuse bronchique par un air inhalé mal ou insuffisamment conditionné et/ou pollué et ventilé à haut débit. Il s'ensuit une inflammation bronchique suffisante capable d'entraîner une BIE, dont les caractéristiques diffèrent quelque peu de l'inflammation bronchique chronique asthmatique (infiltration neutrophilique plutôt qu'éosinophilique), même si certaines voies inflammatoires restent communes (acide arachidonique). Si la physiopathologie de cette affection semble de plus en plus argumentée dans la littérature, la stratégie diagnostique formelle et spécifique qui pourrait la différencier d'un asthme induit par l'effort n'est pas encore claire. Le diagnostic est basé sur la réalisation de test de provocation bronchique, soit par exercice réaliste de terrain, soit en laboratoire par hyperventilation isocapnique et l'objectivation formelle d'une bronchoconstriction. La prise en charge spécifique a été peu étudiée et les recommandations actuelles proposent une attitude partagée avec l'asthme induit par l'effort. Aussi, même en l'absence d'asthme associé, la thérapeutique pharmacologique de la BIE repose sur les mêmes agents bronchodilatateurs, β_2 -mimétiques en particulier, nécessitant de respecter le cadre légal de sa prescription chez l'athlète. Des travaux de recherche sur la BEI isolée sont encore indispensables pour progresser dans les démarches diagnostiques et thérapeutiques spécifiques.

POINTS ESSENTIELS

- À partir des recherches sur l'asthme, on a mis en évidence une nouvelle entité pathologique, la bronchoconstriction induite par l'effort, indépendante de toute maladie asthmatique ;
- La BIE diminue notablement les performances maximales lors d'un test d'effort maximal en ambiance froide ;
- La prévalence de la BIE est probablement sous-estimée ;

- Sa physiopathologie fait intervenir une inflammation bronchique, une infiltration à prédominance neutrophilique, une bronchoconstriction et des phénomènes vasomoteurs locaux ;
- Un environnement aérien particulièrement agressif et des débits respiratoires élevés peuvent être à la base de la physiopathologie de cette affection ;
- Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une bronchoconstriction à l'effort ou par test de provocation ;
- Les mesures préventives et thérapeutiques pharmacologiques sont largement extrapolées de celles déjà établies dans l'asthme induit par l'exercice.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt potentiel en rapport avec ce manuscrit.

Références

- [1] Godfrey S. Exercise testing in children. London: W B Saunders; 1974.
- [2] Jones RS, Buston MH, Wharton MJ. The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma. *Br J Dis Chest* 1962;56:78–86.
- [3] Randolph C. An update on exercise-induced bronchoconstriction with and without asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:433–8.
- [4] Beck KC, Offord KP, Scanlon PD. Bronchoconstriction occurring during exercise in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:352–7.
- [5] Helenius I, Haahtela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:444–52.
- [6] Stensrud T, Berntsen S, Carlsen KH. Exercise capacity and exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in a cold environment. *Respir Med* 2007;101:1529–36.
- [7] Bateman ED, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143–78.
- [8] Anderson SD, Connolly NM, Godfrey S. Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. *Thorax* 1971;26:396–401.
- [9] Fitch KD, Morton AR. Specificity of exercise in exercise-induced asthma. *Br Med J* 1971;4:577–81.
- [10] Anderson SD, Holzer K. Exercise-induced asthma: is it the right diagnosis in elite athletes? *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:419–28.
- [11] McFadden Jr ER, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994;330:1362–7.
- [12] Rundell KW, et al. Bronchoconstriction during cross-country skiing: is there really a refractory period? *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:18–26.
- [13] Suman OE, et al. Airway obstruction during exercise and isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *J Appl Physiol* 1999;87:1107–13.
- [14] Gotshall RW. Exercise-induced bronchoconstriction. *Drugs* 2002;62:1725–39.
- [15] Wilber RL, et al. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:732–7.

- [16] Rundell KW, et al. Exercise-induced asthma screening of elite athletes: field versus laboratory exercise challenge. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:309–16.
- [17] Rundell KW, Jenkinson DM. Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete. *Sports Med* 2002;32:583–600.
- [18] Provost-Craig MA, et al. The incidence of exercise-induced bronchospasm in competitive figure skaters. *J Asthma* 1996;33:67–71.
- [19] Parsons JP, Mastronarde JG. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Chest* 2005;128:3966–74.
- [20] Carlsen KH, 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.
- [21] Alaranta A, et al. Asthma medication in Finnish olympic athletes: no signs of inhaled beta2-agonist overuse. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:919–24.
- [22] Nystad W, Harris J, Borgen JS. Asthma and wheezing among Norwegian elite athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:266–70.
- [23] Parsons JP, et al. Differences in the evaluation and management of exercise-induced bronchospasm between family physicians and pulmonologists. *J Asthma* 2006;43:379–84.
- [24] Fitch KD. Beta2-agonists at the Olympic Games. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;31:259–68.
- [25] Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:225–35 [quiz 236–237].
- [26] Sue-Chu M, 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;67:417–25.
- [27] Hemingson HB, Davis BE, Cockcroft DW. Seasonal fluctuations in airway responsiveness in elite endurance athletes. *Can Respir J* 2004;11:399–401.
- [28] Helenius I, 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;109:962–8.
- [29] Backer V, et al. The distribution of bronchial responsiveness to histamine and exercise in 527 children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:68–76.
- [30] Haby MM, et al. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur Respir J* 1994;7:43–9.
- [31] Rupp NT, Guill MF, Brudno DS. Unrecognized exercise-induced bronchospasm in adolescent athletes. *Am J Dis Child* 1992;146:941–4.
- [32] Mannix ET, et al. The prevalence of airways hyperresponsiveness in members of an exercise training facility. *J Asthma* 2003;40:349–55.
- [33] Barnes PJ. Blunted perception and death from asthma. *N Engl J Med* 1994;330:1383–4.
- [34] Rupp NT, Brudno DS, Guill MF. The value of screening for risk of exercise-induced asthma in high school athletes. *Ann Allergy* 1993;70:339–42.
- [35] Rundell KW, et al. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:208–13.
- [36] Thole RT, et al. Exercise-induced bronchospasm prevalence in collegiate cross-country runners. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1641–6.
- [37] Anderson SD, et al. Prevention of severe exercise-induced asthma with hot humid air. *Lancet* 1979;2:629.
- [38] Chen WY, Horton DJ. Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma. *Respiration* 1977;34:305–13.
- [39] Strauss RH, et al. Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J Clin Invest* 1978;61:433–40.
- [40] Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:453–9.
- [41] Montani D, et al. The relationship between inflammation and symptoms in asthma. *Rev Mal Respir* 2008;25:933–51.
- [42] Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:551–9 [quiz 560–561].
- [43] Anderson SD, Kippelen P. Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:116–22.
- [44] Persson CG, et al. Extravasation, lamina propria flooding and luminal entry of bulk plasma exudate in mucosal defence, inflammation and repair. *Pulm Pharmacol* 1996;9:129–39.
- [45] Karjalainen EM, et al. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2086–91.
- [46] Bonsignore MR, et al. Airway inflammation in nonasthmatic amateur runners. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:L668–76.
- [47] Boulet LP, et al. Lower airway inflammatory responses to high-intensity training in athletes. *Clin Invest Med* 2005;28:15–22.
- [48] Helenius IJ, et al. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness, and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers. *Allergy* 1998;53:346–52.
- [49] Belda J, et al. Airway inflammation in the elite athlete and type of sport. *Br J Sports Med* 2008;42:244–8 [discussion 248–249].
- [50] Anticevich SZ, et al. Induction of hyperresponsiveness in human airway tissue by neutrophils-mechanism of action. *Clin Exp Allergy* 1996;26:549–56.
- [51] Sue-Chu M, et al. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage findings in cross-country skiers with and without "ski asthma". *Eur Respir J* 1999;13:626–32.
- [52] Verges S, et al. Bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation, and airflow limitation in endurance athletes. *Chest* 2005;127:1935–41.
- [53] Weiler JM, et al., American Academy of Allergy. Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1349–58.
- [54] Carbonnelle S, et al. Changes in serum pneumoproteins caused by short-term exposures to nitrogen trichloride in indoor chlorinated swimming pools. *Biomarkers* 2002;7:464–78.
- [55] Coreno A, et al. Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:500–6.
- [56] Fischer AR, et al. Effect of chronic 5-lipoxygenase inhibition on airway hyperresponsiveness in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1203–7.
- [57] McCreanor J, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med* 2007;357:2348–58.
- [58] Helenius IJ, et al. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: atopy and sport event as risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:646–52.
- [59] Sue-Chu M, Henriksen AH, Bjermer L. Non-invasive evaluation of lower airway inflammation in hyper-responsive elite cross-country skiers and asthmatics. *Respir Med* 1999;93:719–25.
- [60] Billen A, Dupont L. Exercise induced bronchoconstriction and sports. *Postgrad Med J* 2008;84:512–7.
- [61] Task Force on Recognizing and Diagnosing Exercise-Related Asthma, R.a.A.D.i.S. Evidence based recommendations for diagnosis of exercise-induced asthma in athletes. In: Carlsen KH, Delgado L, Del Giacco SR, editors. Diagnosis, prevention and treatment of exercise-related asthma, respiratory and allergic disorders in sports. European Respiratory Society; 2005. p. 102–4.

- [62] Hull JH, et al. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes-should we screen? *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:2117–24.
- [63] Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:371–8.
- [64] van den Nieuwenhof L, et al. Are asymptomatic airway hyperresponsiveness and allergy risk factors for asthma? A longitudinal study. *Eur Respir J* 2008;32:70–6.
- [65] Holzer K, Anderson SD, Douglass J. Exercise in elite summer athletes: challenges for diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:374–80.
- [66] Dickinson JW, et al. Screening elite winter athletes for exercise induced asthma: a comparison of three challenge methods. *Br J Sports Med* 2006;40:179–82 [discussion 179–182].
- [67] Rundell KW, et al. Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest* 2004;125:909–15.
- [68] Rundell KW, et al. Lung function measured by impulse oscillometry and spirometry following eucapnic voluntary hyperventilation. *Can Respir J* 2005;12:257–63.
- [69] Anderson SD, et al. Bronchial challenges in athletes applying to inhale a beta2-agonist at the 2004 Summer Olympics. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:767–73.
- [70] Anderson SD, et al. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnea to identify exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2001;35:344–7.
- [71] Anderson SD, Schoeffel RE. Respiratory heat and water loss during exercise in patients with asthma: effect of repeated exercise challenge. *Eur J Respir Dis* 1982;63:472–80.
- [72] Evans TM, et al. Airway narrowing measured by spirometry and impulse oscillometry following room temperature and cold temperature exercise. *Chest* 2005;128:2412–9.
- [73] Brudno DS, Wagner JM, Rupp NT. Length of postexercise assessment in the determination of exercise-induced bronchospasm. *Ann Allergy* 1994;73:227–31.
- [74] Hurwitz KM, et al. Interpretation of eucapnic voluntary hyperventilation in the diagnosis of asthma. *Chest* 1995;108:1240–5.
- [75] Mannix ET, et al. Exercise-induced asthma in figure skaters. *Chest* 1996;109:312–5.
- [76] Ogston J, Butcher JD. A sport-specific protocol for diagnosing exercise-induced asthma in cross-country skiers. *Clin J Sport Med* 2002;12:291–5.
- [77] Aguilaniu B, et al. Cardiopulmonary exercise testing. *Rev Mal Respir* 2007;24:2111–60.
- [78] Crapo RO, 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;161:309–29.
- [79] ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. European Respiratory Society. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. *Eur Respir J* 1997;10:2662–89.
- [80] Holzer K, Douglass JA. Exercise induced bronchoconstriction in elite athletes: measuring the fall. *Thorax* 2006;61:94–6.
- [81] Kabe J. Guidelines for the diagnosis and management of bronchial asthma-a comparison of the Japanese guidelines for the adult asthma with GINA and ICR. *Nippon Rinsho* 1996;54:2886–92.
- [82] Fitch KD, 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;122:254–60 [260e1–7].
- [83] Kippelen P, et al. Methacholine challenge testing in olympic athletes. *Rev Mal Respir* 2006;23:27–8.
- [84] Kippelen P, Friemel F, Godard P. Asthma in athletes. *Rev Mal Respir* 2003;20:385–97.
- [85] Riedler J, et al. Hypertonic saline challenge in an epidemiologic survey of asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1632–9.
- [86] Anderson SD, Brannan JD. Methods for "indirect" challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:27–54.
- [87] Millqvist E, Bengtsson U, Lowhagen O. Combining a beta2-agonist with a face mask to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Allergy* 2000;55:672–5.
- [88] Hancox RJ, et al. Beta2-agonist tolerance and exercise-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1068–70.
- [89] Haney S, Hancox RJ. Recovery from bronchoconstriction and bronchodilator tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;31:181–96.
- [90] Anderson SD, Caillaud C, Brannan JD, Beta2-agonists. exercise-induced asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;31:163–80.
- [91] Kindermann W. Do inhaled beta(2)-agonists have an ergogenic potential in non-asthmatic competitive athletes? *Sports Med* 2007;37:95–102.
- [92] Carlsen KH, et al. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. *Allergy* 2008;63:492–505.
- [93] Durand F, et al. Undiagnosed exercise-induced bronchoconstriction in ski-mountaineers. *Int J Sports Med* 2005;26:233–7.
- [94] Helenius I, et al. No effect of montelukast on asthma-like symptoms in elite ice hockey players. *Allergy* 2004;59:39–44.
- [95] Leff JA, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339:147–52.