



HAL
open science

La toux provoquée par l'exercice physique et sa validité pour le dépistage de la bronchoconstriction induite à l'exercice : validation pour la médecine générale

Laura Thiétry

► To cite this version:

Laura Thiétry. La toux provoquée par l'exercice physique et sa validité pour le dépistage de la bronchoconstriction induite à l'exercice : validation pour la médecine générale. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298577

HAL Id: hal-03298577

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298577>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE
2019**

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

**THESE
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE**

**Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale**

**Par
Laura THIETRY
Le 27 novembre 2019**

**LA TOUX PROVOQUEE PAR L'EXERCICE PHYSIQUE
ET SA VALIDITE POUR LE
DEPISTAGE DE LA BRONCHOCONSTRICTION INDUITE
A L'EXERCICE**

VALIDATION POUR LA MEDECINE GENERALE

Examineurs de la thèse:

M. Jean-Michel Hascoët	Professeur	Président
M. Cyril Schweitzer	Professeur	Juge
Mme Silvia Demoulin-Alexikova	Docteur	Directrice, Juge
Mme Iulia Ioan	Docteur	Juge
Mme Amandine Divaret-Chauveau	Docteur	Juge

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY -
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE -
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS -
Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH -
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone
GILGENKRANTZ - Gilles GROSIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET -
Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE
FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN -
François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ -
Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François
PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND -
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET -
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel
VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ -
Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT -
Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4° sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5° sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2° sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3° sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2° sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3° sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4° sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^e sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN -

Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2^e sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicola SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66° Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

**A mon maître et Président de Jury
Monsieur le Professeur Jean-Michel Hascoët
Professeur des Universités- Praticien Hospitalier de Pédiatrie**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du Jury de cette thèse.

Je vous remercie de l'intérêt porté à ce travail et de la confiance que vous m'avez accordée.

Je vous adresse respectueusement ma plus profonde gratitude.

A mon maître et membre du Jury
Monsieur le Professeur Cyril Schweitzer
Professeur des Universités- Praticien Hospitalier de Pédiatrie

Je vous suis grée d'avoir accepté d'être membre de ce Jury.

Veillez recevoir mes remerciements respectueux et sincères pour l'intérêt consacré à ce travail.

**A mon Juge et directrice de thèse
Le Docteur Silvia Demoulin-Alexikova
Maître des Conférences des Universités-Praticien Hospitalier en
physiologie**

Je vous adresse ma plus profonde reconnaissance pour m'avoir proposé ce sujet, et d'avoir accepté de diriger ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre implication.

Merci de votre accueil au sein de votre service.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance sincère et de ma plus profonde gratitude.

A mon juge et membre du Jury
Le Docteur Iulia Ioan
Docteur en Pédiatrie

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez accordé de juger ce travail.

Veillez recevoir l'expression de mon plus profond respect.

A mon juge et membre de Jury
Le docteur Amandine Divaret-Chauveau
Docteur en Pédiatrie

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce Jury.

Je vous adresse ma reconnaissance pour le temps et l'intérêt porté à ce travail.

Merci à ma famille:

Mes parents, grands-parents, mes frères et soeur, Maxime, Mathilde et Louis, mes cousins et cousines, oncles et tantes, les belles- familles, pour leur soutien et leur accompagnement pendant toutes ces années.

Merci à ma maman.

Une pensée aux absents, qui je n'en doute pas, auraient été fiers et heureux.

A mon grand-père Noël Thietry, merci pour tout ce que tu m'as apporté, j'espère que ce manuscrit trouvera une place à côté du tien.

A Maud et Mathilde:

Vous faites partie de mes plus belles rencontres durant cet internat. Non contentes d'avoir été des co-internes exceptionnelles, vous êtes devenues des amies formidables. Merci pour votre amitié, vos conseils toujours judicieux, votre patience, votre écoute, et ces bons moments partagés. Maud, merci de m'avoir orientée vers les EFR pédiatriques; Mathilde, merci d'être toujours présente malgré la distance. Je ne vous souhaite que le meilleur pour la suite et vos petites familles respectives. J'embrasse évidemment Yvan et Benjamin, et j'adresse d'énormes câlins à Marceau et Louis.

A Clémence:

Notre infatigable globe-trotteuse, membre éminent de l'équipe romarimontaine, merci à toi aussi pour toutes ces années fructueuses d'amitié et les apéros en terrasse place Stan. Je te souhaite des moments heureux à venir dans ta nouvelle vie bruxelloise, et j'espère bientôt pouvoir vous rendre visite à Tomas et à toi.

A Vincent, Térésa, Lucie-Marie, Caroline:

Parce que Remiremont n'aurait pas été pareil sans vous, merci! Même si aujourd'hui vous êtes un peu éparpillés, que ce soit dans les alpages savoyards ou au soleil de la Réunion, vous avez été également une superbe rencontre. Vincent, félicitation pour ton installation, et Térésa, félicitation pour ta boutique! Gros bisous à Marin; et une pensée pour feu les mygales.

A Fanny:

Co-interne en médecine B, co-interne au SSR Spillman, coloc' de bureau... Et même conception du rangement... Merci pour tous les thés/café impromptus; merci aussi de m'avoir insufflée l'idée, que finalement le sport, ce n'est pas si mal.

A toute l'équipe de Saint-Dié:

Jean-François, Fanny, Kathleen, Céline (et Flavien bien sûr), Antoine et Hélène, Charlie, Marie, Dorothée; à toutes ces soirées mémorables à l'internat. Au plaisir de vous revoir.

A Emilie:

On ne parlera pas du temps qui passe, ni de l'époque du lycée, et surtout, surtout, on oubliera le fameux bonnet de bain à cloques (et les piètres performances piscinesques auquel il reste, de façon indélébile, associé). Merci pour ces longues années d'amitié toujours suivies; félicitation pour le chemin parcouru, pour ton cursus universitaire, et ta famille. J'embrasse Florian et les chevelus, Lukas et Andrew.

Merci également à toute l'équipe des EFR pédiatriques, infirmières et techniciennes: Emilie, Francine, Claude, Myriam, Marie-Jeanne, Sylvie, Françoise: merci pour vos explications et votre accueil chaleureux.

Merci aux Docteurs Laine et Adam-Klein pour votre confiance.

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales que j'ai pu rencontrer tout au long de mon cursus.

SERMENT

«Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

I. PRESENTATION DU SUJET

1. L'asthme et son diagnostic

- 1.1. Epidémiologie
- 1.2. Les différents types d'asthme
- 1.3. Diagnostic de l'asthme; rôle du médecin généraliste
- 1.4. Suivi du patient asthmatique

2. Hyper réactivité bronchique et sa relation à l'asthme

- 2.1. Test de provocation bronchique
 - 2.1.1 Le test de provocation bronchique à l'exercice

3. La toux et son association à l'asthme

- 3.1. La toux et l'exercice

4. Objectif du travail

5. Matériel et méthode

- 5.1. Population de l'étude
- 5.2. Critère de jugement principal et secondaire
- 5.3. Statistiques

II. ARTICLE

Abstract

1. Introduction

2. Materiel and methods

3. Results

- 3.1 Cough induced by exercise at treadmill and its validity for diagnosis of EIB
- 3.2 Cough symptom reported by patients during history taking and its validity for diagnosis of EIB.
 - 3.2.1 Cough and other asthma symptoms reported by patients during history taking by medical doctor and their validity for diagnosis of EIB
 - 3.2.2 Cough and other asthma symptoms reported by patients during history taking by using questionnaires and their validity for diagnosis of EIB

4. Discussion

5. Acknowledgement

III. CONCLUSION ET PERSPECTIVE

1. Principaux résultats

2. Etude de suivi

IV. BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1: Illustration des mécanismes d'hyperréactivité bronchiques par stimuli directs et indirects (Hallsrand et al. 2018)

Tableau 1. Baseline characteristics of patients who underwent exercise challenge test

Tableau 2. Prevalence and predictive values of cough induced by exercise challenge test for diagnosing of asthma/EIB

Tableau 3. Prevalence and predictive values of cough and other asthma symptoms for diagnosing of asthma/EIB

Tableau 4. Prevalence and predictive values of questions on cough symptom for asthma diagnosis

Tableau 5. Prevalence and predictive values of questions on cough symptom for asthma diagnosis

LISTE DES ABREVIATIONS

AHR: airway hyper responsiveness

BIE: bronchoconstriction induite à l'exercice

BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive

CNIL: commission nationale de l'informatique et des libertés

CSI: corticostéroïdes inhalés

CVF: capacité vitale forcée

DEP: débit expiratoire de pointe

DPO: data protection officer

EIB: exercise induced bronchoconstriction

EFR: exploration fonctionnelle respiratoire

FENO: fraction exhalée d'oxyde d'azote

FEV1: forced expiratory volume in one second

GINA: global initiative for asthma

HRB: hyper réactivité bronchique

NO: oxyde d'azote

NPV: negative predictive value

PPV: positive predictive value

STOVAS: syndrome de la toux d'origine des voies aériennes supérieures

VEMS: volume expiratoire maximal en 1 seconde

VPN: valeur prédictive négative

VPP: valeur prédictive positive

I. PRESENTATION DU SUJET

1. L'asthme et son diagnostic

1.1. Epidémiologie

L'asthme est une maladie hétérogène chronique caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes, des symptômes d'intensité variable: respiration sifflante/sibilants, dyspnée, toux chronique, oppression/douleur thoracique; et une limitation variable du débit expiratoire. L'asthme est habituellement associé à une hyper réactivité bronchique (GINA main report 2019; Raheison C. et al. 2015).

Les études estiment que la pathologie asthmatique affecte environ 300 millions d'individus; avec une prévalence de 1 à 16% selon les populations (GINA main report 2019; appendix chapter 1;) et est responsable de 346 000 décès par an. L'asthme est une pathologie multifactorielle avec facteurs individuels (génétique; obésité; sexe; prématurité) interagissant avec des facteurs environnementaux (exposition allergènes; pollution atmosphérique ; tabagisme actif ou passif; infections virales)(GINA Main Report 2019). En France la prévalence de l'asthme chez l'enfant est de 11% (Delmas et al. 2017)

Le sexe masculin est un facteur de risque, puisque les études estiment que jusqu'à l'âge de 14 ans la prévalence de l'asthme est presque 2 fois plus importante chez les garçons que chez les filles; l'écart se réduit à l'adolescence (GINA Main Report 2019; appendix chapter 2).

Des facteurs multigéniques sont impliqués dans le mécanisme d'hyper réactivité bronchique, la synthèse de médiateurs inflammatoires, la réponse immunitaire à profil Th2 et non Th2 (Hye Yong Kim et al. 2010).

La prématurité, le petit poids de naissance sont également associés à un risque accru d'asthme de l'enfance. L'obésité est également un facteur de risque, les études montrent d'ailleurs qu'il n'y a pas de sur-diagnostic d'asthme dans les populations obèses que non-obèses; (GINA Main Report 2019)

Concernant les facteurs environnementaux: si l'exposition aux allergènes est connu comme facteur déclenchant d'une exacerbation aigüe chez les patients déjà diagnostiqués,

leur rôle exacte dans le développement de l'asthme est moins connu (GINA Main Report 2019). L'exposition aux poussières domestiques, acariens, moisissures sont des facteurs connus de développement de symptômes asthmatiformes jusqu'à l'âge de 3 ans.

Les infections virales, Virus Syncytiale Respiratoire et Rhino Virus Humain sont également des facteurs déclenchant, en particulier lorsqu'ils sont associés à un terrain atopique familiale prédisposant (Kusel MM et al. 2007). Plusieurs études prospectives sur le long terme mettent en évidence que près de 40% des enfants hospitalisés dans la petite enfance pour une infection documentée à VRS ont développé un asthme dans l'enfance (Sigurs N et al. 2010)

L'exposition tabagique est également un facteur environnemental impliqué dans le développement de l'asthme. Un tabagisme maternel pré-partum entraîne un sur-risque de développement de pathologie respiratoire et de symptômes asthmatiforme. (GINA Main Report 2019).

1.2. Les différents phénotypes d'asthme (GINA Main Report 2019)

Plusieurs phénotypes d'asthme ont été identifiés:

l'asthme allergique: phénotype facilement identifiable, se développant la plupart du temps durant l'enfance, et généralement associé à une histoire atopique/allergique personnelle ou familiale (rhinite allergique, dermatite atopique, allergie alimentaire). Ce phénotype est plus généralement associé à une inflammation bronchique éosinophile, médiée par cellules lymphocytaires à profil Th2.

l'asthme non allergique: ce phénotype est non associé à un terrain allergique, avec profil inflammatoire bronchique neutrophilique, éosinophile ou pauci granulocytaire. Ces patients ont un profil peu répondeur aux corticostéroïdes inhalés.

l'asthme de l'adulte: phénotype d'asthme se développant pour la première fois à l'âge adulte, observant plutôt un profil non allergique (l'asthme lié aux polluants professionnels pouvant rentrer dans cette catégorie), avec une tendance à la résistance aux CSI.

l'asthme persistant: asthme évolué avec limitation persistante du débit expiratoire, probablement secondaire au remodelage structurel des cellules musculaires lisses bronchiques.

l'asthme lié à l'obésité: la fréquence de l'asthme est augmenté au sein de la population en situation d'obésité (définie par un Indice de Masse Corporel $>30\text{kg/m}^2$). Si les causes de cette augmentation ne sont pas connues, il semblerait que des changements structurels de la fonction pulmonaire, ainsi qu'un état pro-inflammatoire lié à l'obésité puissent jouer un rôle.

1.3.Diagnostic de l'asthme; rôle du médecin généraliste

Cliniquement l'asthme est défini par un ensemble de symptômes respiratoires caractéristiques (recommandations GINA 2019. Raheison C et al 2015.): respiration sifflante/sibilants; dyspnée; toux non productive; sensation d'oppression thoracique/douleur thoracique. Ces symptômes sont d'intensité variable, souvent aggravés la nuit et/ou le matin, pouvant être déclenchés par des stimulus directes ou indirectes.

La présence de ces symptômes évocateurs doit faire réaliser des investigations complémentaires avant mise en place thérapeutiques (recommandations GINA 2019; Raheison C.et al 2015). Pour 25 à 35% des patients diagnostiqués en soins primaires, on ne peut par la suite confirmer le diagnostic (GINA Main Report 2019).

Selon les recommandations et consensus d'expert, le diagnostic d'asthme repose sur la présentation de symptômes caractéristiques et l'observation objective d'une limitation du débit expiratoire.

La spirométrie est recommandée en 1^è intention (GINA Main report 2019; Raheison C.et al 2015): mesure du DEP (Débit Expiratoire de Pointe, c'est à dire le débit maximal atteint dans les 100 millisecondes, illustrant l'expiration des grandes voies aériennes), mesure de la CVF (Capacité Vitale Forcée, représentant la totalité des volumes pulmonaires mobilisables expirés), du VEMS (Volume Expiratoire Maximal en 1 seconde, qui représente la CVF expirée en 1 seconde, reflétant le diamètre bronchique), par manoeuvre d'expiration forcée, avec rapport VEMS/CVF mettant en évidence un trouble ventilatoire obstructif, et test de réversibilité aux bronchodilatateurs; la limitation du débit expiratoire est définie selon les recommandations par un rapport

VEMS/CVF<0.75/0.8 chez l'adulte et <0.9 chez l'enfant. La réversibilité aux broncho-dilatateurs est définie par une augmentation du VEMS>12% et de plus de 200ml chez l'adulte et une augmentation du VEMS>12% seule chez l'enfant, par rapport aux valeurs pré-dilatation (Vremaroiu P et al.2016). Cependant la spirométrie recommandée en 1^è intention est peu accessible en soins primaires.

En seconde intention, et plus accessible en soins primaires, la mesure de la variabilité quotidienne du DEP est un moyen de mettre en évidence une limitation du débit expiratoire (GINA Main Report 2019; Raheison C. et al 2015), définie par une variabilité du DEP diurne>10% chez l'adulte et >13% chez l'enfant.

Chez les patients dont les résultats à la spirométrie et aux tests de réversibilité aux bronchodilatateurs sont peu contributifs les recommandations proposent la réalisation de test de provocation bronchique directs (métacholine, histamine, mannitol) ou indirects (test de provocation bronchique à l'effort) qui seront détaillées plus loin dans le texte.

1.4. Suivi du patient asthmatique

L'évaluation des symptômes, de l'obstruction des voies aériennes et des exacerbations est essentielle pour la surveillance des patients asthmatiques. La surveillance régulière par le médecin améliore l'état de santé, à condition qu'elle comprenne le contrôle des symptômes d'asthme, du traitement et des performances.

Dans les recommandations 2016, la SPLF préconise un suivi du patient asthmatique évaluant le contrôle de l'asthme catégorisé en 3 niveaux: contrôlé, partiellement contrôlé, non contrôlé (Raheison C. et al.2015). Les critères de catégorisation du contrôle de l'asthme sont basés sur l'interrogatoire relevant la présence de symptômes diurnes, nocturnes, la fréquence de recours au traitement de secours, le nombre d'exacerbations, et la variabilité du VEMS ou du DEP. Cette méthode d'évaluation est applicable en soins primaires .

L'évaluation clinique doit être régulièrement complétée par une mesure objective de la fonction respiratoire par mesure du VEMS en spirométrie (1^è intention). Cette méthode

reste supérieure à l'utilisation de la mesure de la variabilité quotidienne diurne du DEP, mais peu accessible en soins primaires. Le DEP peut être indiqué dans certaines situations: suivi du patient percevant mal ses symptômes, évaluation de la sévérité d'une exacerbation aiguë, diagnostic d'asthme en deuxième intention (Raheison C. et al. 2015, GINA Main Report 2019). Toutefois il ne peut se substituer à la mesure du VEMS, car il peut sous estimer l'obstruction bronchique (Thiadens HA. et al. 1999)

2. Hyper réactivité bronchique et sa relation à l'asthme

L'asthme est habituellement associé à une hyperréactivité bronchique définie comme une propension exagérée à la bronchoconstriction en présence de certains stimuli (Mihalache et Fitting, 2014). Du point de vue physiologique, la bronchoconstriction joue un rôle important dans la protection et la défense des voies aériennes (Mazzone et Undem 2016). La diminution du diamètre des voies aériennes provoquée par la bronchoconstriction limite non seulement l'arrivée des agents chimiques potentiellement dangereux jusqu'aux alvéoles, mais elle limite aussi leur absorption dans l'arbre bronchique par diminution de la surface de contact. Le régulateur dominant du tonus musculaire lisse bronchique et donc du calibre des voies respiratoires est la composante parasympathique du système nerveux autonome, qui fournit l'innervation cholinergique contractile et l'innervation NOergique relaxante aux muscles lisses (Mazzone et Undem 2016). La voie afférente de la bronchoconstriction est assurée par les fibres C et fibres $A\delta/\beta$ à adaptation rapide qui cheminent dans le nerf vague.

Les voies aériennes en bonne santé subissent normalement des fluctuations de tonus bronchomoteur et du débit d'air résultant des expositions ambiantes, de l'exercice et d'autres facteurs de stress, mais ces fluctuations ont généralement une étendue limitée (Borak et Lefkowitz, 2016). La fonction respiratoire reste donc dans une plage normale et les individus restent asymptomatiques. En revanche, les personnes ayant une HRB éprouvent des réponses excessives à des doses même faibles de stimuli déclencheurs.

Par exemple, chez les sujets asthmatiques, le muscle lisse se contracte de façon exagérée en réponse aux stimuli bronchoconstricteurs et le degré d'hyperréactivité bronchique (HRB) est en corrélation avec la gravité de l'asthme (Lotvall, Inman et al. 1998). Le sujet

asthmatique peut être 10 à 1000 fois plus réactif aux stimuli bronchoconstricteurs que les témoins sains. La cause sous-jacente de l'hyperréactivité bronchique n'est pas complètement élucidée. Il est généralement admis que l'inflammation des voies aériennes joue un rôle important dans ce phénomène. Il existe des preuves substantielles montrant que la HRB qui varie dans le temps (HRB variable) résulte principalement des effets aigus de l'inflammation des voies respiratoires, processus raisonnablement susceptible de fluctuer et de réagir de manière aiguë aux interventions telles que les corticostéroïdes inhalés (CSI). La HRB fixe, en revanche, semble plus étroitement liée aux modifications structurelles des voies respiratoires qui sont probablement causées par une inflammation chronique mais qui persistent après la suppression de l'inflammation par le traitement (Cockcroft DW et Davis BE. 2006)

Les modifications structurelles des voies respiratoires associées à la HRB fixe chez les asthmatiques incluent l'épaississement de la paroi des voies respiratoires, l'augmentation de la masse du muscle lisse bronchique, l'épaississement des membranes basales, la fibrose sous-épithéliale, des modifications de la matrice extracellulaire, la prolifération vasculaire et l'hypertrophie glandulaire ainsi que la plasticité neuronale (Mazzone et Undem 2016). Ces modifications, appelées collectivement remodelage des voies respiratoires, résultent initialement d'une inflammation chronique, mais peuvent persister indépendamment de l'inflammation en cours et leur persistance est corrélée à une HRB persistante. Même les interventions pharmacologiques qui suppriment l'inflammation des voies respiratoires et réduisent la fréquence et la gravité des exacerbations de l'asthme ne réduisent pas nécessairement ni n'éliminent la HRB persistante. Les facteurs spécifiques à l'origine de ces effets structurels ne sont pas bien compris, mais ils incluent l'infiltration inflammatoire de cellules, l'accumulation de mastocytes, la sécrétion de cytokines et de chimiokines et l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules musculaires lisses bronchiques (Dulin et al. 2003; Niimi et al. 2003; Cockcroft DW et Davis BE 2006; Lommatzsch, 2012).

2.1. Tests de provocation bronchique

Les tests de provocation bronchique mesurent la propension à la bronchoconstriction lorsque les voies respiratoires sont stimulées par les stimuli bronchoconstricteurs à l'action directe ou indirecte. Les stimuli à action directe tels que la méthacholine ou l'histamine provoquent une limitation du débit aérien via leur action directe sur les cellules musculaires lisses, sans l'implication des voies intermédiaires. Au contraire, les stimuli à action indirecte, comme les stimuli physiques, par exemple l'exercice, ou les produits pharmacologiques hypertoniques (mannitol) provoquent une limitation du débit d'air par leur action sur les cellules autres que les cellules musculaires lisses, par exemple les cellules inflammatoires, épithéliales ou neuronales qui, quand elles sont activées, libèrent les médiateurs neurotransmetteurs provoquant à leur tour une contraction des cellules musculaires lisses bronchiques (Figure 1) (Van Schoor J. et al. 2000; Hallstrand et al ; 2018).

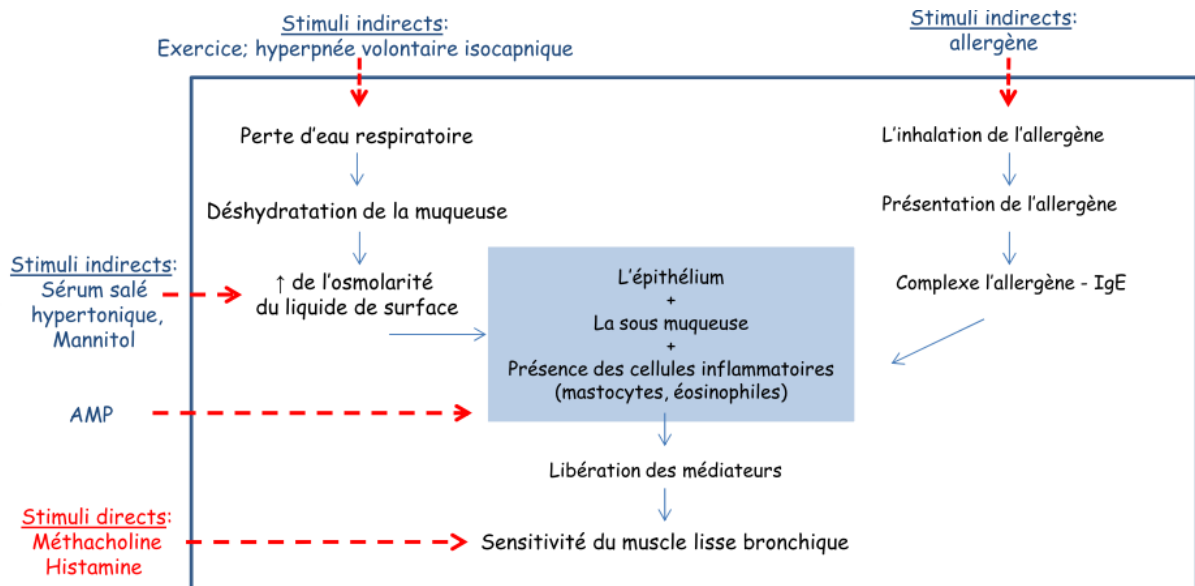


Figure 1: Illustration des mécanismes d'hyper réactivité bronchiques par stimuli directs et indirects (D'après Hallstrand et al. 2018)

Au sens large, les tests de provocation utilisant les stimuli directs ont une haute sensibilité diagnostique pour la présence d'asthme. En effet, la sensibilité et la valeur prédictive négative des tests utilisant la méthacholine ou l'histamine approchent 100% pour l'asthme cliniquement actif (c'est à dire symptomatique lors de la réalisation du test) (Joos GF et al.2003). En revanche, la spécificité et la valeur prédictive positive de ces tests pour l'asthme est faible et les sujets avec autres maladies respiratoires (c'est à dire BPCO, atopie, rhinite allergique) ou les fumeurs peuvent montrer une HRB aux stimuli directes. Ainsi, un test de provocation bronchique aux stimuli directs est extrêmement sensible et a une haute valeur prédictive négative, et permet d'écartier avec une quasi-certitude un diagnostic d'asthme cliniquement symptomatique lorsqu'il est négatif. Cependant , un test positif pour une concentration d'agent bronchoconstricteur basse (<1 mg/mL) détient une haute spécificité et une valeur prédictive positive pour l'asthme (Coates AL et al. 2017) (Mihalache A et Fitting JW.2014)

Les agents de provocation bronchique indirects déclenchent une bronchoconstriction par une ou plusieurs voies intermédiaires résumés plus haut dans le texte. Il est intéressant à constater que la plupart des agents qui causent une crise d'asthme dans la vie quotidienne sont des stimuli indirects. Étant donné que les stéroïdes inhalés modifient ou inhibent complètement l'hyperréactivité aux agents indirects, un résultat positif à un test indirect reflète à priori un état d'inflammation active des voies respiratoires. Malheureusement, ces tests possèdent une sensibilité relativement basse comparée à la méthacholine (Brannan et Loughheed, 2012).

2.1.1 Le test de provocation bronchique à l'exercice

La principale indication du test de provocation bronchique à l'exercice est le dépistage d'une bronchoconstriction induite à l'exercice (BIE) chez les patients présentant des symptômes survenant principalement ou exclusivement à l'exercice (Krafczyk et Asplund, 2011; Anderson, 2011).

Il peut être recommandé d'une part, lors d'une suspicion diagnostique d'asthme, c'est à dire chez les patients avec symptômes cliniques typiques caractéristiques de la pathologie

(histoire clinique personnelle, familiale, évocatrices avec spectre symptomatique de terrain asthmatique et/ou atopique), et que les premières investigations par spirométrie et test de réversibilité aux bronchodilatateurs s'avèrent peu contributives (lorsque l'augmentation du VEMS post bronchodilatation reste inférieure à 12% de la valeur pré dilatation) (recommandations GINA 2019). D'autre part comme un outil de suivi de la pathologie asthmatique, dans le but d'évaluer l'efficacité des thérapeutiques mises en oeuvre et de les adapter au mieux, le cas échéant.

Il permet également de dépister une bronchoconstriction induite par l'exercice: chez les patients asthmatiques ou non asthmatiques. Les études montrent que 10% de la population générale et 90 % de la population asthmatique présente une BIE. Chez les athlètes 11 à 50% de la population présente une BIE, notamment chez les athlètes de sports d'hiver (Krafczyk M.A et Asplund C.A. 2011). De plus, quelques études, dont une réalisée en France ont démontré la présence d'une bronchoconstriction induite par l'exercice chez les anciens prématurés avec et même sans antécédents de dysplasie bronchopulmonaire (Santuz et al.1995; Kriemler et al. 2005; Hamon et al. 2013).

Lorsque la spirométrie, le test de réversibilité aux bronchodilatateurs, et le test de provocation bronchique ne sont pas contributifs, les diagnostics différentiels suivantes sont à envisager (Weiler et al. 2016): la dyskinésie des cordes vocales (pouvant être mis en évidence par rhinolaryngoscopie); un syndrome d'hyperventilation; des pathologies pulmonaires obstructives, telle que la BPCO; des allergies alimentaires induites à l'exercice: identifiables par test de provocation ou les pathologies cardio-vasculaires orientant vers des examens à visée cardiologique.

En pratique médicale courante, le test de provocation bronchique à l'exercice est à réaliser en 1^{er} intention lorsque les symptômes cliniques sont évocateurs (recommandations GINA Main Report 2019). Selon plusieurs études (Lammers N et al. 2019) il semblerait qu'il existe une faible relation entre les symptômes rapportés à

l'exercice lors de l'interrogatoire des patients pédiatriques et la présence d'une hyper réactivité bronchique à l'effort.

Avant la réalisation du test de bronchomotricité à l'exercice dans le cadre d'une suspicion d'asthme ou de BIE (sauf chez les patients chez lesquelles le test est réalisé pour le contrôle d'efficacité du traitement) un arrêt des béta 2 mimétiques de courte durée d'action est nécessaire au moins 8h avant, des béta 2 mimétiques de longue durée d'action 36h avant, des CSI 6h avant, des CSI de longue durée d'action 24h avant, des antileukotriènes 4j avant, et des anti histaminiques 3j avant le test (Hallstrand et al; 2018).

Il est également nécessaire de rechercher les contre indications au test d'exercice: VEMS pré-test $\leq 75\%$ de la valeur théorique, une saturation pré test $\leq 94\%$, pathologies cardio-vasculaires ou facteurs de risques de pathologies cardio- vasculaires, épisodes infectieux récent des voies aériennes (Crapo et al. 1999).

Le test de bronchomotricité consiste d'une réalisation de spirométrie avant et après l'exercice sur un tapis roulant ou bicyclette ergométrique. La présence d'une bonne reproductibilité des paramètres spirométriques avant l'exercice est requise. Les conditions atmosphériques intérieures doivent reproduire les stimuli indirects facteurs de bronchoconstriction: température inférieure à 25°C et les taux d'humidité inférieurs à 50%. L'intensité maximale de l'exercice doit être atteinte en 2-3 min, définie par: 60% de la théorique de la ventilation volontaire maximale (VEMS $\times 40$), ou si le monitoring de la ventilation n'est pas réalisable, 85% de la théorique de la fréquence cardiaque maximale (220- âge). L'intensité maximale de l'exercice doit être maintenue pendant au moins 4 min, pour une durée totale de l'exercice à déterminer selon l'âge du patient: 6 min pour ceux dont l'âge <12 ans et 8 min pour les enfants de plus de 12 ans et les adultes (Crapo R.O et al. 1999).

En post exercice, le VEMS doit être mesuré à intervalles réguliers, de 5 jusqu'à 30 min. Dans la plupart des cas la chute du VEMS est maximale à 5-10 min, mais peut parfois survenir à 30 min (Hallstrand et al.2018)

La positivité du test à l'exercice, c'est à dire la présence d'une hyper réactivité bronchique est admise pour une chute du VEMS $\geq 10\%$ (ERS/ATS Hallstrand et al;2018), selon les études et les recommandations. Cependant certaines études recommandent la valeur de 15%, afin d'augmenter la spécificité du test d'exercice. (Parsons PJ et al. 2013).

3. La toux et son association à l'asthme

La toux est un motif fréquent de consultation en médecine générale; concernant la toux chronique elle représente un des motifs les plus fréquent de consultations en médecine générale et en pneumologie, sa fréquence varie de 3 à 40% en Europe et en Amérique du Nord. (Espinosa V et al. 2014). L'asthme est la deuxième étiologie la plus fréquente de toux chronique derrière le syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures (STOVAS) (Espinosa V et al. 2014).

En population pédiatrique les définitions de toux aigüe et chronique diffèrent de celle de la population adulte. La toux aigüe se définit pour une durée inférieure à 2 semaines, la toux aigüe prolongée pour une durée de 4 à 8 semaines, et la toux chronique pour une durée supérieure à 4 semaines. La toux chronique entraîne un impact négatif sur la qualité de vie, non seulement du sujet, mais aussi sur celle de son entourage. La toux reste un symptôme fréquent durant l'enfance même si son occurrence reste difficile à évaluer en l'absence de méthodes objectives pour mesurer la toux chez l'enfant. (Ioan I et al. 2014).

La toux, qu'elle soit aigüe ou chronique, est un symptôme fréquent au cours de l'asthme. La toux chez les patients asthmatiques est non seulement un symptôme commun et gênant (Brightling 2011; Escamilla et Roche 2014), qui apparaît souvent dans la phase prodromique d'une crise d'asthme , mais aussi un facteur prédictif de sévérité (Mincheva et al. 2014) et de mauvais pronostic .

Elle est rarement isolée (GINA 2019) et s'associe très souvent aux autres symptômes d'asthme. Plus rarement, la toux peut être au premier plan, voire isolée, définissant alors la toux équivalent d'asthme (Desai et Brightling, 2010) qui est non-productive, souvent

nocturne, parfois déclenchée par le froid, l'effort, la parole et susceptible d'évoluer vers un asthme typique dans un tiers des cas (Matsumoto et al., 2006 ; Niimi, 2011).

Les observations suggèrent que la toux chez des patients asthmatiques peut refléter la présence d'un dysfonctionnement des voies neuronales étant à l'origine d'une « hyperréactivité tussigène » (hypersensitivity cough syndrome) (Satia et al. 2017). Celle-ci se traduit par un déclenchement de la toux en réponse aux stimuli relativement inoffensifs, présents dans la vie quotidienne, comme le changement de température de l'air, l'exposition aux aérosols, aux parfums ou un déclenchement par le rire ou l'exercice. Les mécanismes expliquant "l'hyperréactivité tussigène" ne sont que partiellement compris et les spécialistes du domaine formulent l'hypothèse que la toux chronique est un trouble neuropathique qui découle de lésions neurales causées par divers facteurs inflammatoires, infectieux et allergiques (Chung et al. 2013). L'asthme est une pathologie associant plusieurs de ces facteurs susceptibles d'être à l'origine du développement d'une hyperréactivité tussigène conduisant aux symptômes de toux chronique fréquemment observés chez les patients concernés.

3.1. La toux et l'exercice

L'activité physique influence profondément la physiologie et la pathologie de la toux, comme c'est le cas pour la bronchomotricité. De nombreuses études ont démontré que les voies aériennes répondent par une bronchodilatation pendant l'exercice et qu'une bronchoconstriction peut être déclenchée quelques minutes après exercice par des conséquences de l'hyperpnée chez certains sujets .

L'exercice a des effets similaires sur la toux. Les ajustements des différents systèmes du corps humain à l'exercice activent de nombreux récepteurs sensitifs, dont un grand nombre a le potentiel de diminuer la réponse tussigène pendant l'exercice . De même, les conséquences de l'exercice aigu ou prolongé peuvent être à l'origine de la toux. Pourtant, aucune étude n'a été menée pour étudier en détail par quels mécanismes l'exercice et l'activité sportive induisent la toux (Varechova, Rivière, 2015).

La respiration par la bouche lors de l'exercice contourne le nez, dès lors les voies aériennes inférieures sont davantage impliquées dans l'humidification et dans le

réchauffement de l'air inspiré. Plus l'air inspiré est sec et froid, plus grande est la fréquence respiratoire et plus grand est le nombre de voies aériennes recrutées dans ce processus de conditionnement (Anderson et Holzer, 2000). Ceci provoque la déshydratation de l'épithélium des voies aériennes inférieures augmentant ainsi l'osmolarité du liquide du revêtement de surface. Dans ce processus, toutes les cellules constituant les parois du larynx, de la trachée et des bronches ont le potentiel de perdre leur volume et d'entraîner la libération de médiateurs à partir des cellules contenus dans les parois des voies aériennes, ce qui, dans sa finalité, peut conduire à l'apparition des différents symptômes respiratoires vus précédemment, y compris la toux. Banner et al. ont attiré l'attention sur la capacité du stimulus hyperosmolaire à provoquer la toux, en démontrant que la fréquence de la toux augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la perte d'eau par le système respiratoire.

Cependant, dans les conditions de la vie courante, la toux se présente en association avec un bronchospasme induit par l'exercice chez les sujets asthmatiques, chez les sujets présentant une infection aiguë des voies aériennes ou encore chez les athlètes d'élite (Heir T, Oseid S, 1994; Rundell et al., 2001; Turmel et al. 2012) . Il semble alors très probable, que la présence d'une inflammation des voies aériennes est nécessaire pour un déclenchement de la toux par l'exercice, comme c'est le cas pour la bronchoconstriction induite par exercice. En revanche, plusieurs travaux suggèrent que la toux est déclenchée par différents mécanismes physiopathologiques. D'après Purokivi et al., l'hyperpnée isocapnique d'air sec provoque la toux chez les asthmatiques quand le bronchospasme a été bloqué par le salbutamol. De même, la sensibilité du réflexe de toux à l'inhalation des substances hyperosmolaires, comme le mannitol et le sérum salé hypertonique, est augmentée, sous prétraitement par salbutamol, chez les sujets asthmatiques et chez les sujets présentant une toux chronique d'origine non asthmatique , comparés aux sujets normaux.

4. Objectif du travail

Comme décrit auparavant, la toux déclenchée par l'effort physique est un symptôme très fréquent chez les patients asthmatiques. Les mécanismes physiopathologiques responsables de cette toux semblent très complexes et ne sont pas complètement élucidés. Cependant, il existe de nombreux arguments en faveur d'une association temporelle entre le déclenchement de la toux et celui de la bronchoconstriction au cours de l'exercice dans l'asthme. En effet, la toux à l'exercice est rarement un symptôme isolé, il est souvent associé aux phénomènes reflétant l'obstruction des voies aériennes intrathoraciques comme les symptômes respiratoires (la respiration sifflante, la dyspnée ou l'oppression thoracique) ou la diminution significative du volume expiratoire maximale par seconde lors d'un test de provocation bronchique à l'exercice ou à la méthacholine.

L'objectif de ce travail a été de calculer la prévalence de la toux provoquée par l'exercice chez les enfants avec une bronchoconstriction induite à l'exercice et d'évaluer la validité de ce symptôme pour le dépistage de BIE dans le cadre de diagnostic et de contrôle d'asthme.

L'interrogatoire du patient concernant la toux associée à l'exercice est très simple et n'est pas coûteux et pourrait s'avérer utile afin de dépister la présence d'une BIE. Si la performance diagnostique de ce symptôme pour le BIE s'avère importante, son utilisation peut éventuellement remplacer le test de provocation bronchique à l'exercice, notamment chez les patients vivant dans les zones considérablement éloignées des centres hospitaliers disposant de ce test diagnostique.

5. Matériel et méthode

5.1 Population de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle monocentrique à visée évaluative avec une analyse rétrospective des dossiers médicaux informatisés du CHRU des patients pédiatriques venus au Service d'Explorations Fonctionnelles Pédiatriques du CHRU de Nancy pour réaliser le test de provocation bronchique à l'exercice entre juin 2017 et juin 2019. Chez une partie des enfants, les antécédents de la toux induite par exercice ont été relevés par 2 questionnaires validés, l'un utilisée dans le cadre d'une étude PATURE (Von Mutius et al., 2006) évaluant la toux sur une durée de 12 dernières mois et l'autre (Koo et al., 2019) évaluant la toux sur une période de 3 jours avant le test d'exercice. Le consentement informé des parents a été recueilli avant le test. Notre étude a reçu le consentement de la CNIL, en attente du numéro d'enregistrement au DPO.

Critères d'inclusion

Les dossier de tous les patients pédiatriques ayant réalisés le test de bronchomotricité à l'exercice, soit pour le suivi d'un asthme, soit pour bilan diagnostique d'asthme ont été inclus dans l'étude.

Ont été exclus les patients présentant au moment du test une contre-indication à l'épreuve d'effort: syndrome infectieux respiratoire de moins de 15 jours, épisode fébrile en cours, trouble ventilatoire obstructif objectivé avec mesure du VEMS basal <70% de la théorique, antécédent de pathologie cardiaque/mort subite familiale si absence de contrôle cardiologique .(Crapo RO; Casaburi R. Et al.1999)

Modalités de recueil des données dans le dossier médical

Dans le dossier médical, les données sur la présence des symptômes respiratoires évocateurs d'asthme/de bronchoconstriction induite par exercice ont été relevées par l'interrogatoire médical ou par les questionnaires.

Nous avons recueilli des données suivantes:

- le sexe et l'âge de l'enfant
- les antécédents de diagnostic médical d'asthme
- les traitements en cours (notamment à visée anti-asthmatique)
- le taux de NO exhalé
- les antécédents de toux à l'exercice, pendant exercice et après exercice
- la présence/l'absence d'une toux au cours du test de bronchomotricité à l'exercice, pendant la course sur le tapis et/ou après la course sur le tapis
- la variation de volume expiratoire maximal par seconde lors d'une manœuvre d'expiration forcée réalisée à 5min et à 15min après l'arrêt de l'exercice par rapport à la valeur initiale

Le critère de jugement principal a été la présence/l'absence d'une toux au test de provocation bronchique à l'exercice pendant et/ou après l'exercice. Les critères de jugement secondaire ont été la présence d'une toux à l'activité sportive au cours des 12 derniers mois d'après le questionnaire et la présence d'une toux à l'activité sportive au cours des 3 derniers jours pendant et/ou après l'exercice.

5.3 Statistiques

Nous avons cherché à évaluer la relation entre la présence d'une toux à l'exercice et la présence effective d'une bronchoconstriction induite à l'exercice, en déterminant sa performance diagnostique pour la présence d'une BIE.

Nous avons déterminé ses valeurs de sensibilité, définie comme la probabilité d'obtenir un résultat diagnostique positif lorsque la pathologie est présente (ici la BIE), de spécificité, à savoir la probabilité d'obtenir un résultat diagnostique négatif lorsque la pathologie observée est absente; ses valeurs prédictives positives (probabilité d'être atteint de la pathologie étudiée lorsque le test diagnostique est positif) et négatives (probabilité de ne pas être atteint de la pathologie observée lorsque le test diagnostique est négatif); ces dernières valeurs (VPP et VPN) sont liées à la prévalence de la pathologie étudiée au sein de la population observée. (Watson P.F et al.2010). Les valeurs de validité intrinsèque

(sensitivité et spécificité) et extrinsèque (VPP et VPN) on été calculés à partir d'un tableau de contingence obtenu en utilisant le test Chi-2 (SYSTAT 2012).

II. ARTICLE

Cough induced by exercise and its potential as a marker for exercise induced bronchoconstriction

L.Thietry¹, C.Bonabel¹, JM.Hascoët^{3,4}, C.Schweitzer^{1,4}, A.Divaret-Chauveau^{2,4}, I.Ioan^{1,4}, S.Demoulin-Alexikova^{1,4}

1.Lung Function Testing Lab, Children's University Hospital-Nancy (France)

2.Pediatric clinic, Children's University Hospital-Nancy (France)

3.Department of neonatal medicine, Regional maternity Hospital-Nancy (France)

4.Research Unit EA 3450 DevAH - Development, Adaptation and Handicap, Campus Biologie Santé, University of Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Abstract

Background: Asthma is the most common chronic disease in pediatric patients with a cough as one of the most common symptoms. Knowing that laboratories of lung function exploration are difficult to access in primary care, especially when patients live in rural area, we have tried to find out a way for assessing asthma/ exercise induced bronchoconstriction (EIB) without performing a bronchial provocation test. The aim of this study was to assess the validity of cough symptom at exercise reported by medical history taking for diagnosis of EIB.

Methods: We have performed a retrospective study that reviewed the available data on patients that underwent exercise challenge test. Clinical records of 246 patients were analyzed for this study, when searching for the presence of cough at exercise challenge and history of cough at exercise by simple medical history taking. In 69 patients, presence of cough was assessed by validated questionnaires which reported the symptom of cough at exercise, in the one hand during the last 12 months, on the other hand during the last 3 days. The validity of cough at exercise was assessed by calculation sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for the presence of EIB. Exercise induced

bronchoconstriction was defined as a decrease of FEV1 \geq 10% from baseline pre-test value.

Results: Cough provoked by exercise challenge using treadmill (during and/or after exercise) had low sensitivity (22.1 - 54.5%), but rather high specificity for EIB (69.6% -84.8%) with a relatively high positive predictive value (70.8 - 76.8%). The specificity and PPV of cough provoked during exercise challenge (91.8% and 86.7%) for EIB diagnosis were highest in children that underwent exercise challenge in order to assess the control of asthma. In children that underwent history taking by validated questionnaires (n=69), history of cough caused by exercise in the last 12 months and history of cough caused by exercise during the last 3 days had relatively high sensitivity (76.9 - 90.0%) and NPV (83.3 - 92.3%), but very low specificity (13.5 - 53.7%) and PPV (20.8 - 28.6%) for EIB diagnosis.

Conclusions: Our study have revealed a relatively high specificity and PPV of cough provoked during or after exercise challenge for EIB, especially in asthmatic patients that underwent exercise challenge to assess asthma control. This suggests that cough provoked during vigorous exercise could be used as a marker of unsatisfactory controlled asthma. However, history of cough at exercise reported by children during history taking had low specificity and PPV but high sensitivity and NPV for EIB diagnosis suggesting that absence of cough at exercise may be a good marker of absence of EIB. Further prospective studies should be realized in order to confirm the use of cough at exercise in EIB diagnosis

1. Introduction

Importance of correct diagnosis of asthma is obvious and the use of objective assessments of lung function and airway hyperresponsiveness helps to diminish the cases of misdiagnosis, avoid missing other important diagnosis and avoid inappropriate prescription of asthma treatment. For example, in Canada, 28% of patient with physician diagnosis of asthma was misdiagnosed (Pakhale et al., 2011).

However, according to GINA main report, in 25 to 35% patients with physician diagnosis of asthma, such diagnosis cannot be confirmed by objective test. This is probably due to the problems of accessibility of objective measures for asthma, performed mostly in lung function laboratories situated in hospital centers. Once patient diagnosed and treated with asthma, the level of asthma control should be assessed in order to identify the patient's personal best and to decrease the future risk of exacerbations (GINA 2019). Here, lung function assessment is an important part to assess asthma control, especially in order to identify whether patient is at risk of exacerbations or of persistent airflow limitation.

Bronchial hyperresponsiveness (BHR) is one of the hallmark features of asthma. Assessment of BHR by bronchial challenge test is useful in asthma diagnosis and/or control in both adults and children. Up to 90% of asthmatic subjects have BHR induced by exercise, the feature commonly named as exercise-induced bronchoconstriction (EIB) and exercise challenge test has a high specificity for asthma diagnosis. It is also frequently used to assess the efficacy of treatment in asthmatic subjects (Joos et al., 2003).

Exercise challenge testing, however, places high demands on health-care resources and is therefore not widely used to evaluate pediatric asthma patients. Many researchers have evaluated other tests used in lung functions labs to serve as surrogate for diagnosis of asthma or exercise induced bronchoconstriction (Lex et al., 2007; Kim et al., 2018). For example, Kim and coworkers reported a high sensitivity (82.9%) and moderate specificity (61.1%) of exhaled nitric oxide (20 ppb as cut-off value) and a moderate sensitivity (61.0%) and relatively high specificity (88.2%) of indirect bronchial challenge using

mannitol for EIB in asthma patients. However, these tests need the access to lung function laboratory in order to diagnose or to control for asthma.

Exercise induced cough is a frequent symptom in asthmatic patients (Barreto et al., 2019). The physiopathological mechanisms responsible for such cough are complex and not fully understood (Anderson et Holzer, 2000). However, there exist many arguments suggesting the presence of a temporal relationship between cough and bronchoconstriction provocation by exercise in asthma. Indeed, exercise induced cough is rarely an isolated symptom, it is more often associated either with respiratory symptoms reflecting intrathoracic airway obstruction such as wheezing, dyspnea or chest tightness or at least with significant decrease of forced expiratory volume per second during bronchial challenge to exercise or methacholine (Morice 2004).

The aim of this work was to assess the prevalence of exercise-induced cough in children with exercise-induced bronchoconstriction and to assess the validity of this symptom to distinguish between the presence or absence of an EIB.

Questioning the patient about exercise-related cough is very simple and inexpensive and may be useful as a surrogate of exercise challenge test in the diagnosis and control of asthma, especially in patients living in areas where objective measure of EIB is inaccessible.

2. Material and methods

This study has been performed in the laboratory of pediatric lung function testing of University Hospital Center in Nancy, France. The source population included the children that came to laboratory in order to perform exercise challenge testing between June 2017 and June 2019.

The authors retrospectively reviewed the available data on patients asthma symptoms recorded in clinical case records so as on data obtained during exercise challenge test.

The following data were recorded:

- age and sex of the children
- medical background of doctor diagnosis of asthma
- medical treatment against asthma

- the value of exhaled fraction of Nitric Oxide
- the history of cough induced by exercise (i.e during and/or after exercise)
- the presence or absence of a cough at the exercise challenge test: during the run on the treadmill and/or after the run.
- the percent difference between the pre-exercise FEV1 value and the lowest FEV1 value recorded within 15 minutes after exercise

Data were extracted by one person from technical or subjective case notes and classified in two categories according to the result of exercise challenge test.

While handling the data, the regulations of the French legislation on La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 (loi Jardé) were respected.

As noted, evaluation of the data was performed anonymously without any information regarding the patient details except their information about asthma symptoms and exercise challenge test. Informed consent was waived by the parents of children. The collected data were compiled in an electronic database (Microsoft Excel for Windows, Microsoft Corp., Redmond, WA).

All children that came to perform exercise challenge were checked for absolute contraindications (AC) for such test. These were:

- FEV1<70%
- infection of airways in the last 2 weeks
- episode of fever (>38°C) during the last 2 weeks
- medical history of sudden death in the family or cardiovascular disease (without cardiological assessment.(Crapo RO; Casaburi R. Et al. 1999)

In the case of presence of absolute and relative contraindications, children were not allowed to perform exercise challenge.

Exercise challenge test

Exercise challenge test consisted from forced expiratory maneuvers in order to assess FEV1 before exercise, exercise on treadmill and forced expiratory maneuvers in order to assess FEV1 after exercise.

Spirometry was performed according to current guidelines (Miller et al., 2005) and Nitrous Oxide in exhaled breath (FENO) measured by the single breath method using a NIOX-02-1000 Nitric Oxide Monitoring System (AEROCRINE AB, Solna, Sweden) (American Thoracic Society, European Respiratory Society, 2005).

Exercise challenge test was performed on a motor-driven treadmill (h/p/cosmos mercury med 4.0, Nussdorf—Traunstein, Germany) in a climate room, where ambient temperature ranged 14–19°C and the water content of the inspired air was less than 10 mg/L (Anderson and Brannan, 2003). Heart rate was measured using a heart rate monitor (Polar B1, Helsinki, Finland). Treadmill speed and slope were adjusted during the first 2–3 min to achieve a heart rate target of > 80% of the predicted maximum (calculated as 220 – age in years). The exercise ended when the patient has exercised at the target level of heart rate for 4 minutes.

Serial measurements of lung function by forced expiratory maneuver at 5th and 15th minute after exercise were used to determine whether the test is positive and quantify the severity of bronchoconstriction. At least 2 acceptable forced expiratory manoeuvres were obtained at each testing interval and the best FEV1 at each interval was reported.

The presence of EIB was defined by plotting FEV1 as a percentage decline from the pre-exercise baseline FEV1 at 5th and 15th minute post-exercise. A decrease of $\geq 10\%$ from baseline FEV1 was accepted as an abnormal response relative to population normal values and was retained as positive test response. The diagnosis of asthma/EIB was confirmed from based on a positive test response.

Statistical analysis

The statistical analysis were performed with SYSTAT 12 system. Using Chi-2 test, we were able to obtain the values of sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictiv value, and determine the validity of cough symptom at exercise for Exercised Induced Bronchoconstriction diagnosis.

3. Results

Of the 255 subjects that went to perform exercise challenge test in our lung function laboratory in a period from June 2017 – June 2019, 9 subjects were excluded from analysis due to incomplete information about doctor diagnosis of asthma and asthma treatment in medical recordings. Out of resting 246 patients, 63.0% (n=155) had doctor diagnosed asthma and 61.8% (n=152) were on asthma medication during the exercise challenge.

One hundred and twelve patients (45.5%) coughed at exercise challenge, 48 patients (19.5%) while exercising on treadmill and 95 patients (38.6%) coughed within 15 minutes after cessation of exercise on treadmill.

Out of 246 patients, 62.6% (n=154) were diagnosed as having exercise induced bronchoconstriction (EIB) according to the results of exercise challenge test. As can be seen from Table 1, patients with and without EIB did not differ in age, sex or cough prevalence during exercise. However, patients with diagnosed EIB had significantly higher levels of exhaled nitric oxide (31.8 ppb (95%CI: 27 - 36.7 ppb) vs. 12.5 ppb (95%CI: 10.5 - 14.3 ppb); p=0.0005) and cough prevalence induced by exercise challenge (54.5% vs. 30.4%, p=0.0005), especially that cough occurring within 15 minutes after cessation of exercise on treadmill (47.4%, p=0.0005), when compared to children without EIB.

Table 1. Baseline characteristics of patients who underwent exercise challenge test.

	Exercise challenge test		p
	≥ 10% fall in FEV1	< 10% fall in FEV1	
N	154	92	
Sex (F/M)	61/93	43/49	0.275
Exhaled Nitric Oxide (ppb)	31.8 (27.0 - 36.7)*	12,5(10.5 - 14.3)*	0.0005
Age (yrs.), SD	10.8 (3.5)**	10.5 (3.1)**	0.46
Doctor diagnosis of asthma	68.8%	53.3%	0.012
Asthma medication	68.2%	51.1%	0.008
Cough induced by exercise challenge	54.5%	30.4%	0.0005
Cough during exercise challenge	22.1%	15.1%	0.17
Cough after exercise challenge	47.4%	23.9%	0.0005

* 95%CI; **SD

3.1 Cough induced by exercise at treadmill and its validity for diagnosis of EIB

The prevalence of cough induced at exercise was 45.5% (CI:39.2 - 52.0%), that induced during exercise was 19.5% (CI:14.8 - 25.1%) and that induced after exercise was 38.6% (CI:32.6 - 45.0%). The prevalence of EIB in our sample population was 62.6% (CI:56.2 - 68.6%).

The cough induced at exercise on treadmill (during and/or after exercise) had relatively low sensitivity (22.1 - 54.5%), but rather high specificity for EIB (69.6% -84.8%) with a relatively high positive predictive value (70.8 - 76.8%) (Table 2).

In children that performed exercise challenge test in order to diagnose asthma, cough at exercise challenge (during and/or after exercise on treadmill) had rather low sensitivity (16.7 – 52.1%), and moderate specificity (62.8 – 76.7%) with a highest specificity of cough during exercise (76.7%) for EIB, whereas NPV and PPV were relatively low (Table 2).

In children that performed exercise challenge in order to control for asthma, cough at exercise had low sensitivity (24.5 – 55.7%), but high specificity (75.5 – 91.8%), especially that during exercise (91.8%) and high PPV (81.7-86.7%) for EIB.

Table 2. Prevalence and predictive values of cough induced by exercise challenge test for diagnosing of asthma/EIB

N=246	Prevalence (%)		sensitivity	specificity	PPV*	NPV*
	Symptom	EIB				
All children						
Cough - - - -						
- at exercise	45.5	62.6	54.5	69.6	75.0	47.8
-during exercise	19.5	62.6	22.1	84.8	70.8	39.4
-after exercise	38.6	62.6	47.4	76.1	76.8	46.3
Asthma diagnosis (n=91)						
Cough - - - -						
- at exercise	45.0	52.7	52.1	62.8	61.0	54.0
-during exercise	19.8	52.7	16.7	76.7	44.4	45.2
-after exercise	38.5	52.7	50.0	74.4	68.6	57.1
Asthma control (n=155)						
Cough - - - -						
- at exercise	45.8	68.4	55.7	75.5	83.1	44.0
-during exercise	19.3	68.4	24.5	91.8	86.7	36.0
-after exercise	38.7	68.4	46.2	77.5	81.7	40.0

PPV - Positive predictive value; NPV – Negative predictive value

3.2 Cough symptom reported by patients during history taking and its validity for diagnosis of EIB.

In order to evaluate whether there is a predictable relationship between EIB and cough symptom at exercise identified by history taking, we further determined its validity to distinguish between the presence or absence of an EIB.

Out of all 246 patients, in 72% (n=177) cough and other asthma symptoms were reported by history taking by medical doctor and in resting 28% (n=69) by using validated questionnaires.

We have found a significant difference in prevalence of EIB between patients that underwent history taking by medical reporting (79.7% (95%CI:72.8 - 85.2%)) and when using validated questionnaires (18.8% (10.8 - 30.4%, p=0.0005). For this reason, the validity of cough symptom at exercise was calculated separately for each type of history taking.

3.2.1 Cough and other asthma symptoms reported by patients during history taking by medical doctor and their validity for diagnosis of EIB

In 177 out of all 246 patients (72%) cough and other asthma symptoms were reported in medical record by history taking the day of exercise challenge testing.

The medical records that concerned asthma symptoms at exercise were recorded in almost majority of patients, cough in 97.2% (172/177); wheezing in 95.5% (169/177) and dyspnea in 96% (170/177) of patients. Cough and dyspnea were reported by more than half of children, whereas wheezing was reported by about one third of children. The prevalence of EIB was relatively high and present in around 80% of patients that underwent exercise challenge testing.

Cough at exercise had moderate sensitivity and relatively high PPV, whereas its specificity and NPV were low. In the other hand, wheezing at exercise had a relatively high specificity and PPV for diagnosis of EIB/asthma, but its sensitivity and NPV were low. Finally, dyspnea had a poor sensitivity, specificity and NPV with a relatively high PPV for EIB/asthma diagnosis (Table 3).

Table 3. Prevalence and predictive values of cough and other asthma symptoms for diagnosing of asthma/EIB

N=177	Medical report of symptom (%)	Prevalence (%)		Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
		Symptom	EIB				
History of asthma symptoms at exercise							
Cough	97.2 (172)	59.3	79.1	61.0	47.2	81.4	24.3
Wheezing	95.5 (169)	38.5	79.9	42.2	76.5	87.7	25.0
Dyspnea	96.0 (170)	54.7	79.4	52.6	37.1	76.3	18.9

3.2.2 Cough and other asthma symptoms reported by patients during history taking by using questionnaires and their validity for diagnosis of EIB

In 69 patients, asthma symptoms were identified by two questionnaires distributed the day of exercise challenge. Cough and other asthma symptoms were almost completely recorded when using questionnaires, the day of exercise challenge testing. Table 4 shows the prevalence of EIB in these patients so as the predictive values of cough symptom for EIB/asthma diagnosis.

The prevalence of cough without a cold reported less than once a month in the last 12 months was rather high in population studied (85.5% (95% CI/ 74.5 - 92.5%) and decreased by half when reported more than twice a month (44.9% (95% CI: 33.1 - 57.3%).

The prevalence of night cough without a cold reported less than one a month was 63.2% (95% CI: 50.6 - 74.3%) and decreased by two thirds when reported more than twice a month (20.6% (95% CI: 12.1 - 32.4%).

Concerning cough without a cold caused by physical exercise in the last 12 months, the prevalence of cough provoked at exercise was 69.6% (95% CI: 57.2 - 79.8%), of that provoked during exercise was 51.5% (95% CI: 39.1 - 63.6%), the prevalence of cough provoked at the end of exercise was 60.3% (95% CI: 47.7 - 71.7%).

Concerning cough caused by physical exercise in the last 3 days, the prevalence of cough provoked at exercise was 52.26% (95% CI: 39.8 - 64.4%).

History of cough without a cold caused by physical exercise in the last 12 months had high sensitivity and NPV, with a poor specificity and PPV for asthma/EIB diagnosis. Question on history of cough at the end of exercise had highest sensitivity and a relatively high NPV (but the lowest specificity) out of all questions related to cough without a cold in the last 12 months. History of cough caused by physical exercise during the last 3 days had a relatively high sensitivity and moderate specificity, with a high NPV.

Concerning questions about cough without a cold, they had a high NPV, low PPV and their sensitivity depended on cough frequency: presence of such cough less than one a

month had a relatively high sensitivity with very poor specificity for diagnosis of EIB; and the presence of such cough at least twice a month had a moderate sensitivity and specificity for asthma diagnosis (Table 4).

The question on night cough without a cold in the last 12 months that occurred less than once a month had rather poor sensitivity and specificity, however, when this symptom occurred at least twice a month, it had rather high specificity and NPV for asthma diagnosis.

Table 4. Prevalence and predictive values of questions on cough symptom for asthma diagnosis

N=69	Prevalence (%)		Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
	Symptom	EIB				
Cough without a cold during the last 12 months						
Less than once a month	85.5	18.8	84.6	14.3	18.6	80.0
At least twice a month	44.9	18.8	53.8	57.1	22.6	84.2
Cough at night without having a cold during the last 12 months						
Less than once a month	63.2	18.8	46.1	32.7	13.9	72
At least twice a month	20.6	18.8	21.3	80.0	21.4	81.5
Attack of cough without a cold caused by physical exercise during the last 12 months						
At exercise	69.6	18.8	76.9	32.1	20.8	85.7
During exercise	51.5	18.8	80.0	29.7	23.5	84.6
At the end of exercise	60.3	18.8	90.0	13.5	21.9	83.3
Attack of cough caused by physical exercise during the last 3 days						
At exercise	61.2	19.4	84.6	44.4	26.8	92.3
During exercise	58.2	19.4	76.9	46.3	25.6	89.3
After exercise	52.2	19.4	76.9	53.7	28.6	90.6

The table 5 shows predictive values of several questions concerning wheezing for diagnosis of asthma/EIB. The question on wheezing ever had the highest sensitivity and a relatively high NPV. Wheezing and wheezing without a cold in the last 12 months at least twice a month showed the highest specificity and NPV for diagnosis of asthma/EIB. Wheezing without a cold caused by exposition to allergens or pollutants had also a rather high specificity and NPV for diagnosis of EIB

Table 5. Prevalence and predictive values of questions on cough symptom for asthma diagnosis

	Prevalence (%)		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
	Symptom	EIB				
Wheezing or whistling ever						
at any time in the past	69.6	18.8	69.2	30.4	18.7	80.9
Wheezing or whistling during the last 12 months						
Less than once a month	58.8	19.4	61.5	41.8	20.0	82.1
At least twice a month	8.8	19.4	23.1	94.5	50.0	83.9
Wheezing or whistling without a cold during the last 12 months						
Less than once a month	42.6	19.4	46.1	58.2	20.7	82.1
At least twice a month	5.9	19.4	15.4	96.4	50.0	82.8
Wheezing or whistling without a cold during the last 12 months						
Caused by excitation or exercise	41.2	18.8	46.0	60.0	21.0	82.5
Caused by exercise	40.6	18.8	46.1	60.7	21.4	82.9
Caused by allergens or pollutants	15.9	18.8	15.4	83.9	18.2	81.0

4. Discussion

Exercise induced bronchoconstriction is a very frequent problem in patients with asthma diagnosis. Up to 90% of persons previously diagnosed with asthma have EIB (Parsons and Mastronarde, 2005). Given this enormous prevalence of EIB in asthma patients, assessing the presence of airway hyperresponsiveness to exercise is one of objective tests that help to confirm asthma diagnosis at one hand and to assess asthma control and severity (when the other possibilities have failed) at the other hand.

As the accessibility of lung function test and bronchial challenge tests in primary care is very low, we attempted to find out whether the report of a cough symptom associated to exercise could be used as a screening item to identify the presence of EIB. Several studies have already evaluated the validity of the asthma symptoms for medical asthma diagnosis, but there is no study that took as a gold standard the presence of EIB during exercise challenge test.

This is the first study that analyzed the prevalence and the validity of cough symptom associated to exercise for asthma diagnosis and control in a population of children that came to perform exercise challenge test in order to diagnose or to assess the control of asthma.

As can be seen from the results, majority of children came to our laboratory to perform exercise challenge test in order to evaluate the control of asthma and majority of children were on asthma medication the day of the test. Exercise-induced bronchoconstriction was found in 62% of all children that underwent the test. There was no difference in age or sex between those with and without EIB. On the other hand, children with EIB had significantly higher levels of Exhaled Nitric Oxide (FeNO), significantly higher prevalence of cough induced by exercise challenge, especially that induced after cessation of exercise (Table 1) compared to children without EIB.

Several pediatric studies have already shown a high sensitivity (89%), specificity (88%), positive (92%) and negative (82%) predictive value of exhaled nitric oxide for asthma diagnosis when 20 ppb cut-off value was used (Sivan et al.2009; Peirsman et al.2014).

The use of an increased FeNO as a good surrogate of EIB was suggested in atopic childhood asthma (Lex et al. 2007) so as in asthmatic children whose asthma diagnosis

was based on clinical history and examination, and on pulmonary function parameters (Scollo et al. 2000). The problem is that an allergic sensitization alone, without any clinical manifestation of atopic disease or asthma is strongly associated with elevated levels of exhaled nitric oxide (Paraskakis et al.2006; Sordillo et al. 2011), explaining at least partially a moderate specificity of this marker for EIB.

The prevalence of cough provoked in the course of exercise challenge testing was relatively high in our study and significantly higher in children with EIB compared to children without EIB. Cough provoked during exercise had the lowest prevalence when compared to that after exercise that agrees with previous observations in athletes (Turmel et al., 2012). From the physiological point of view, cough is a respiratory behavior that is suppressed during exercise in order to favor the metabolic drive to breathe (Demoulin-Alexikova et al.2017). In our study, cough during exercise had a highest specificity and relatively high PPV for EIB, especially in asthmatic children that realized exercise challenge for asthma control (table 2). These finding could be explained by the fact, that cough in asthmatic patients is not only a common and bothersome symptom (Brightling 2011, Escamilla and Roche 2014), which often appears in the prodromal phase of an asthma attack (Beer et al., 1987), but also a predictive factor of asthma severity (Mincheva et al., 2014) and its poor prognosis (Thomson et al., 2013). Its presence during exercise, when physiologically it should be suppressed suggests dysfunction of cough neuronal pathways causing a "hypersensitivity cough syndrome" that causes coughing in response to relatively harmless stimuli in daily life such as changes in air temperature, exposure to aerosols, perfumes, or triggering by laughter or exercise (Satia et al., 2017). The mechanisms explaining such "cough hyperreactivity" are only partially understood and experts in the field hypothesize that chronic cough is a neuropathic disorder that results from neural lesions caused by various inflammatory, infectious and allergic factors (Chung et al. 2013). As asthma is a pathology associating several of these factors it is not surprising that cough provoked at exercise, and especially during exercise may be frequently reported by asthmatic patients.

A high specificity and PPV of cough provoked during or after exercise challenge for EIB in asthmatic patients suggests the possibility to use such symptom as a marker of unsatisfactory controlled asthma.

Owing to the fact that coughing in response to relatively harmless stimuli in daily life may be observed in other disorders than asthma (atopic diseases, gastroesophageal reflux disease, upper airway cough syndrome or protracted bronchitis), cough provoked by exercise may be also observed in other disorders. It is therefore not surprising that cough at exercise had lower specificity and lower PPV in children with suspicion of asthma than in those with diagnosed asthma. In fact, out of all children that came to perform exercise challenge in order to diagnose for asthma/EIB, 39% (16/41) of children that coughed at exercise had no EIB and their cough could be caused by other pathologic conditions that constitute alternative diagnoses of asthma (GINA Main report 2019) and/or chronic cough.

As the main objective of our study was to find out whether cough at exercise could be used as surrogate of EIB especially in primary practice, the main goal was to analyze the validity of such symptom when it is reported by patients during history taking, either by history taking by medical doctor or when using questionnaires.

Our results have shown that history of cough at exercise was reported in almost all patients that underwent history taking by medical doctor (n=177) (Table 3). Sensitivity (61.0%) and specificity (47.2%) of such symptom reporting for EIB diagnosis were low to moderate, but PPV was rather high (81.4%). However, some important elements that could increase sensitivity or specificity of this symptom for EIB were certainly missed in this kind of history taking so as by the retrospective design of the study. For example, we could not obtain information about the frequency and duration of such symptom in the patient.

In children that underwent history taking by validated questionnaires (n=69), cough at exercise was also reported in all (for cough reported during the last 12 months) or almost

all patients (for cough reported during the last 3 days). Here, the symptom of cough without a cold caused by exercise in the last 12 months so as cough caused by exercise during the last 3 days had relatively high sensitivity (76.9% - 84.6%) and NPV (83.3 - 92.3%), but very low specificity (13.5 - 53.7%) and PPV (20.8 - 28.6%) for EIB diagnosis. Due to the low sample size, we could not analyze the validity of cough symptom reported during history taking separately in patients that underwent exercise challenge in order to diagnose for asthma or to assess the control of asthma.

As it can be seen from results, there is a big difference in sensitivity, specificity, PPV and NPV values of cough induced by exercise on treadmill compared to that reported when using questionnaires. Whereas cough induced by exercise on treadmill had rather high specificity and PPV, cough at exercise reported by questionnaire had high sensitivity and NPV. These results are, however, in agreement with other study that has reported history of exercise-induced cough in children that underwent exercise challenge testing (Barreto et al., 2019). In this study, prevalence of EIB was 40% and the history of exercise-induced cough in the last 12 months had a very high sensitivity (88.9%) but moderate specificity for EIB in children with diagnosed asthma that underwent exercise challenge in order to assess the asthma control.

The differences in validity between cough at exercise challenge and history of cough at exercise were likely caused by several factors. Firstly the differences in validity could be caused also by different prevalence of EIB in all patients included in the study that served to calculate the validity of cough induced by exercise on treadmill, compared to the low prevalence of EIB in patients that underwent history taking by questionnaires. In general, the sensitivity and specificity assess the accuracy of alternative test relative to a reference standard. By contrast, PPV (NPV) assess the probability that subjects with a positive (negative) alternative test result do have (do not have) a condition of interest. Therefore, in order to decide about individual patient, PPV and NPV should be retained as the metrics of choice (Trevethan R, 2017). However, PPV and NPV are directly related to the prevalence of the condition of interest in the population. When prevalence of condition is low, NPV tends to be high and vice versa (Parikh et al., 2008).

The difference in prevalence of EIB between all patients included in the retrospective analysis compared to those that reported their symptoms when using questionnaires was likely caused by the change of conditions when referring patients for exercise challenge test. That could be influenced by different use of exercise challenge test by referring doctors so as by the increase of area of reference of our hospital over time. Doctors, who have their practice near to our lung function laboratory, were likely to address patients in whom the variable expiratory airflow limitation was not confirmed by positive bronchodilator reversibility test (as recommended by GINA 2019), so as those with a high pre-test probability for EIB (according to increased values of exhaled nitric oxide). On the other hand, doctors, who have their practice in rural areas were likely to address all patients with suspected asthma/EIB directly to exercise challenge testing, as they had no possibility to perform spirometry or exhaled nitric oxide in order to confirm variable expiratory flow limitation by positive bronchodilator reversibility test or the presence of asthma like inflammation. Such differences in recruitment for exercise challenge test likely caused different prevalence of EIB over time.

Secondly, it is very likely that the type, duration, intensity so as climatic conditions of exercise realized during exercise challenge testing and that performed by children in everyday life may not be comparable. The vigorous exercise during exercise challenge performed in controlled climatic conditions (cold air and low humidity) warrants the increase of cardiac output and minute ventilation, inducing hyperosmolar environment that leads to release of mediators from inflammatory cells causing bronchoconstriction and cough (Weiler et al., 2016). Therefore, it is not surprising that cough provoked in the course of exercise challenge had rather high specificity and positive predictive value for EIB diagnosis, meaning that there were a very few children that coughed in the course of exercise challenge which not having EIB.

On the other hand, physical exercise performed by children during everyday life and associated with cough was performed during different climatic conditions, environmental conditions and might vary considerably in intensity and/or duration over time. These and

other factors (environmental pollution, atopic status) could provoke that there were many children that reported (at least once) the presence of cough at exercise but did not have EIB (many false positive subjects, low specificity and PPV). However, concerning history of cough at exercise our results have shown that majority of children that did not reported cough at physical exercise did not have EIB (few false negative subjects, high sensitivity and NPV). These results show that history of cough at exercise has similar sensitivity and NPV as exhaled nitric oxide for asthma diagnosis when 20 ppb cut-off value was used (Sivan et al.2009; Peirsman et al.2014). Similarly to exhaled nitric oxide, cough at exercise (especially during exercise) may be present in children with atopy alone and without any clinical manifestation of asthma as suggested in the study of Demoulin-Alexikova and coworkers (2017). It is very likely that elevated levels of exhaled nitric oxide, history of cough at exercise and EIB are interrelated. However, further studies are needed in order to clarify the relation between these factors.

5. Conclusions and Perspectives

Our retrospective study have revealed a relatively high specificity and PPV of cough provoked during or after exercise challenge for EIB diagnosis, especially in asthmatic patients that underwent exercise challenge in order to assess asthma control. This suggests that cough provoked during vigorous exercise could be used as a marker of unsatisfactory controlled asthma. However, history of cough at exercise reported by children during history taking had low specificity and PPV but high sensitivity and NPV for EIB diagnosis suggesting that absence of cough at exercise may be a good marker of absence of EIB. However, many questions about the relation between cough and bronchoconstriction induced by exercise are needed to be clarified before the use of cough at exercise as a surrogate for exercise induced bronchoconstriction.

A prospective study using validated questionnaires on asthma symptoms and objective measurement of cough (recording cough sounds) should be further realized in order to

analyze the diagnostic efficacy of cough induced by exercise challenge as marker for diagnosis of EIB. Assessing the presence of atopy, allergic diseases, type of asthma, medication intake, concomitant diseases, passive smoking and other environmental factors, so as the presence of other asthma symptoms etc. will be needed to perform more complete statistical analysis using models that will take multiple control variables into account. As our study revealed its potential especially to assess asthma control, it could be interesting to compare the validity of cough induced by exercise with another asthma control tools recommended by GINA (such as Childhood Asthma Control Test or Asthma Control Questionnaire).

If such prospective study reveals good validity of cough induced by exercise for EIB diagnosis, another study performed in collaboration with general practitioners should be realized in order to assess the validity of history of cough at exercise for diagnosis of exercise induced bronchoconstriction.

5. Acknowledgement

The authors would like to thank all the staff, technicians, and nurses of pediatric lung function exploration laboratory, as well as the children and their families who agreed to participate to this study.

III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

1. Principaux résultats

La broncho-constriction induite à l'exercice est un problème fréquent chez les patients présentant un asthme. 90% de la population asthmatique présente une BIE (Parsons et al. Exercise induced bronchoconstriction in athletes;2005). Etant donné cette prévalence élevée de la BIE chez les patients asthmatiques, mettre en évidence la présence d'une hyper réactivité bronchique à l'exercice (lorsque les tests diagnostics recommandés en 1^è intention ne sont pas contributifs) est l'un des test objectifs permettant de confirmer le diagnostic d'asthme.

La motivation de la réalisation de ce travail était donc de montrer si la présence d'une toux à l'effort pouvait être un marqueur significatif de BIE, et le cas échéant, être utilisé comme substitut au test de provocation bronchique, surtout en soins primaires lorsque des EFR sont difficiles d'accès. Nous avons donc cherché à analyser la validité de ce symptôme, lors du test d'exercice et rapporté aux antécédents (questionnaires ou interrogatoire).

La prévalence de la BIE sur la totalité de la population étudiée (n=246), était de 62.6%. (tableau 1). La prévalence de la toux était significativement plus élevée chez les enfants avec BIE (54.5% vs. 30.4%, p=0.0005). Les enfants avec BIE avaient significativement des valeurs plus élevées de fraction exhalée de NO. Il existait également une différence significative de prévalence de la BIE entre la population évaluée par interrogatoire (n=177) (79.7%(95%IC : 72.8-85.2%)) et la population évaluée par questionnaire (n=69) (18.8% (95% IC:10.8-30.4)) p=0.0005.

La toux pendant le test d'exercice avait une spécificité (91.8%) et une VPP (86.7%) les plus élevées pour le diagnostic de BIE, chez les enfants asthmatiques adressés pour contrôle de l'asthme, ce qui corrobore les études démontrant la toux comme symptôme récurrent chez les patients asthmatiques,(Brightling 2011; Escamilla et Roche 2014).

mais aussi comme facteur prédictif de la sévérité de l'asthme (Mincheva et al. 2014).

La toux provoquée par l'exercice au cours des 12 derniers mois et la toux provoquée par l'exercice durant les 3 derniers jours, avaient ici une sensibilité (90%-84.6%) et une VPN (83.3-92.3%) relativement élevées avec en revanche, une spécificité (13.5-53.7%) et une VPP (20.8-28.6%) faibles pour le diagnostic de BIE.

L'étude a donc démontré des valeurs de spécificité et VPP élevées de la toux provoquée pendant ou après le test d'exercice, particulièrement chez les patients asthmatiques adressés pour suivi, ce qui suggère que ce marqueur , la toux provoquée pendant un exercice intense, pourrait être utilisé comme marqueur d'un asthme insuffisamment contrôlé.

Nous avons également remarqué au cours de cette étude que les antécédents de toux à l'exercice rapportés à l'interrogatoire montraient une faible spécificité et une faible VPP, avec en revanche, une sensibilité et une VPN élevée qui pourrait suggérer que l'absence de toux à l'exercice pourrait être un bon indice d'absence de BIE.

Cependant d'autres questions restent à étudier concernant la relation entre la toux à l'exercice et la BIE avant d'utiliser la toux à l'exercice comme test diagnostic de substitution.

2. Etude de suivi

Pour compléter notre étude , il serait intéressant de comparer la validité de la toux induite par l'exercice à un autre outil de contrôle de l'asthme recommandé par GINA (comme le Childhood Asthma Control Test par exemple ou l'Asthma Control Questionnaire). Si une telle étude mettait en perspective la validité de la toux à l'exercice pour le diagnostic de BIE, il serait intéressant de mettre en place avec les médecins généralistes une étude évaluant la validité des antécédents de toux rapportée à l'interrogatoire pour le diagnostic de BIE.

Il serait également intéressant de réaliser des analyses statistiques prenant en compte la présence de co-facteurs, comme l'atopie, l'exposition environnementale, l'exposition tabagique, d'autres pathologies, et la présence d'autres symptômes d'asthme.

Une étude prospective utilisant des questionnaires validés sur les symptômes d'asthme associés à une mesure objective de la toux (par enregistrement de la toux) devrait également être réalisée afin d'analyser l'efficacité diagnostique de la toux induite par l'exercice en tant que marqueur diagnostique de la BIE.

IV. BIBLIOGRAPHIE

Anderson SD, Holzer K. Exercise-induced asthma: is it the right diagnosis in elite athletes? *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 106(3) : 419-28. DOI:10.1067/mai.2000.108914

Anderson SD, Brannan JD. Methods for indirect challenge test, including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea and hypertonic aerosol. *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* 2003 Feb;24(1):27-54 doi:10.1385/CRIAI:24:1:27

Anderson SD. Bronchial challenge tests: usefulness, availability and limitations. *Breathe* 2011;8(1): 53-59 doi : 10.1183/20734735.003111

Banner AS, Green J, O'Connor M. Relation of respiratory water loss to coughing after exercise. *N Engl J Med.* 1984 Oct 4;311(14):883-6. doi:10.1056/NEJM198410043111404

Barreto M, Capi M, Lionetto L, Caiazzo I, Salerno G, Cardelli P, Simmaco M, Villa MP. Urinary and exhaled biomarkers of exercise-induced bronchoconstriction in atopic asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 2019 Sep;54(9):1447-1456. doi: 10.1002/ppul.24419).

Beer S, Laver J, Karpuch J, Chabut S, Aladjem M. Prodromal features of asthma. *Arch Dis Child.* avr 1987;62(4):345-348. doi: 10.1136/adc.62.4.345

Borak J, Lefkowitz RY. Bronchial hyperresponsiveness. *Occup Med (Lond).* 2016 Mar;66(2):95-105. doi: 10.1093/occmed/kqv158.

Brannan JD, Loughheed MD. Airway hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, clinical significance, and treatment. *Front Physiol.* 2012 Dec 10;3:460. doi: 10.3389/fphys.2012.00460

Brightling CE. Eosinophils, bronchitis and asthma: pathogenesis of cough and airflow obstruction. *Pulm Pharmacol Ther.* juin 2011;24(3):324 doi: 10.1016/j.pupt.2010.11.001.

Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med*. 2013 Jul;1(5):414-22. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70043

Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601526 doi:10.1183/13993003.01526-2016.

Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:551–559. doi:10.1016/j.jaci.2006.07.012

Crapo RO, Casaburi R, Coates AL et al. Guidelines for metacholine and exercise challenge testing 1999. *Am J Respir Crit. Care Med*. 2000 161:309-329
doi :10.1164/ajrccm.161.1.ats11-99

Delmas MC; Guignon N; Leynaert B; M.Moisy M; Marguete C; Fuhrmana C Increase in asthma prevalence among young children. *Rev Mal Respir* 2017; 34(5):525-534
Doi : 10.1016/j.rmr.2016.09.002

Demoulin-Alexikova S, Marchal F, Bonabel C, Demoulin B, Foucaud L, Coutier-Marie L, Schweitzer CE, Ioan I. Down-Regulation of Cough during Exercise Is Less Frequent in Healthy Children than Adults. Role of the Development and/or Atopy? *Front Physiol*. 2017 May 17;8:304. doi:10.3389/fphys.2017.00304

Desai D ; Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Otorinolaryngol Clin North Am* 2010 ;43(1) :123-30 . doi: 10.1016/j.otc.2009.11.006.

Dulin NO, Fernandes DJ, Dowell M , Bellam S, McConville J, Lakser O, Mitchell R, Camoretti-Mercado B, Kogut P, Solway J. What evidence implicates airway smooth muscle in the cause of BHR? *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:73–84.

Escamilla R, Roche N. Cough hypersensitivity syndrome: towards a new approach to chronic cough. *Eur Respir J.* nov 2014;44(5):1103-6. doi: 10.1183/09031936.00150614

Espinosa.V, Fishberg S, Adler D, Rochat T. Toux chronique de l'adulte: évaluation et prise en charge 2014 *Rev Med Suisse* 2014; 10 : 2196-2201

GINA Main Report 2019

GINA Main Report Appendix Chapter 1 2019

GINA Main Report Appendix Chapter 2 2019

Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, Hall GL, Carlsen KH, Kaminsky DA, Coates AL, Cockcroft DW, Culver BH, Diamant Z, Gauvreau GM, Horvath I, de Jongh FHC, Laube BL, Sterk PJ, Wanger J; American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) Bronchoprovocation Testing Task Force. *Eur Respir J.* 2018 Nov 15;52(5). pii: 1801033. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing.

Hamon I, Varechova S, Vieux R, Ioan I, Bonabel C, Schweitzer C, Hascoet JM, Marchal F. Exercise-induced bronchoconstriction in school-age children born extremely preterm. *Pediatr Res.* 2013 Apr;73(4 Pt 1):464-8. doi: 10.1038/pr.2012.202.

Heir T, Oseid S. Self reported Asthm and exercise induce asthma in high level competitive cross-country skiers, in *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 4(2):128-133 1994.

Hye Yong Kim, Rosemarie H.De Kruyff, Dale T.Umetsy. The many paths to asthma shaped by innate and adaptative immunity.*Nature America Immunology* volume 11 number 7 July 2010; doi:10.1038/ni.1892

Ioan I, Poussel M, Coutier L, Plevkova J, Poliacsek I, Bolser DC, Davenport PW, Derelle J, Hanacek J, Tatar M, Marchal F, Schweitzer C, Fontana G, Varechova S, What is chronic cough in children, in *Frontiers in physiology*; 2014 doi:3389/fphys.2014.00322

Joos GF; B. O'Connor B. Indirect airway challenges. *European Respiratory Journal* 2003 21: 1050-1068; doi: 10.1183/09031936.03.00008403

Kim K, Cho HJ, Yoon JW, Choi SH, Sheen YH, Han MY, Baek H. Exhaled nitric oxide and mannitol test to predict exercise-induced bronchoconstriction. *Pediatr Int.* 2018 Aug;60(8):691-696 doi:10.1111/ped.13599

Koo HK; Jeong I; Kim JH; Kim SK; Shin JW; Park SY; et al.2019 on behalf of the Cough Study Group of the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Development and validation of the cough assessment test. In *Respirology*; doi:10.1111/resp.13462

Krafczyk M.A et Asplund C.A. Exercise induced bronchoconstriction: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2011 august 15;84(4):427-34

Kriemler S, Keller H, Saigal S, Bar-Or O. Aerobic and lung performance in premature children with and without chronic lung disease of prematurity. *Clin J Sport Med* 2005;15(5):349–55. doi:10.1097/01.jsm.0000180023.44889.dd

Kusel MM; De Klerk NH; Keadze T; Holt PG; Johnston SL; Sly PD. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. 2007 may 119(5):1105-10 *J allergy clin immunol* doi:10.1016/j.jaci.2006.12.669

Lammers N, Maaite H.T van Hoesel; Marije Kamphuis et al. Assessing exercise induced bronchoconstriction in children, the need to testing; in *Frontiers in Pediatrics* avril 2019 doi:10.3389/fped.2019.00157

Lex C, Dymek S, Heying R, Kovacevic A, Kramm CM, Schuster A. Value of surrogate tests to predict exercise-induced bronchoconstriction in atopic childhood asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42(3):225-230.doi:10.1002/ppul.20556

Lommatzsch M. Airway hyperresponsiveness: new insights into the pathogenesis. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:579–587. doi: :10.1055/s-0032-1325617

Lotvall J, Inman M, O’Byrne P . Measurement of airway hyper responsiveness: new consideration. *Thorax* 1998 May;53(5):419-424 doi: 10.1136/thx.53.5.419

Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Tabuea R, Yamaguchi M et al. : Prognosis of cough variant asthma : a retrospective analysis. *J Asthma* 2006 ; 43(2) :131-5
doi:10.1080/02770900500498477

Mazzone SB; Udem JB. Vagal afferent innervation of the airways in health and diseases; *Physiol Rev* 2016 Jul; 96(3):975-1024 doi:10.1152/physrev.00039.2015

Mihalache A. Fitting JW bronchial hyper responsiveness and its importance for the clinician..2014 *revue médicale suisse* 1 nov 2014,10(451):2190-2, 2194-5

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R ,Enright P, Van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal* 2005 26: 319-338; doi: 10.1183/09031936.05.00034805

Mincheva R, Ekerljung L, Bjerg A, Axelsson M, Popov TA, Lundbäck B, et al. Frequent cough in unsatisfactory controlled asthma--results from the population-based West Sweden Asthma study. *Respir Res.* 18 août 2014;15:79 doi: 10.1186/1465-9921-15-79.

Morice AH. The diagnosis and management of chronic cough. *European Respiratory Journal* 2004 24: 481-492 doi: 10.1183/09031936.04.00027804

Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Chin K, Mishima M. Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:983–988.
doi:10.1164/rccm.200211-1268OC

Niimi A. : Cough and Asthma. *Curr Respir Med Rev* 2011 ; 7(1) :47-54 doi:
10.2174/157339811794109327

Pakhale S, Sumner A, Coyle D Vandemheen K, Aaron S. (Correcting) misdiagnoses of asthma: a cost effectiveness analysis. *BMC Pulm Med.* 2011 May 23;11:27. doi: 10.1186/1471-2466-11-27).

Paraskakis E, Brindicci C, Fleming L, Krol R, Kharitonov SA, Wilson NM, et al. Measurement of bronchial and alveolar nitric oxide production in normal children and children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* (2006)174(3):260–7.
doi: 10.1164/rccm.200506-962OC

Parikh R, Mathai A, Parikh S, Chandra Sekhar G, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol.* 2008 Jan-Feb;56(1):45-50. doi:10.4103/0301-4738.37595

Parsons Jonathan P.; Hallstrand Teal S.; Mastronade John G. Et al. An official american thoracic society clinical practice guideline: exercise induced bronchoconstriction. *Am J respir Crit Care Med* 2013 may 1;187(9):1016-27 doi: 10.1164/rccm.201303-0437ST

Parsons JP, Mastronarde JG. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Chest*. 2005 Dec;128(6):3966-74.). doi:10.1378/chest.128.6.3966

Peirsman EJ ; Carvelli TJ; Hage PY; Hanssens LS; Pattyn L; Raes MM; Sauer KA; Vermeulen F; Desager KN. Exhaled nitric oxide in childhood allergic asthma management: a randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. (2014) 49:624–31. doi: 10.1002/ppul.22873

Purokivi M, Koskela H, Brannan JD, Kontra K. Cough response to isocapnic hyperpnoea of dry air and hypertonic saline are interrelated. 2011 Oct 14;7(1):8. doi: 10.1186/1745-9974-7-8.

Raherison C.; Bourdin A.; Bonnard P.; et al. Updated guidelines 2015 for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients from 12 years and older, of the société de pneumologie de langue française.

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 Feb;33(2):208-13. doi:10.1097/00005768-200102000-00006

Santuz P, Baraldi E, Zaramella P, Filippone M, Zacchello F. Factors limiting exercise performance in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4 Pt 1):1284–9. doi:10.1164/ajrccm.152.4.7551383

Satia I, Badri H, Woodhead M, O'Byrne PM, Fowler SJ, Smith JA. The interaction between bronchoconstriction and cough in asthma. *Thorax*. 2017 Dec;72(12):1144-1146. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209625

Scollo M, Zanconato S, Ongaro R, Zaramella C, Zacchello F, Baraldi E. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic Am J Respir Crit Care Med. 2000 Mar;161(3 Pt 1):1047-50. doi:10.1164/ajrccm.161.3.9905043

Sigurs N. Aljassim F. Kjellman B. Robinson P.D. Sigurbergsson F; Bjarnason R. Gustafson P.M Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life; Thorax 2010 dec;65 (12):1045-52. doi: 10.1136/thx.2009.121582.

Sivan Y, Gadish T, Fireman E, Soferman R. The use of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in school children. J Pediatr. (2009) 155(2):211–6. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.02.034

Sordillo JE, Webb T, Kwan D, Kamel J, Hoffman E, Milton DK, et al. Allergen exposure modifies the relation of sensitization to fraction of exhaled nitric oxide levels in children at risk for allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol. (2011) 127(5):1165–72.e5 doi:10.1016/j.jaci.2011.01.066

Thiadens HA.; De Bock GH.; Van Houwelingen JC.; Dekker FW; De Waal MWM; Springer MP; Postma DS. Can peak expiratory flow measurements reliably identify the presence of airway obstruction and bronchodilator response as assessed FEV1 in primary care patient presenting with a persistent cough; thorax 1999;54:1055-60. doi: 10.1136/thx.54.12.1055

Thomson NC, Chaudhuri R, Messow CM, Spears M, MacNee W, Connell M, et al. Chronic cough and sputum production are associated with worse clinical outcomes in stable asthma. Respir Med. oct 2013;107(10):1501-8. doi: 10.1016/j.rmed.2013.07.017.

Trevethan R. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Plabilities, and Pitfalls in Research and Practice. *Front Public Health*. 2017 Nov 20;5:307 doi: 10.3389/fpubh.2017.00307.

Turmel J; Bourgault V; Boulet LP. Seasonal variations of cough reflex sensitivity in elite athletes training in cold air environment. 2012 doi: 10.1186/1745-9974-8-2

Van Schoor J; Joos G.F; Pauwels RA;. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanism, pharmacology nd implications for clinical research; in *Eur Respir J* 2000 sept;16(3):514-33 doi:10.1034/j.1399-3003.2000.016003514.x

Varechova S; Rivière D. La toux chez le sportif. Dans : *Toux Chronique*. Editions Margaux Orange, 2015

Von Mutius E, Schmid S; PASTURE Study Group. The PASTURE project: EU support for the improvement of knowledge about risk factors and preventive factors for atopy in Europe. *Allergy*. 2006 Apr;61(4):407-13. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01009.x

Vremaroiu P; Gex G.; Pr Bridevaux P.O; bronchodilatations lors de spirométrie: indications, réalisation et interprétation. *Rev Med Suisse* 2016;12:1483-7

Watson P.F; Petrie A.; Method agreement analysis. A review of correct methodology; in *Theriogenology* 73 (2010) 1167-1179. doi: 10.1016/j.theriogenology.2010.01.003

VU

NANCY, le **06 novembre 2019**

Le Président de Thèse

Professeur Jean-Michel HASCOËT

NANCY, le **7 novembre 2019**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10990

NANCY, le 12 novembre 2019

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction:

L'asthme est la pathologie chronique la plus répandue en pédiatrie et la toux est l'un des symptômes le plus fréquent. Prenant en compte le fait que les centres d'exploration des fonctions pulmonaires sont difficiles d'accès en soins primaires pour les patients résidents en zones rurales, nous avons tenté de mettre en évidence un moyen diagnostique de l'asthme/la broncho constriction induite à l'exercice (BIE), sans avoir recours au test de provocation bronchique. Le but de cette étude était d'évaluer la validité du symptôme de toux à l'exercice pour le diagnostic de BIE.

Méthodes:

Nous avons réalisé une étude rétrospective qui a analysé les données de patients ayant subi un test de provocation bronchique à l'exercice. Les dossiers médicaux de 246 patients ont été analysés pour cette étude, en répertoriant la présence d'une toux au test d'exercice, et les antécédents de toux à l'exercice rapportés à l'interrogatoire médical. Pour 69 patients, la présence d'une toux à l'exercice était évaluée par 2 questionnaires validés, l'un rapportant la présence d'une toux à l'exercice sur les 12 derniers mois, l'autre sur les 3 derniers jours précédant le test. La validité de la toux à l'exercice a été évaluée par calcul de la sensibilité, spécificité, des valeurs prédictives positives et négatives pour la présence d'une BIE. La BIE était définie pour une chute du VEMS \geq 10% par rapport à la valeur pré test.

Résultats:

La toux provoquée par le test d'exercice, utilisant un tapis de course électrique, (pendant et/ou après) avait une faible sensibilité (22.1%-54.5%) mais une spécificité plutôt haute (69.6%-84.8%) avec une VPP relativement haute (70.8%-76.8%). La spécificité et la VPP de la toux provoquée pendant le test d'exercice (91.8%-86.7%) pour le diagnostic de BIE étaient les plus élevées chez les enfants réalisant le test de provocation pour évaluer le contrôle de l'asthme. Chez les enfants ayant reçu les questionnaires validés (n=69), les antécédents de toux provoquée par l'exercice durant les 12 derniers mois et durant les 3 derniers jours avaient une sensibilité (76.9%-90%) et une VPN (83.3%-92.3%) relativement hautes, mais une faible spécificité (13.5%-53.7%) et une faible VPP (20.8%-28.6%) pour le diagnostic de BIE.

Conclusions:

notre étude a révélé une spécificité et une VPP relativement hautes de la toux provoquée pendant ou après le test d'exercice pour le diagnostic de BIE, en particulier chez les patients asthmatiques adressés pour évaluation du contrôle de l'asthme. Cela suggère que la toux provoquée pendant un exercice intense pourrait être utilisée comme un marqueur d'asthme insuffisamment contrôlé. Cependant les antécédents de toux à l'exercice rapportés par interrogatoire avaient une spécificité et une VPP faibles, mais une sensibilité et un VPN élevées pour le diagnostic de BIE, suggérant que l'absence de toux à l'exercice pourrait être un bon marqueur de l'absence de BIE. De prochaines études prospectives devraient être réalisées pour confirmer l'utilisation du symptôme de toux à l'exercice pour le diagnostic de BIE.

Cough induced by exercise and its potential as a marker for exercise induced bronchoconstriction

Validation for general practice

THESE DE MEDECINE GENERALE - ANNEE 2019

MOTS CLEFS: Asthme, broncho- constriction induite à l'exercice, toux à l'exercice, test de provocation bronchique à l'exercice

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9 avenue de la Forêt de Haye 54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex