

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC
MÉMOIRE
PRÉSENTÉ À
L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN SCIENCES DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE
PAR
SYLVAIN NADEAU
EXERCICE, ASTHME ET FROID:
ÉTUDE DES MÉCANISMES CELLULAIRES ET MOLÉCULAIRES
DÉCEMBRE 1994

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire ou de cette thèse a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire ou de sa thèse.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire ou cette thèse. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire ou de cette thèse requiert son autorisation.

RÉSUMÉ

Un exercice maximal et progressif sur ergocycle a été réalisé chez des sujets sains et asthmatiques dans trois conditions climatiques différentes (20°C avec 80% d'humidité, 0°C avec 80% d'humidité et 0°C avec 20% d'humidité) afin de caractériser les mécanismes cellulaires impliqués dans **l'Asthme Induit par l'Exercice**. Plus spécifiquement, un premier objectif consistait à évaluer, à l'aide des mesures du VEF₁ et de la concentration plasmatique d'histamine en pré et post-exercice, l'influence de diverses conditions climatiques sur l'apparition du bronchospasme. Un second objectif consistait à vérifier, à l'aide d'hémogrammes, l'influence des conditions climatiques sur le dénombrement des cellules sanguines circulantes en pré et post-exercice.

Les résultats de cette étude ont démontré un bronchospasme d'intensité maximale à 10 minutes post-exercice chez les sujets asthmatiques et ce, pour les trois conditions climatiques. Une hausse maximale de la concentration plasmatique d'histamine 10 minutes post-exercice chez les sujets asthmatiques a également été observée et ce, pour les trois conditions climatiques. Les résultats ont également démontré que l'exercice réalisé en ambiance climatique froide provoquait une plus grande chute du VEF₁ ainsi qu'une plus grande concentration d'histamine plasmatique chez les sujets asthmatiques. Cependant, l'ambiance climatique froide et sèche (0°C-20% d'humidité) n'a eu aucun effet significatif sur la sévérité du

bronchospasme et sur la concentration plasmatique d'histamine par rapport à l'ambiance climatique froide humide. À court terme, aucune différence significative entre le nombre de cellules circulantes en post-exercice des sujets sains et asthmatiques n'a été observée et ce, pour les trois conditions climatiques. Par contre, à long terme, le nombre d'éosinophiles circulants 24 heures post-exercice était significativement plus élevé chez les asthmatiques en ambiance climatique froide.

Il a été démontré dans l'asthme induit par l'exercice que la température et le pourcentage d'humidité de l'air inspiré lors d'un exercice influençaient la sévérité du bronchospasme. En conclusion, nos résultats démontrent que la température de l'air inspiré semble moduler davantage l'intensité du bronchospasme et la libération de l'histamine plutôt que son contenu en humidité. De plus, l'ambiance climatique froide semble favoriser une hausse du nombre d'éosinophiles circulants 24 heures post-exercice.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements les plus sincères à madame Carole Lavoie, Ph.D., professeur au Département des sciences de l'activité physique (DSAP), pour la réalisation de ce mémoire scientifique qui, sans elle, n'aurait pu être entrepris.

À monsieur Raynald Gareau Ph.D., professeur au Département de chimie-biologie, pour son aide technique, son sens critique dans l'élaboration du protocole de ce projet de recherche.

À monsieur Louis Laurencelle, Ph.D., également professeur au DSAP, pour son aide particulière pour les analyses statistiques de ce projet de recherche.

À monsieur Michel Lapointe MD., pneumologue au Centre hospitalier St-Joseph, pour son sens critique et pour son aide dans la recherche de sujets asthmatiques pouvant participer à ce projet de recherche.

À monsieur Claude Brouillette, technicien au DSAP, pour son aide technique tout au long de ce projet. Je tiens également à remercier monsieur Martin Milot pour sa précieuse aide technique et pour sa grande disponibilité tout au long de l'expérimentation.

À madame Lucie Beauséjour, infirmière au Centre hospitalier Ste-Marie, pour son aide technique, son professionnalisme et sa grande disponibilité.

Je tiens également à remercier tous les sujets qui ont participé à ce projet de recherche, pour leur grande patience et disponibilité et pour avoir bien voulu se soumettre à des conditions expérimentales parfois difficiles.

La présente étude a été rendue possible grâce au soutien monétaire du Fonds Institutionnel de Recherche (FIR de groupe) et du Fonds de dépannage de l'Université du Québec à Trois-Rivières.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	i
REMERCIEMENTS	iii
TABLE DES MATIÈRES	iv
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES FIGURES	viii
CHAPITRES	
I. INTRODUCTION.....	1
II. REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	5
Définition de l'asthme.....	5
Classification de l'asthme	5
Asthme et bronchospasme.....	6
Rappel de l'anatomie du système respiratoire	6
Apparition du bronchospasme.....	7
Asthme allergique et réponse immédiate.....	8
Asthme Induit par l'Exercice et réponse immédiate	10
Rôle de l'air inspiré.....	10
Muqueuse respiratoire et perte de chaleur.....	10
Muqueuse respiratoire et perte d'eau.....	14
Médiateurs immunopharmacologiques et asthme.....	18
Rôle de l'histamine.....	19
Sources de l'histamine	22
Facteurs influençant la sévérité du bronchospasme.....	24
A) Mode d'exercice.....	24
B) L'échauffement.....	26
Catécholamines et asthme induit par l'exercice	26

Asthme et réponse tardive.....	29
Facteurs influençant la réponse tardive (asthme allergique)	30
Pathophysiologie de la réponse tardive.....	30
Instauration et effet de la réponse tardive	32
Techniques pour évaluer le rôle des leucocytes dans l'asthme	37
A. Dénombrement de la population leucocytaire	37
B. Lavage bronchoalvéolaire et asthme.....	38
C. Hémogrammes et asthme.....	40
Problématique	43
Objectifs de l'étude	44
 III. MÉTHODOLOGIE.....	45
Sujets	45
Pré-expérimentation.....	46
Expérimentation	47
Épreuve d'effort	48
Conditions climatiques.....	49
Procédures expérimentales	50
Variables sanguines	50
Collecte des échantillons sanguins pour dosages.....	50
Collecte des échantillons sanguins pour le dosage du lactate	51
Collecte des échantillons sanguins pour le dosage de l'histamine	54
Collecte des échantillons sanguins pour la réalisation des hémogrammes.....	54
Mesure du bronchospasme et de la concentration plasmatique d'histamine.....	55
Analyseur de gaz	55
Spirométrie.....	55
Fréquence cardiaque.....	56
Variables anthropométriques	56
Protocole du dosage du lactate.....	57
Protocole du dosage de l'histamine plasmatique.....	58
Analyses statistiques.....	59

IV. RÉSULTATS	60
V. DISCUSSION	81
VI. CONCLUSION	102
RÉFÉRENCES	105
ANNEXES	123
A. Formulaire de consentement en connaissance de cause à l'épreuve d'effort progressif et maximal	123
B. Quotients F des analyses de variance pour certaines variables cardiorespiratoires, le temps et la charge maximale à l'effort selon un plan A X Br	125
C. Quotients F des analyses de variance de variables métaboliques et respiratoire selon un A X Br X Cr	126
D. Quotients F des analyses de variance des hémogrammes selon un plan A X Br X Cr	127

LISTE DES TABLEAUX

Tableau

1. Caractéristiques anthropométriques des sujets.	61
2. Températures et pourcentages d'humidité moyens de la chambre climatique en pré et post-expérimentation pour chaque condition climatique	64
3. Variables cardiorespiratoires, durée et charge maximale atteinte lors de l'épreuve d'effort pour les sujets sains et asthmatiques pour les 3 conditions climatiques	65
4. Effets des conditions climatiques sur le volume expiratoire forcé en une seconde (VEF ₁), la concentration plasmatique d'histamine et sur le nombre de basophiles circulants à la 10 ^{ème} minute de la période post-exercice chez les sujets asthmatiques	97
5. Quotients F des analyses de variance pour certaines variables cardiorespiratoires, le temps et la charge maximale à l'effort, selon un plan A X Br	125
6. Quotients F des analyses de variance de variables métaboliques et respiratoire selon un A X Br X Cr	126
7. Quotients F des analyses de variance des hémogrammes selon un plan A X Br X Cr	127

LISTE DES FIGURES

Figure

1. Représentation schématique des évènements de la réponse immédiate dans l'asthme induit par l'exercice	25
2. Représentation schématique des évènements des réponses immédiate et tardive dans l'asthme induit par l'exercice	36
3. Protocole expérimental	52
4. Effet des conditions climatiques sur le VEF ₁ et la concentration plasmatique d'histamine chez les sujets sains et asthmatiques en pré et post-exercice	69
5. Effet des conditions climatiques sur le nombre de basophiles circulants en pré et post-exercice	74
6. Effet des conditions climatiques sur le nombre de lymphocytes circulants en pré et post-exercice	75
7. Effet des conditions climatiques sur le nombre de monocytes circulants en pré et post-exercice	76
8. Effet des conditions climatiques sur le nombre de neutrophiles circulants en pré et post-exercice	77
9. Effet des conditions climatiques sur le nombre de plaquettes circulants en pré et post-exercice	78
10. Effet des conditions climatiques sur le nombre de éosinophiles circulants en pré et post-exercice	79
11. Hématocrite en pré et post-exercice	80

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Une crise d'asthme peut être déclenchée par une multitude de facteurs et, selon la nature de ceux-ci, on peut classifier différents types d'asthme. Lorsqu'une crise d'asthme survient après ingestion ou inhalation d'un allergène, on parle d'asthme allergique (Bates 1989; Lemanske et Henke 1989). Parmi tous les agents susceptibles de déclencher une crise d'asthme, le plus fréquemment rencontré parmi la population asthmatique est l'exercice. Pour cette raison, il est très fréquent de rencontrer des sujets asthmatiques qui évitent volontairement de faire de l'activité physique. Lorsqu'une crise d'asthme apparaît suite à la réalisation d'un exercice, on nomme ce type d'asthme: **Asthme Induit par l'Exercice (A.I.E.)** ou encore asthme d'effort (De Porter et Levarlet-Joye 1982; Virant 1992).

Depuis quelques années, scientifiques et médecins ont amélioré la compréhension des mécanismes de l'asthme. La façon de comprendre l'asthme ces derniers temps a beaucoup évolué. À la base, les voies respiratoires des sujets asthmatiques présenteraient un problème d'inflammation plus ou moins chronique (Malo, Martin et Boulet 1991). La libération de médiateurs immunopharmacologiques lors d'une crise d'asthme serait à l'origine de l'apparition de l'inflammation bronchique. Ces mêmes médiateurs seraient

également responsables de l'activation de divers mécanismes favorisant l'apparition d'hyperréactivité bronchique. Toutefois, les mécanismes par lesquels l'inflammation bronchique mène à l'hyperréactivité bronchique sont encore peu connus (Malo et al. 1991). L'hyperréactivité des voies respiratoires favorise l'apparition de nouvelles crises d'asthme qui vont à leur tour instaurer de l'inflammation et l'hyperréactivité bronchique (Dontigny 1990; Mc Fadden 1984).

Lorsqu'un sujet asthmatique est en crise d'asthme, le diamètre de ses bronches ou de ses bronchioles se trouve diminué par la contraction de la musculature lisse située autour des voies aériennes (Bates 1989). La diminution de l'espace interne des voies respiratoires rend donc la respiration difficile. Cette situation est mieux connue sous le nom de bronchospasme (Bates 1989). Dans l'asthme allergique et induit par l'exercice, le bronchospasme survient, dans la plupart des cas, entre 5 et 15 minutes suivant l'inhalation de l'allergène ou de la réalisation d'un exercice (Lemanske et Henke 1989; Mahler 1993). Ce bronchospasme est également connu sous le nom de **réponse immédiate**. La libération de certains médiateurs immunopharmacologiques au niveau des voies respiratoires, tels l'histamine, le facteur d'agrégation plaquettaire (PAF), les leucotriènes et les thromboxanes sont responsables de l'apparition de la réponse immédiate (Anderson, Schoeffel, Black, et Daviskas 1985; Finnerty et Holgate 1990; Lemanske et Henke 1989; Varga, Eber et Zach 1990). Environ 50% des sujets asthmatiques ont un second

bronchospasme entre 4 et 6 heures suivant l'apparition de la réponse immédiate (Lemanske et Henke 1989). Ce second bronchospasme est mieux connu sous le nom de **réponse tardive**.

Il a été démontré dans **l'asthme induit par l'exercice** que la température et le pourcentage d'humidité de l'air inspiré lors d'un exercice influençaient la sévérité du bronchospasme (Deal, McFadden, Ingram et Jaeger 1979, 1979b; Farley et Patel 1989). En effet, plus l'air inspiré est froid et le contenu en humidité est bas, plus grande est la sévérité du bronchospasme (Anderson, Schoeffel, Black et Daviskas 1985; Eggleston 1986; Farley et Patel 1989; Ingenito, Solway et Lafleur 1988). Certaines études ont aussi démontré l'importance des médiateurs immunopharmacologiques dans l'apparition du bronchospasme, mais peu d'études se sont attardées à la libération des médiateurs immunopharmacologiques à l'exercice sous différentes conditions climatiques (Anderson, Bye, Schoeffel, Seale et Taylor 1981; Harries, Burges, O'Brien, Cromwell et Peyps 1979). Plus précisément, il a été démontré que suivant l'inhalation d'un allergène, la proportion relative de certaines cellules (principalement les leucocytes) situées au niveau de la circulation sanguine ou des voies respiratoires était modifiée, à court et à long terme (Chung et Barnes 1989; Harries, Burges, O'Brien, Cromwell et Peyps 1979; Wardlaw, Chung, Moqbel, MacDonald, Hartnel, McCussker, Collins, Barnes et Kay 1988). Encore une fois, peu d'études se sont attardées aux modifications des proportions relatives des diverses populations cellulaires dans l'asthme induit par l'exercice.

On peut se demander, si la réalisation d'un exercice est un stimulus capable de modifier les proportions relatives des cellules sanguines à court et à long terme, comme il a été observé suite à l'inhalation d'allergène. De plus, la majorité des études concernant l'asthme induit par l'exercice ont été effectuées en ambiance climatique neutre, situation qui ne reflète pas toujours les conditions climatiques auxquelles les sujets asthmatiques sont exposés. Quels sont les effets de différentes conditions climatiques, sur l'apparition du bronchospasme et sur la libération des médiateurs immunopharmacologiques impliqués dans l'asthme induit par l'exercice?

L'objectif général poursuivi par cette étude était de caractériser les mécanismes cellulaires impliqués dans l'asthme induit par l'exercice. Afin de répondre à cet objectif, un exercice progressif et maximal sur ergocycle a été réalisé dans une chambre climatique sous trois conditions climatiques différentes (20°C avec 80% d'humidité, 0°C avec 80% d'humidité et 0°C avec 20% d'humidité) chez des sujets sains et asthmatiques.

CHAPITRE II

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Définition de l'asthme

L'asthme est une maladie obstructive des voies respiratoires. Elle est caractérisée par de l'oedème au niveau des bronches et des bronchioles, des sécrétions épaisses dans celles-ci et des spasmes au niveau de leurs muscles lisses. Les symptômes sont: difficulté à respirer, sensation d'obstruction, toux, souffle court, respiration sifflante, augmentation de la sécrétion de mucus au niveau des bronches et bronchioles et fatigue (Lemanske et Henke 1989). L'inflammation au niveau des voies respiratoires semblerait être à l'origine de cette maladie (Dontigny 1990; McArdle, Katch et Katch 1989; McFadden 1984). Les bronches et les bronchioles des sujets asthmatiques seraient le siège permanent d'un certain degré d'inflammation et auraient un seuil d'excitabilité plus bas à différents stimuli (Ingenito, Pichurko, Lafleur, Drazen, Ingram et Solway 1990; Podleski 1986).

Classification de l'asthme

La crise d'asthme peut être déclenchée par plusieurs facteurs et sa classification dépend de la nature de son élément déclencheur.

L'asthme peut ainsi être classifié en deux grandes catégories. Si la crise d'asthme survient à la suite de l'inhalation ou l'ingestion d'un allergène, on parle alors d'asthme allergique. Par contre, si la crise d'asthme survient pendant ou après la réalisation d'un exercice physique, on parle alors d'asthme d'effort ou encore **Asthme Induit à l'Exercice ou A.I.E..**

Asthme et bronchospasme

Rappel de l'anatomie du système respiratoire

L'air est acheminé aux alvéoles pulmonaires par une série de conduits aériens. L'ensemble des conduits aériens se nomme l'arbre bronchique. Les conduits aériens se ramifient en devenant de plus en plus courts et de plus en plus nombreux au fur et à mesure qu'ils s'enfoncent dans les poumons. La paroi des conduits aériens est constituée principalement de tissu cartilagineux et de fibres musculaires lisses. La proportion de fibres musculaires lisses dans les parois augmente et celle du tissu cartilagineux diminue au fur et à mesure que le diamètre des conduits aériens diminue (Marieb 1993).

Lorsqu'un sujet asthmatique est victime d'une crise d'asthme de type allergique ou induit par l'exercice, des mécanismes physiopathologiques mènent à la contraction des muscles lisses entourant les bronches ou les bronchioles. Lorsque les muscles lisses entourant les bronches ou des bronchioles se contractent, l'espace

intérieur de ces conduits aériens se trouve diminué. La diminution de support cartilagineux au niveau des bronchioles amène un affaissement des conduits aériens sur eux-mêmes et une grande difficulté à respirer en résulte. Lorsque la contraction des muscles lisses entourant les voies respiratoires entrave la respiration, on parle alors d'un bronchospasme.

Apparition du bronchospasme

Le bronchospasme apparaît suite à la libération de médiateurs immunopharmacologiques. Le stimulus responsable de la libération de médiateurs immunopharmacologiques varie selon le type d'asthme. Lorsque le bronchospasme apparaît dans les 60 minutes suivant la libération de médiateur, on nomme ce bronchospasme "**réponse immédiate**" (DePorter 1982; Lemanske et Henke 1989). Le bronchospasme disparaît généralement de lui-même dans la plupart des cas. Pour les sujets asthmatiques dont la sévérité de l'asthme est plus grande, l'utilisation de bronchodilatateur peut s'avérer nécessaire pour que les voies respiratoires retrouvent leur calibre de repos. En plus de la réponse immédiate, certains asthmatiques peuvent développer un second bronchospasme entre 4 et 10 heures suite aux premiers symptômes reliés à la réponse immédiate. Ce second bronchospasme est appelé "**réponse tardive**". La durée de la réponse tardive varie selon l'individu et peut durer au delà de 24 heures (Mahler 1993; O'Byrne, Dolovich et Hargreave 1987).

Le but de la présente étude est de mieux caractériser les mécanismes pathophysiologiques du bronchospasme dans l'asthme induit par l'exercice. Certains aspects de l'asthme sont mieux documentés dans l'asthme allergique comparativement à l'asthme induit par l'exercice. Pour cette raison, le présent travail fera souvent référence aux mécanismes identifiés dans l'asthme allergique afin de mieux comprendre l'asthme induit par l'exercice et appuyer la problématique de cette étude.

Asthme allergique et réponse immédiate

Blackey fut le premier à décrire l'asthme suite à l'inhalation d'un allergène. Il étudia sa propre allergie à la pelouse, il y a plus de cent ans (Blackey 1873). En 1934, Stevens observa que les symptômes de l'asthme suivant l'inhalation d'un allergène pouvaient durer plusieurs jours (Stevens 1934). En 1950, Herxheimer fut le premier à démontrer l'existence des réponses immédiate et tardive (Herxheimer 1952). En laboratoire, il est possible de provoquer l'apparition de la réponse immédiate. La plupart des protocoles utilisent des doses croissantes d'allergènes. L'inhalation des différentes doses d'allergène cesse dès que le volume expiratoire forcé en une seconde, ou VEF_1 , chute de 10% ou plus (O'Byrne et al. 1987). La chute du VEF_1 est un indice servant à évaluer la sévérité du bronchospasme.

La bronchoconstriction survient environ 10 minutes après l'inhalation de l'allergène (DePorter 1982). Le rôle des basophiles et

des mastocytes est déterminant dans l'apparition du bronchospasme dans l'asthme allergique (Lemanske et Henke 1989; Neijen, Raatgeep, Degenhart et Kerrebijn 1980; Virant 1992; Wasserman 1988; Howart, Pao, Church et Holgate 1984). Les basophiles sont principalement présents au niveau de la circulation sanguine et du liquide interstitiel. Les mastocytes sont très abondants dans le corps humain. Ils sont présents dans tous les organes du corps et le tissu conjonctif entourant les vaisseaux sanguins, les nerfs et les glandes (Lemanske et Henke 1989). Au niveau des poumons, les mastocytes sont particulièrement abondants au niveau des muqueuses et de leurs régions adjacentes. Les mastocytes se retrouvent également accrochés entre les cellules épithéliales des voies respiratoires et également libres, en suspension, dans le liquide alvéolaire (Friedman et Kaliner 1987).

L'inhalation d'un allergène chez le sujet asthmatique résulte en la libération de différents médiateurs immunopharmacologiques. Les mastocytes et les basophiles présents dans la lumière ou sur l'épithélium des voies respiratoires sont les sources cellulaires de ces différents médiateurs. Une fois libérés, les médiateurs immunopharmacologiques agissent sur la musculature des bronches ou bronchioles et provoquent l'apparition du bronchospasme (Virant 1992).

La façon dont l'allergène provoque la libération des médiateurs immunopharmacologiques par les basophiles ou les mastocytes est hors contexte dans le présent travail. Le lecteur intéressé peut

consulter les travaux de Friedmam et Kaliner 1987; Lemanske et Henke 1989, pour de plus amples renseignements à ce sujet.

Puisque le présent travail veut documenter l'asthme induit par l'exercice sous différentes conditions climatiques, une revue de littérature sur les facteurs modulants le bronchospasme s'impose. Parmi les principaux facteurs pouvant influencer la sévérité du bronchospasme, les conditions climatiques de l'air inspiré constituent le principal.

Asthme Induit par l'Exercice et réponse immédiate

Rôle de l'air inspiré

Pour comprendre la pathophysiologie de l'asthme induit par l'exercice, il a été proposé que la perte de chaleur au niveau des voies respiratoires serait le mécanisme responsable du bronchospasme (Deal et al. 1979a, 1979b; Deal, McFadden, Ingram, Breslin et Jaeger 1980; McFadden 1983; Strauss, McFadden, Ingram, Deal, Jaegar et Stearns 1978).

Muqueuse respiratoire et perte de chaleur

Avant de se rendre aux poumons, l'air inspiré passe par les voies respiratoires pour être réchauffé à la température du corps et saturé en

eau (Anderson 1985a; Lemanske et Henke 1989; McFadden, Pichurko, Bowman, Ingenito, Burnes, Dowling, et Solway 1985). L'eau ainsi que la chaleur proviennent de l'épithélium qui tapisse la paroi interne des voies respiratoires (Mahler 1993). Les travaux de McFadden et collaborateurs (1982, 1985, 1987) ont démontré que le réchauffement et la saturation de l'air en eau n'étaient pas sous la responsabilité d'une seule région des voies respiratoires. Le conditionnement de l'air est plutôt un continuum commençant au niveau du nez, se poursuivant avec la trachée et se prolongeant avec les bronches jusqu'aux bronchioles de la dixième génération (Lemanske et Henke 1989; Mahler 1993). Plus l'air inspiré est sec ou froid, plus importante sera la contribution des voies respiratoires utilisées pour saturer l'air en eau et le réchauffer à la température du corps (Mahler 1993). Lors de l'expiration, une partie de l'eau contenu dans l'air expiré se condense et retourne aux cellules de l'épithélium des voies respiratoires (Lemanske et Henke 1989). Le résultat des échanges de chaleur et d'eau entre l'air et l'épithélium lors de l'inspiration et de l'expiration résulte donc en une perte nette de chaleur et d'eau de la part des cellules de l'épithélium. Environ 80% de la perte de chaleur de l'épithélium est causée par l'évaporation de son contenu en eau (Lemanske et Henke 1989).

Le niveau de ventilation, c'est-à-dire le débit ventilatoire (\dot{V}_E) est également un autre facteur qui détermine la perte de chaleur et d'eau au niveau des voies respiratoires. Plus la ventilation est importante (comme à l'exercice), plus les échanges entre l'air et l'épithélium des

voies respiratoires sont également importants (Caldwell, Gomez et Fritts 1967; Lemanske et Henke 1989). Les pertes d'eau et de chaleur des voies respiratoires sont donc proportionnelles au débit de l'air entrant et sortant des poumons (Ingenito et al. 1990).

La manière d'inspirer influence également les pertes d'eau et de chaleur au niveau des voies respiratoires (Ingenito et al. 1990). Il a fréquemment été remarqué qu'au moment de la réalisation d'effort physique d'intensité modérée à élevée, certaines personnes (saines et asthmatiques) avaient le réflexe de respirer par la bouche, diminuant ainsi la résistance aérienne en facilitant le passage de l'air dans les différentes structures du système respiratoire (Virant 1992). La fonction du nez, qui réchauffe et humidifie le plus l'air inspiré, n'a maintenant plus lieu (Virant 1992). L'air inspiré qui arrive au niveau de la trachée, des bronches et des bronchioles est donc plus sec et froid, comparativement à de l'air inspiré par le nez. Dans ces conditions, la contribution des voies respiratoires inférieures (bronches et bronchioles) est donc plus grande pour conditionner adéquatement l'air inspiré et ceci résulte en une plus grande perte d'eau et de chaleur à ces niveaux (Bates 1989).

Il a été noté que la perte de chaleur des voies respiratoires agirait directement sur les muscles lisses entourant les voies respiratoires en provoquant leur contraction (Souhrada et Souhrada 1981). Il a également été proposé que le refroidissement des voies respiratoires activait indirectement le nerf vague innervant la musculature des voies respiratoires et provoquait l'apparition du bronchospasme par

stimulation des fibres musculaires lisses (Zeballos, Shuturman-Ellstein, McNally, Hirsch et Souhrada 1978).

Les premières études sur l'effet des conditions climatiques dans l'apparition de la réponse immédiate dans l'asthme induit par l'exercice considéraient que la perte de chaleur au niveau des voies respiratoires était le principal facteur responsable de l'apparition du bronchospasme (Deal et al. 1979b; McFadden et Ingram 1979, 1982; Virant 1992). Les résultats des expériences de Deal et ses collaborateurs (1979a, 1979b) démontrent que l'inhalation d'air froid causait une plus grande chute du VEF₁, donc un bronchospasme plus sévère, comparativement à l'inhalation d'air chaud. De plus, d'autres résultats du même groupe (Deal et al. 1979a, b) démontrent l'existence d'une corrélation entre la sévérité du bronchospasme et les échanges de chaleur entre l'air contenu dans les voies respiratoires et de ses muqueuses (Strauss et al. 1978). D'autres travaux démontrent également que la température de l'air expiré chutait durant la réalisation d'un exercice (Deal, McFadden, Ingram, Strauss et Jaeger 1979c; McFadden 1985). Cependant, Anderson a démontré que l'inhalation d'air sec à 37°C pouvait également provoquer un bronchospasme en post-exercice, tout en n'observant aucun refroidissement anormal des voies respiratoires (Anderson 1985a). Strauss et ses collaborateurs (1978) démontrent que le bronchospasme était prévenu lorsque l'air était réchauffé à 37°C et complètement saturé d'humidité. Ces informations suggèrent que le refroidissement des voies respiratoires n'est pas le seul stimulus

responsable de l'apparition du bronchospasme. La perte d'eau au niveau des voies respiratoires est également un autre important facteur à considérer dans la compréhension de la pathophysiologie de l'asthme induit à l'exercice (Godfrey 1986). En effet, certaines études ont identifié que la perte hydrique au niveau des voies respiratoires serait davantage responsable de l'apparition du bronchospasme comparativement à la perte de calorique (Anderson et al. 1985; Eggleston 1986; Farley et Patel 1989; Ingenito et al. 1988).

Muqueuse respiratoire et perte d'eau

La perte d'eau au niveau des voies respiratoires provoquerait la libération de médiateurs chimiques (histamine, PAF, leucotriènes, thromboxanes, prostaglandines et adénosine) capables de provoquer la contraction des muscles lisses entourant les voies respiratoires (Anderson 1985a; Anderson et al. 1985; Bascom et Bleecker 1986; Eggleston 1986; Gravelyn et al. 1988; Howarth et al. 1984). Par contre, la libération de médiateurs (en type et en quantité) est loin d'être uniforme chez les sujets asthmatiques (Godfrey 1986) et demeure très peu documentée dans l'asthme induit par l'exercice.

Il a été suggéré par Eggleston que l'apparition du bronchospasme, dans l'asthme induit par exercice, était causée par une plus grande sensibilité des voies respiratoires à une perte hydrique que calorique (Eggleston 1986).

La perte d'eau au niveau de la muqueuse des voies respiratoires entraîne une modification de son état d'osmolarité. Une perte d'eau rend alors le milieu dans lequel les cellules de la muqueuse respiratoire baignent hyperosmotique (Lemanske et Henke 1989). L'inhalation au repos de différentes solutions hyperosmotiques est également capable d'induire un bronchospasme (Finney, Anderson et Black 1987). Le bronchospasme ainsi obtenu ne provient pas d'une action directe de la solution hyperosmotique sur les muscles lisses entourant les voies respiratoires mais plutôt d'une façon indirecte (Finney, Anderson et Black 1987). En effet, la perte d'eau de la muqueuse respiratoire induite par l'exercice ou par l'inhalation de solution hyperosmolaire provoque l'apparition d'un bronchospasme par activation de certaines cellules présentes dans ou sur les tissus de la muqueuse respiratoire (Eggleston, Kagey-Sobotka, Schleimer et Lichtenstein 1984; Findlay, Dvorak, Kagey-Sobota et Lichtenstein 1981). Ces cellules sont principalement les mastocytes, les éosinophiles, les basophiles et les neutrophiles présents au niveau des voies respiratoires. L'activation de ces cellules provoque la libération de plusieurs médiateurs immunopharmacologiques (histamine, leucotriènes, thromboxanes, PAF) responsables de l'apparition du bronchospasme.

Parmi les cellules activées par la perte d'eau, l'intérêt des chercheurs s'est attardé à un groupe de cellules pour expliquer la pathophysiologie de la réponse immédiate de l'asthme induit par l'exercice. En effet, les mastocytes présentent certaines caractéristiques, énumérées plus loin, démontrant leur implication

potentielle dans l'apparition du bronchospasme. Premièrement, les mastocytes sont capables de synthétiser et de libérer de nombreux médiateurs (Broide, Eisman, Ramsdell, Ferguson, Schwartz et Wasserman 1990) dont l'histamine. De plus, l'histamine provoque l'apparition d'un bronchospasme chez les sujets sains et asthmatiques lorsqu'inhalée (Cartier, Malo, Bégin, Sestier, et Martin 1983). Deuxièmement, les mastocytes sont stratégiquement placés pour agir rapidement sur la musculature lisse entourant les voies respiratoires. En effet, on retrouve principalement les mastocytes sur l'épithélium tapissant les voies respiratoires (Flint, Leung, Pearce, Hudsith, Brostoff et Johnson 1985a). Les mastocytes sont aussi retrouvés enfouis entre les cellules de l'épithélium et ce, jusqu'à la membrane basale (Lamd et Lumsden 1982). Également, ils sont retrouvés dans la lumière (à l'intérieur) des bronches, bronchioles, des alvéoles et en libre circulation (Aguis, Gogfrey et Holgate 1985; Flint, Leung, Pearce, Hudsith, Brostoff et Johnson 1985a; Friedman et Kaliner 1987; Tomioka, Ida, Yuriko, Ishihara, et Takishama 1984). De plus, les mastocytes sont retrouvés en association avec les capillaires alvéolaires et constituent même de 1,6 à 2,1% de leur surface (Fox, Bull et Guz 1981). La libération de médiateurs immunopharmacologiques par les mastocytes à proximité des voies respiratoires favorise donc une apparition rapide du bronchospasme. Troisièmement, un refroidissement et une perte d'eau ont été observés au niveau de l'épithélium des voies respiratoires lors de la réalisation d'un exercice. De plus, les mastocytes dégranulent et libèrent leurs médiateurs avec leur refroidissement (Togias et Proud 1985) ou dans

un milieu hyperosmotique (Eggleston et al. 1987, 1984; Gilbert, Fouke et McFadden 1987). Ceci vient raffermir l'idée que les mastocytes seraient impliqués dans l'apparition du bronchospasme. Quatrièmement, la prise de dicromoglycate de sodium (DCGS) stabilise les mastocytes et apporte un effet protecteur contre l'asthme induit par l'exercice ou allergique (Davies 1968; Lemanske et Henke 1989). Finalement, après la réalisation d'un exercice, une période réfractaire survient chez environ 50% des sujets avec de l'AIE. Il est suggéré que la période réfractaire serait une conséquence du temps nécessaire pour la synthèse des néo-médiateurs par les mastocytes (Edmunds, Tooley et Godfrey 1978; Lemanske et Henke 1989). Pour obtenir une période réfractaire, il faut que le second exercice soit identique au premier et réalisé dans les deux heures suivant la réalisation du premier (Anderson et al. 1985; Edmunds et al. 1978). De plus, il a été noté que la chute du VEF₁ suivant le second exercice est moins importante que celle observée suite au premier exercice. Cependant, plusieurs raisons nous permettent de croire que la synthèse des néo-médiateurs ne serait pas la seule cause de l'apparition de la période réfractaire. En effet, la durée de la période réfractaire n'est pas reliée à la sévérité de l'asthme (Belcher, Murdoch, Dalton, Clark, Rees et Lee 1988; Ben-Dov, Bar-Yishay et Godfrey 1983; Edmunds et al. 1978) et celle-ci apparaît seulement dans l'asthme induit par l'exercice et non dans l'asthme allergique.

Médiateurs immunopharmacologiques et asthme

Plusieurs médiateurs bronchoactifs sont relâchés lors de la réponse immédiate dans l'asthme allergique ou induit par l'exercice. Ceux-ci sont principalement l'histamine, l'adénosine sous forme d'adénosine monophosphate (d'AMP), la sérotonine, la bradykinine, le PAF, les leucotriènes (LTC₄, LTD₄), les thromboxanes, le "slow reacting substance of anaphylaxis" ou SRS-A et les prostaglandines (D₂, F_{2α}) (DePorter 1982; Finnerty et Holgate 1990; Virant 1992). Cependant, ces différents médiateurs ne sont pas tous libérés dans les mêmes proportions et n'ont pas tous le même pouvoir bronchoconstricteur. Les mastocytes tels que présentés précédemment sont la source cellulaire principale responsable de la libération de ces différents médiateurs (Wasserman 1988). L'un des principaux médiateurs libérés lors de la réponse immédiate est l'**histamine** (Bousquet, Godard et Michel 1992).

La présente étude s'attardera plus précisément au rôle de l'histamine et à l'origine cellulaire de l'histamine plasmatique dans l'apparition du bronchospasme dans l'asthme induit par l'exercice. Ainsi une brève revue de la littérature sur ce médiateur immunopharmacologique s'impose.

Rôle de l'histamine

L'histamine ou β -imidazolethylamine est un médiateur intercellulaire formé à partir de l'histidine. L'histamine a des effets puissants et variés selon les tissus cibles. Elle joue un rôle important au niveau des systèmes nerveux central, immunitaire et digestif (Marieb 1993). L'histamine est largement distribuée dans le corps mais principalement emmagasinée en grande quantité dans des granules contenues dans les mastocytes et les basophiles (Lamd 1982; Wasserman 1983). Lorsque ces cellules sont activées, il y a libération d'histamine dans leur milieu environnant. Dans l'asthme, l'histamine est libérée au niveau des voies respiratoires et provoque l'apparition du bronchospasme en se liant à des récepteurs membranaires des muscles lisses entourant les conduits aériens (Anderson et al. 1985a, b, 1989; Belcher, Lee et Rees 1989; Dontigny 1990; Finnerty, Wilmot et Holgate et al. 1989; Lee, Brown et Nagy 1982; Lemanske et Henke 1989; Varga et al. 1990). Cependant, une certaine quantité d'histamine libérée peut rejoindre la circulation sanguine permettant d'y être dosée. Certains chercheurs estiment que la concentration d'histamine retrouvée au niveau de la circulation sanguine reflète sa concentration au niveau des voies respiratoires (Anderson 1983; Belcher, Murdoch, Dalton, Clark, Rees et Lee 1988).

La concentration plasmatique d'histamine au repos des sujets asthmatiques comparativement aux sujets sains est source de discussion. En effet, certaines études ont démontré que la

concentration veineuse d'histamine au repos chez les sujets asthmatiques était identique à celle des sujets sains (Bruce, Weatherstone, Seaton et Taylor 1976; Harries et al. 1979; Barnes et Brown 1982). Par contre, Harley et ses collaborateurs (1981) ont démontré une concentration d'histamine artérielle plus élevée au repos chez les asthmatiques comparativement aux sujets sains.

Suivant la réalisation d'un exercice d'intensité modérée à élevée (60 à 80% de la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_2$ max)), une hausse de la concentration d'histamine au niveau de la circulation sanguine a été observée (Anderson, Bye, Scoeffel, Seale, Taylor et Ferris 1981; Barnes et Brown 1982; Belcher et al. 1988; Bruce et al. 1976; Hahn, Nogrady, McTumilty et Lawrence 1984; Harries et al. 1979; Hartley et al. 1981). Certaines études ont démontré une élévation de la concentration d'histamine à l'exercice seulement chez les sujets asthmatiques (Anderson et al. 1981; Barnes et Brown 1982; Hartley et al. 1981). Seule l'étude de Harries et collaborateurs a démontré une hausse de la concentration d'histamine chez les sujets sains (Harries et al. 1979). La hausse de la concentration d'histamine plasmatique observée chez les sujets sains dans l'étude de Harries et collaborateurs (1979) pourrait s'expliquer par l'utilisation d'un protocole d'effort différent. En effet, le dosage de la concentration d'histamine a été réalisé suite à un effort maximal et discontinu (3 x 2 minutes de course maximale avec une minute de repos entre les séries) comparativement à un protocole d'effort continu.

La hausse de la concentration d'histamine peut s'observer dès la première minute post-exercice (Anderson et al. 1981), tandis que la hausse maximale s'observe entre 5 et 15 minutes post-exercice (Anderson et al. 1981; Belcher et al. 1988; Hahn et al. 1984; Harley et al. 1981; Harries et al. 1979). Celle-ci correspond à une élévation qui varie, selon les études, entre 130 et 140% de la concentration de repos (Anderson et al. 1981; Belcher et al. 1988; Hahn et al. 1984; Harley et al. 1981; Harries et al. 1979). Après l'atteinte de la concentration maximale, un retour progressif jusqu'au niveau de base est observé et survient vers la trentième minute post-exercice (Anderson et al. 1981; Howarth et al. 1984).

Dans plusieurs études, une corrélation était observée entre la concentration maximale d'histamine sanguine et la chute maximale du VEF₁ (Anderson et al. 1981; Barnes et Brown 1982; Harries et al. 1979). Ces résultats suggèrent que l'histamine est bien un médiateur impliqué dans la pathophysiologie de l'asthme induit par l'exercice (Anderson et al. 1981; Belcher et al. 1988; Harley et al. 1981; Harries et al. 1979; Hahn et al. 1984; Virant 1992). En plus d'être impliquée dans l'apparition du bronchospasme, on peut se demander si l'histamine serait également impliquée dans la détermination de la sévérité du bronchospasme. Existe-t-il une corrélation entre la concentration plasmatique d'histamine et la sévérité de la chute du VEF₁ en post-exercice?

Sources de l'histamine

L'origine cellulaire responsable de l'élévation de la concentration plasmatique d'histamine demeure controversée. En effet, l'histamine plasmatique semble provenir de deux différentes sources (Harries et al. 1979). La première source (extra-vasculaire) serait les mastocytes situés au niveau des voies respiratoires (Virant 1992). Des évidences expérimentales, tel que mentionné précédemment, semblent indiquer que les mastocytes seraient les responsables de l'élévation de la concentration plasmatique d'histamine (Wasserman 1988). En effet, l'inhalation de différents composés chimiques stabilisant la membrane cytoplasmique des mastocytes inhibent la libération d'histamine (Bundgaard 1985; Cox 1967; Davies 1968; Hartley et al. 1981). De plus, en raison de leur localisation le long des voies respiratoires, les mastocytes peuvent être considérés comme la source responsable de l'élévation de la concentration plasmatique d'histamine observée suite à l'inhalation d'un allergène (Lemanske et Henke 1989; O'Byrne et al. 1987).

La seconde source d'histamine (intra-vasculaire) provient des basophiles présents au niveau de la circulation sanguine (Howarth et al. 1984; Ishizaka, De Bernardo, Tomioka, Lichtenstein et Ishizaka 1972). Plusieurs résultats semblent démontrer que cette source d'histamine ne contribuerait pas à l'élévation de la concentration plasmatique d'histamine (Deal, Wasserman et Soter 1980; Howart et al. 1984). Par exemple, des études démontrent que la réalisation d'un

exercice ainsi qu'une séance d'hyperventilation provoquent tous les deux un bronchospasme de même intensité lorsque le niveau de ventilation était le même (Deal et al. 1980; Howart et al. 1984). Cependant, une élévation de la concentration plasmatique d'histamine était observée seulement en période post-exercice et non en période de post-hyperventilation (Deal et al. 1980; Howart et al. 1984). De plus, la libération spontanée d'histamine par les basophiles diminuait en période post-exercice et était identique chez les sujets sains et asthmatiques (Howarth et al. 1984). La hausse post-exercice du nombre de basophiles circulants était aussi identique entre les sujets sains et asthmatiques (Howarth et al. 1984). Néanmoins, certains résultats démontrent la contribution des basophiles dans l'élévation de la concentration plasmatique d'histamine (Bruce et al. 1976; Charles, Williams, Seaton, Bruce et Taylor 1979; Howart et al. 1984; Neijens, Raatgeep, Degenhart et Kerrebijn 1980). Par exemple, seul l'exercice provoque une leucocytose, c'est-à-dire une augmentation du nombre de leucocytes en circulation, suggérant que l'augmentation du nombre de basophiles circulants pourrait être responsable de l'élévation de la concentration plasmatique d'histamine (Durer et Pernow 1958). De plus, la grande corrélation entre la concentration d'histamine plasmatique et celle dosée dans le sang total suggère que l'origine de l'histamine serait plutôt intra-vasculaire c'est-à-dire en provenance des basophiles (Bruce et al. 1976; Charles et al. 1979; Howart et al. 1984; Neijens et al. 1980). La source cellulaire exacte d'où origine l'histamine demeure encore controversée et très peu documentée dans l'asthme induit par l'exercice.

La figure 1 résume schématiquement les événements menant à l'apparition de la réponse immédiate dans **l'asthme induit par l'exercice**.

Facteurs influençant la sévérité du bronchospasme

D'autres facteurs, autres que les conditions climatiques de l'air inspiré peuvent influencer la sévérité du bronchospasme dans l'asthme induit par l'exercice. Les deux plus importants sont le mode d'exercice et l'échauffement.

A) Mode d'exercice

Dans le but de comprendre l'apparition de la réponse immédiate dans l'A.I.E., plusieurs explications ont été proposées. Auparavant, on croyait que le mode d'exercice, par exemple le vélo, le ski ou la course, était le facteur déterminant de la sévérité du bronchospasme (Burggaard 1985; De Porter et Levarlet-Joye 1982). Maintenant, il est connu que si le niveau de ventilation pulmonaire et les conditions de l'air inspiré (c'est-à-dire température et contenu en humidité) sont les mêmes, il n'y aurait aucune différence dans la sévérité du bronchospasme et ce, indépendamment du mode d'exercice effectué (McFadden 1984b). La sévérité du bronchospasme semble être modulée d'avantage par les conditions de l'air inspiré plutôt que par le mode d'activité physique (Burggaard 1985).

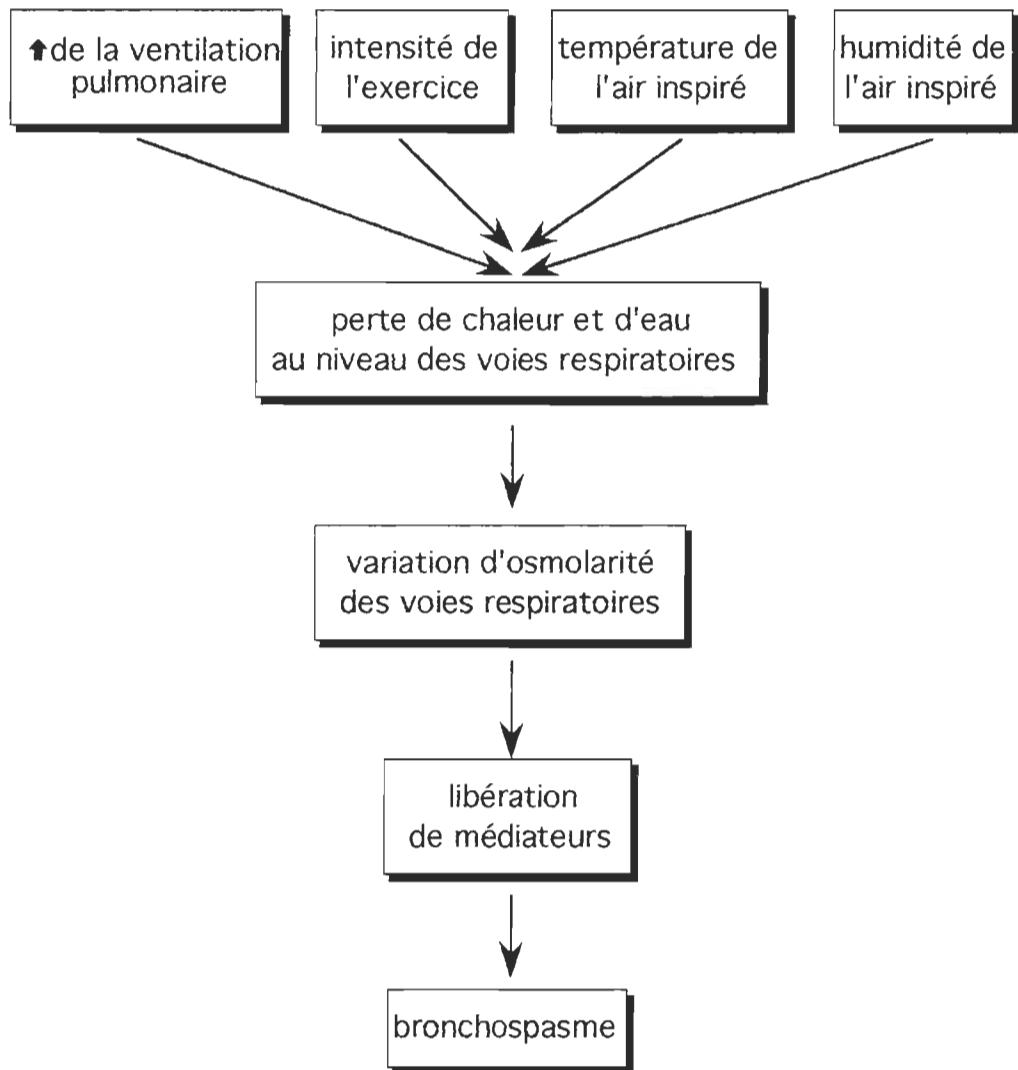


Figure 1. Représentation schématique des évènements de la réponse immédiate dans l'asthme induit par l'exercice.

B) L'échauffement

La réalisation d'une période d'échauffement avant le début d'un exercice contribue à diminuer la sévérité du bronchospasme chez la plupart des sujets asthmatiques (Lemanske et Henke 1989). Les exercices réalisés durant la période d'échauffement doivent être de faible intensité et d'une durée de 30 minutes. Les mécanismes par lesquels les voies respiratoires des sujets asthmatiques deviennent moins sensibles aux stimuli provoquant l'apparition de la crise d'asthme ne sont pas encore connus. La prise de bronchodilatateur durant la période d'échauffement contribue également à diminuer la sévérité du bronchospasme ou à prévenir celui-ci (DePorter 1982; Lemanske et Henke 1989).

Catécholamines et asthme induit par l'exercice

Il est bien connu que l'exercice d'intensité supérieure à 30% du $\dot{V}O_2$ max provoque chez les sujets sains une augmentation de la concentration plasmatique des catécholamines (Galbo 1983). Les catécholamines exercent un effet relaxant sur les muscles lisses entourant les voies respiratoires, induisant une bronchodilatation et favorisant ainsi une meilleure ventilation. Cette bronchodilatation est non seulement présente chez les sujets sains à l'exercice mais se retrouve également chez les sujets asthmatiques (Barnes, Brown, Silverman et Dollery 1981; Warren et Dalton 1983). La bronchodilatation est habituellement présente pour une période

minimale de 12 minutes si l'exercice n'est pas interrompu (Stirling et al. 1983). Il a été démontré que la bronchodilatation devient de plus en plus importante avec l'amélioration de la condition physique chez les sujets sains et asthmatiques (Haas et al. 1985). L'infusion intraveineuse d'adrénaline et de noradrénaline chez des sujets sains et asthmatiques au repos et ce, aux mêmes concentrations que celles rencontrées lors d'un exercice, coïncide avec l'apparition d'une bronchodilatation (Warren et Dalton 1983; Berkin, Walker, Inglis, Ball et Thomson 1985). En plus de leur effet bronchodilatateur, les catécholamines se lient aux récepteurs β des mastocytes et préviennent leur activation c'est-à-dire inhibe leur dégranulation, prévenant ainsi la libération des médiateurs immunopharmacologiques (Butchers, Skidmore, Vardey et Wheeldon 1980). Malheureusement, chez les sujets asthmatiques, la bronchodilatation est suivie d'une bronchoconstriction (McArdle et al. 1987). Le bronchospasme apparaît pendant la période d'exercice ou plus fréquemment en période post-exercice.

Le bronchospasme atteint son maximum entre 5 et 10 minutes après l'arrêt de l'exercice (Bar-Yishay et Godfrey 1984). Les symptômes de la bronchoconstriction disparaissent entre 20 à 60 minutes une fois l'intensité maximale du bronchospasme atteinte (Virant 1992). Très rarement, le bronchospasme est maintenu jusqu'à 60 minutes post-exercice (Lemanske et Henke 1989a).

En guise d'explication de l'apparition du bronchospasme chez les sujets atteint d'asthme induit par l'exercice, on avait initialement

soupçonné qu'une réponse sympathoadrénergique anormale était responsable de l'apparition du bronchospasme lors de la réponse immédiate (Szentivanyi 1968). Néanmoins plusieurs études ont démontré que la réponse sympathoadrénergique à l'exercice des sujets asthmatiques était semblable aux sujets sains (Berkin, Walker, Inglis, Ball et Thomson 1988; Gilbert et al. 1988; Larson, Hjemdahl et Martinson 1982) et que cette explication du bronchospasme s'avérait erronée. Godfrey (1984) a proposé un modèle simple afin d'expliquer l'apparition du bronchospasme post-exercice chez les sujets asthmatiques en dépit d'une réponse sympathoadrénergique normale lors de l'exercice. Dans son modèle, l'exercice provoquerait l'apparition de deux phénomènes aux effets opposés. Le premier, par l'élévation de la concentration plasmatique des catécholamines, causerait l'apparition d'une bronchodilatation. Le second phénomène causerait l'apparition d'une bronchoconstriction par la relâche de médiateurs immunopharmacologiques. Pendant l'exercice, l'effet protecteur des catécholamines serait plus important que les effets bronchoconstricteurs causés par les médiateurs. Une fois l'exercice terminé, la réponse sympathoadrénergique diminuant rapidement, les médiateurs chimiques causeraient l'apparition du bronchospasme n'ayant plus d'opposition de la part des catécholamines (Godfrey 1978).

L'apparition du bronchospasme semble donc résulter d'un ensemble de stimuli physiologiquement beaucoup plus puissants que l'effet protecteur des catécholamines au niveau des voies respiratoires.

Asthme et réponse tardive

En plus de la réaction immédiate survenant après la réalisation d'un exercice ou de l'inhalation d'un allergène, un second bronchospasme peut survenir chez certains sujets asthmatiques (Bierman, Spiro et Petheram 1984, 1987; Boulet, Legris, Turcotte et Hébert 1987; Foresi, Corbo, Ciapi, Valente et Polidori 1986; Horn, Jones, Lee et Brennan 1984; Lee, Nagakura et Papageorgiou 1983; Robertson, Kerigan, Hargreave et Dolovich 1974; Speelberg et al. 1989; Zawadski, Lenner et McFadden 1988). Cette seconde chute du VEF₁ est appelée "**réponse tardive**". La réponse tardive survient sans que le sujet n'ait été exposé une seconde fois aux stimuli responsables de l'apparition de la réponse immédiate (Boulet et al. 1987). La réaction tardive débute entre 2 et 4 heures suivant l'apparition de la réponse immédiate, elle atteint son "activité maximale" entre 4 et 10 heures, se résorbe d'elle-même entre 12 et 24 heures, mais perdure plus longtemps dans les cas d'asthme plus grave (Boulet et al. 1988; De Monchy, Kauffman, Verge, Koëter, Jansen, Sluiter et De Vries 1985; Lemanske et Henke 1989). Selon différentes études, la chute du VEF₁, indice du bronchospasme lors de la réponse tardive, varierait entre 5 et 15% (Cartier, Thomson, Frith, Roberts et Hargreave 1982; Cockcroft et al. 1977). D'autres chercheurs ont observé des chutes du VEF₁ supérieures à 15% lors de la réponse tardive suivant l'inhalation d'un allergène (O'Byrne et al. 1982).

Facteurs influençant la réponse tardive (asthme allergique)

Plusieurs facteurs déterminent l'apparition de la réponse tardive chez le sujet asthmatique. Pride et ses collaborateurs (1982) ont observé que si l'inhalation d'un allergène était capable de produire l'apparition des réponses immédiate et tardive, par contre l'inhalation d'un deuxième allergène différent, ne provoquait que l'apparition de la réponse immédiate (Pride 1982). Ceci suggère que chez certains sujets, l'apparition de la réponse tardive serait spécifique à l'allergène.

La sévérité du bronchospasme lors de la réponse immédiate est un autre facteur déterminant dans l'apparition de la réponse tardive (Hargreave, Dolovich, Roberton et Kerigan 1974). En effet, plus la bronchoconstriction est intense lors de la réponse immédiate, plus il y a de chances de développer une réponse tardive.

Le degré d'hypermétabolisme bronchique est un autre facteur qui influence l'apparition de la réponse tardive; en effet, plus celle-ci est élevée, plus grande est la probabilité de développer une réponse tardive (O'Byrne et al. 1987).

Pathophysiologie de la réponse tardive

L'exercice ou l'inhalation d'allergène n'ont pas comme seule conséquence la libération de différents médiateurs chimiques provoquant l'apparition de la réponse immédiate. Les stimuli (exercice

ou allergène) peuvent aussi provoquer l'apparition de la réponse tardive (Horn et al. 1984; Iikura et al. 1985; Mattoli, Foresi, Corbo, Valente, Patalano et Ciappi 1986; O'Byrne et al. 1987). La réponse tardive est également associée à une augmentation de l'hyperréactivité bronchique pouvant durer plusieurs jours, semaines ou mois (Cartier et al. 1982).

Des évidences expérimentales indiquent que les réponses immédiate et tardive de l'asthme allergique et induit par l'exercice apparaissent par des mécanismes différents (Dahl, Venge et Olsson 1978a, b; Gleich 1986; Krogel 1990; Lemanske et Henke 1989). En effet, le bronchospasme de la réponse immédiate peut être inhibé ou prévenu par la prise de bronchodilatateur β_2 -adrénergique alors que ce genre de composé est inefficace durant la réponse tardive (Dahl et al. 1978; O'Byrne 1987; Oliver, Glaudert et Throne 1982; Yukawa, Dent, Kroegel, Evans, Barnes et Chung 1989). Par contre, la prise de glucocorticostéroïde prévient ou diminue les symptômes associés à la réponse tardive. De plus, comme la réponse tardive s'étend sur une période beaucoup longue que la réponse immédiate, ceci suggère l'implication de mécanismes différents. Ces résultats ont mené à l'élaboration de l'hypothèse que la réponse tardive serait causée non seulement par l'action de médiateurs chimiques mais aussi par d'autres mécanismes d'inflammation bronchique (De Monchy et al. 1985; Lam, Leriche, Kijek et Phillips 1985; Metzger et al. 1987). Malheureusement, très peu d'études existent sur la réponse tardive dans l'Asthme Induit par l'Exercice.

Instauration et effet de la réponse tardive

L'activation des mastocytes des voies respiratoires par l'inhalation d'un allergène ou par la réalisation d'un exercice est associée à la libération de médiateurs immunopharmacologiques responsables de l'apparition de la réponse immédiate (Kroegel 1990; Lemanske et Henke 1989; Virant 1992; Wasserman 1988). Ces substances déjà mentionnées sont principalement les leucotriènes, la prostaglandine PGD2, l'adénosine, le PAF et l'histamine. En plus des médiateurs immunopharmacologiques, les mastocytes activés durant la réponse immédiate sont également capables de libérer des substances chimiotactiques (Wasserman 1988) (Figure 2). Celles-ci sont principalement le facteur chimiotactique des neutrophiles (FCN), le facteur chimiotactique des éosinophiles (FCE), le C5a, l'acide arachidonique, les cytokines et le SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxie). Le PAF peut également être considéré comme un autre agent chimiotactique impliqué durant la réponse tardive (Metzger et al. 1986; Nagy, Lee, Goetzl, Pickett et Kay 1982; Ogawa, Kunkel, Fantone et Ward 1981; Wardlaw, Moqbel, Cromwell et Kay 1986) en plus d'être l'une des substances les plus chimiotactiques libérées lors de la réponse immédiate (Henocq et Vargaftig 1988; Sigal, Valone, Holtzman et Goetzl 1987; Warlaw et al. 1986). De plus, la libération de PAF par les mastocytes peut activer d'autres cellules dont les neutrophiles, les éosinophiles et les mastocytes eux-mêmes et ainsi

produire une plus grande libération de médiateurs immunopharmacologiques et chimiotactiques (Wasserman 1988).

Les substances chimiotactiques libérées lors de la réponse immédiate agissent à long terme et leurs effets sont observés seulement lors de la réponse tardive. Celles-ci produisent une infiltration de leucocytes au niveau des voies respiratoires lors de la réponse tardive (Metzger et al. 1986; Nagy et al. 1982; Ogawa et al. 1981). Cette infiltration débute avant l'apparition de la chute du VEF₁ et se poursuit durant toute la durée de la réponse tardive. Il a été démontré que les principaux leucocytes qui s'infiltrent au niveau des voies respiratoires durant la réponse tardive dans l'asthme allergique sont les macrophages, les lymphocytes, les monocytes, les éosinophiles et les neutrophiles (De Monchy et al. 1985; Lam et al. 1985; Metzger et al. 1987). Certaines études ont cependant démontré une infiltration plus importante des éosinophiles et des neutrophiles dans les tissus des voies respiratoires durant la réponse tardive (Frigas et Gleich 1986; Reed 1986). Certains chercheurs ont alors proposé que l'infiltration des leucocytes au niveau des voies respiratoires durant la réponse tardive serait responsable de l'apparition de plusieurs des symptômes de la réponse tardive (Wasserman 1988). Ceux-ci sont principalement l'inflammation bronchique (Wasserman 1988), l'oedème, la formation de bouchon de mucus, le bronchospasme et finalement l'hyperréactivité bronchique. La formation du bouchon de mucus provient d'une fonction ciliaire altérée des cellules de l'épithélium respiratoire. Il est cependant encore très mal connu par quels mécanismes l'inflammation

bronchique mène à l'hyperréactivité bronchique (Malo et al. 1991). Encore une fois, très peu d'études se sont attardées aux migrations cellulaires et à leurs effets lors de la réponse tardive dans l'asthme induit par l'exercice.

Parmi les différents types de leucocytes impliqués dans la pathophysiologie de la réponse tardive, le groupe cellulaire le plus étudié et le plus susceptible d'être impliqué dans l'apparition des symptômes de la réponse tardive est celui comprenant les éosinophiles. En effet, plusieurs études démontrent que les éosinophiles s'accumulent au niveau des voies respiratoires suite à une crise d'asthme (Frigas et Gleich 1986; Metzger et al. 1985; Reed 1986). Il a également été démontré que les éosinophiles s'infiltrent sur toute l'épaisseur de la muqueuse bronchique, près du parenchyme et que le surplus s'accumule dans la lumière des voies respiratoires (Reed 1986; Kroegel 1990). Les éosinophiles peuvent également être activés par plusieurs composés chimiques (Kroegel 1990). De plus, les éosinophiles ont la capacité de synthétiser et de libérer une multitude de produits capables de provoquer de l'inflammation et des dommages cellulaires au niveau des voies respiratoires. Pour toutes ces raisons, les éosinophiles ont été désignés comme le type cellulaire contribuant le plus à l'élaboration de l'inflammation et de l'hyperréactivité bronchique (Dunhill 1960; Frigas et Gleich 1986; Gleich et al. 1986; Kroegel 1990). Il faut également souligner le rôle des autres leucocytes, tels les neutrophiles, les macrophages, les basophiles dans l'élaboration de la réponse tardive, qui viennent

amplifier les effets des éosinophiles sur les voies respiratoires (Malo et al. 1991). L'implication des éosinophiles et des autres leucocytes durant la réponse tardive dans l'asthme induit par l'exercice est malheureusement très peu documentée.

Plusieurs résultats expérimentaux, grâce à l'amélioration des techniques de purification cellulaire, ont conduit à une meilleure compréhension des effets des éosinophiles sur les voies respiratoires (Kroegel 1990). Les résultats démontrent que les éosinophiles situés au niveau des voies respiratoires lors de la réponse tardive ont été activés (Frigas et Gleich 1986; Kroegel 1990; Read, Yukawa, Kroegel, Chung, Rutman, Wilson, Cole et Barnes 1989). Une fois activés, les éosinophiles seraient capables d'endommager les différents tissus des voies respiratoires. La figure 2 illustre, de façon schématique, le rôle des éosinophiles dans l'apparition de la réponse tardive et de ses symptômes. Les différents mécanismes qu'utilisent les éosinophiles pour endommager les tissus des voies respiratoires durant la réponse tardive sont hors contexte pour le présent travail. Pour de plus amples renseignements, le lecteur peut consulter les travaux de Chanez, Dent, Yukawa, Barnes et Chung (1990) et de Kroegel (1990).

À la lumière des informations répertoriées pour expliquer la réponse tardive dans l'asthme allergique, on peut s'interroger sur l'implication des leucocytes et plus particulièrement des éosinophiles lors de la réponse tardive dans l'asthme induit par l'exercice. Est-ce que le nombre des leucocytes circulants et plus particulièrement des éosinophiles, varie suivant la réalisation d'un exercice induisant un

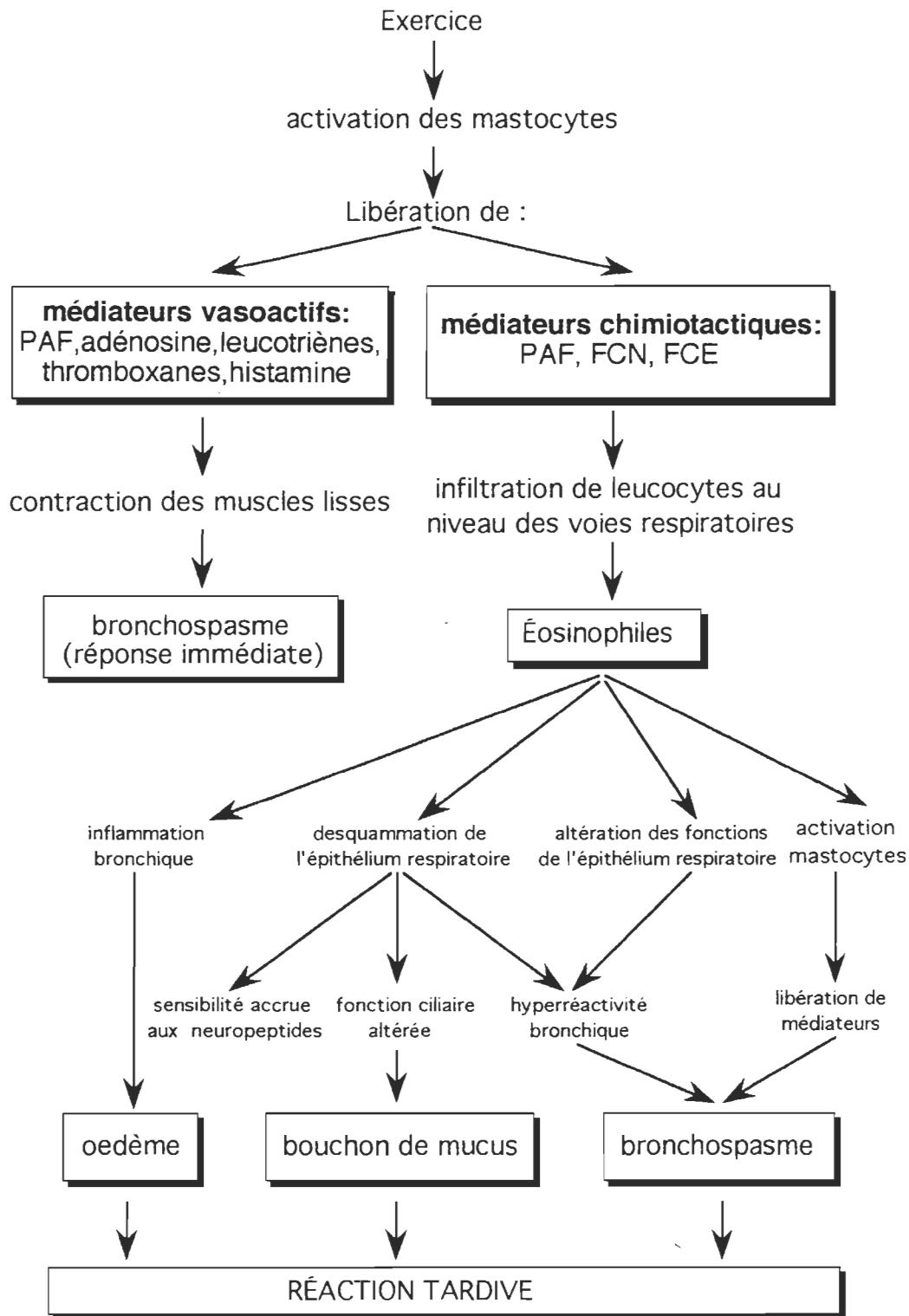


Figure 2. Représentation schématique des évènements susceptibles d'expliquer les réponses immédiate et tardive dans l'asthme induit par l'exercice.

bronchospasme chez des sujets asthmatiques, tel que répertorié dans l'asthme allergique?

Techniques pour évaluer le rôle des leucocytes dans l'asthme

A. Dénombrement de la population leucocytaire

Les leucocytes impliqués dans l'asthme se retrouvent dispersés dans tous les systèmes du corps humain. Parmi les systèmes susceptibles d'être impliqués dans l'étiologie de l'asthme, on retrouve les systèmes circulatoire et respiratoire. Quels sont les moyens disponibles pour nous permettre d'évaluer le rôle des leucocytes dans les réponses immédiate et tardive? L'utilisation de lavages bronchoalvéolaires et d'hémogrammes sont des moyens techniques disponibles afin de mieux caractériser le rôle des leucocytes durant les réponses immédiate et tardive.

Au niveau de la circulation sanguine, il est possible de prélever un échantillon sanguin veineux, d'y dénombrer les différents éléments figurés et de doser des métabolites sanguins. Au niveau des voies respiratoires, les chercheurs peuvent effectuer des biopsies, mais une technique un peu moins invasive peut être utilisée, soit le lavage bronchoalvéolaire (Ferguson et Wong 1989; Robert et al. 1985; Warlaw et al. 1988).

B. Lavage bronchoalvéolaire et asthme

L'analyse du contenu du liquide de lavage bronchoalvéolaire (LLBA) chez des sujets au repos a démontré que le nombre de leucocytes était plus élevé chez les sujets asthmatiques comparativement aux sujets sains. En effet, le nombre de lymphocytes et d'éosinophiles était plus élevé chez les sujets asthmatiques (Kirby, Hargrave, Gleich et O'Byrne 1987; Warlaw et al. 1988). De plus, la concentration de PAF au repos dans le LLBA était plus élevée chez les sujets asthmatiques (Kirby et al. 1987; Warlaw et al. 1988). Par contre, l'étude de Stenton et collaborateurs a démontré que le nombre de neutrophiles était inférieur chez les sujets asthmatiques comparativement aux sujets sains (Stenton, Court, Kington, Goadby, Kelly, Duddridge, Ward, Hendrick et Walters 1990).

Les travaux de De Monchy et collaborateurs (1985) ont démontré une hausse du nombre d'éosinophiles dans le LLBA, entre 6 et 7 heures suivant l'inhalation d'un allergène. Les mêmes résultats furent observés par d'autres investigateurs Lam et al. 1985; Diaz, Galleguillos, Galleguillos, Ancic et Kay 1986; Metzger et al. 1986. Chez des sujets sains, l'inhalation de PAF provoque une hausse du nombre de neutrophiles jusqu'à 4 heures suivant l'inhalation (Warlaw et al. 1990). L'analyse du LLBA de sujets asthmatiques suite à l'inhalation d'histamine, causant une chute du VEF₁ de 20%, a démontré une hausse du nombre des lymphocytes, des éosinophiles, des macrophages et des neutrophiles et ce, 7 jours suivant l'inhalation de l'histamine (Warlaw et al. 1990). De plus, certaines études ont

démontré l'existence d'une corrélation négative entre le nombre d'éosinophiles présents dans le LLBA et la quantité d'histamine requise pour provoquer la chute du VEF₁ de 20% (Warlaw et al. 1988, 1990). Des résultats similaires ont également été obtenus par Ferguson et collaborateurs (1989). L'équipe de Kirby (1987) a également observé une corrélation négative entre le nombre d'éosinophiles et de neutrophiles présents dans le LLBA et le pourcentage du VEF₁ prédit au repos.

De par la complexité de la méthode de lavage bronchoalvéolaire, seulement deux études (Broide et al. 1990; Crimi, Balbo, Milanese, Miadonna, Rossi et Brusasco 1992) sont disponibles concernant l'asthme induit par l'exercice. L'étude réalisée par Broide et collaborateurs (1990) n'a démontré aucune élévation des différents leucocytes en période post-exercice. Il faut cependant mentionner que les lavages bronchoalvéolaires ont été réalisés seulement 12± 8 minutes suivant l'exercice. Néanmoins, une hausse significative de la concentration d'histamine dans le liquide bronchoalvéolaire durant la période post-exercice a été répertoriée. Mentionnons que ces lavages bronchoalvéolaires ont été réalisés durant la réponse **immédiate** plutôt que lors de la réponse tardive (Broide et al. 1990). Ceci expliquerait pourquoi on a démontré une hausse de la concentration d'histamine et aucune augmentation du nombre de leucocytes dans le liquide du lavage bronchoalvéolaire post-exercice.

Une étude récente (Crimi et al. 1992) a démontré une hausse du nombre d'éosinophiles recueillis par lavage bronchoalvéolaire lors de

la réponse tardive, c'est-à-dire entre 3 et 12 heures post-exercice. De plus, des biopsies effectuées au niveau des bronches ont démontré une hausse du pourcentage des mastocytes ayant dégranulés durant la réponse tardive post-exercice. Une chute du VEF₁ de plus de 20% fut également mesurée lors de la réponse tardive (Crimi et al. 1992). Ces résultats suggèrent que les mastocytes ont été activés et ont libéré différents médiateurs bronchoactifs dont l'histamine, et qu'ils ont provoqué l'apparition du bronchospasme.

Les résultats des lavages bronchoalvéolaires effectués durant la réponse tardive indiquent que la réalisation d'un exercice est un stimulus capable de modifier les proportions relatives des leucocytes au niveau des voies respiratoires. On peut se demander si la réalisation d'un exercice est également capable de modifier les proportions relatives des leucocytes à court et à long terme au niveau de la circulation sanguine et ce, grâce à une technique beaucoup moins invasive, c'est-à-dire les hémogrammes.

C. Hémogrammes et asthme

La réalisation d'hémogrammes s'avère un moyen d'étudier les changements des proportions relatives des cellules sanguines lors des réactions immédiate ou tardive chez les sujets asthmatiques.

Cinq minutes après inhalation de PAF chez des sujets sains et asthmatiques au repos, le nombre de neutrophiles circulants

augmentait de façon significative (Chung et Barnes 1989; Wardlaw et al. 1988). Ben-Dov et collaborateurs (1983) ont démontré que l'inhalation de PAF provoquait une augmentation du nombre de neutrophiles et des plaquettes sanguines chez les sujets sains. Suite à l'inhalation d'un allergène chez des sujets asthmatiques au repos, une hausse du nombre d'éosinophiles et de neutrophiles circulants a été observée à deux reprises (Metzger et al. 1986). La première hausse est survenue entre 10 et 30 minutes suivant l'inhalation de l'allergène, et est retournée au niveau de base vers la quatrième heure post-inhalation. La seconde hausse est survenue vers la neuvième heure post-inhalation et a persisté jusqu'à 24 heures suivant l'inhalation de l'allergène. Les deux hausses du nombre d'éosinophiles et de neutrophiles correspondent respectivement aux réactions immédiate et tardive (Metzger et al. 1986). Booij-Noord et collaborateurs (1972) ont démontré une hausse du nombre d'éosinophiles circulants 24 heures suivant l'inhalation d'un allergène (Booij-Noord, DeVarie, Sluiter et Orie 1972). Ces résultats suggèrent que les cellules sanguines sont impliquées dans les réponses immédiate et tardive.

Encore une fois, très peu d'études sont disponibles sur l'implication des cellules circulantes dans la réponse tardive dans l'asthme induit par l'exercice. Seuls les travaux de Harries et collaborateurs (1979) ont démontré une hausse significative du nombre de basophiles circulants chez des sujets souffrant d'asthme induit par l'exercice en période post-exercice. On se rappelle que les

basophiles sont impliqués dans la libération d'histamine dans l'asthme allergique. La hausse maximale est survenue à la dixième minute post-exercice et est revenue progressivement aux valeurs de base vers la trentième minute post-exercice. De plus, la hausse maximale du nombre de basophiles circulants coïncide avec la concentration d'histamine plasmatique maximale. On se rappelle que les basophiles sont capables de libérer de l'histamine une fois qu'ils sont activés. On peut donc se demander si ceux-ci sont impliqués dans l'apparition du bronchospasme dans l'asthme induit par l'exercice.

Malgré le peu d'études, certains chercheurs ont malgré tout réussi à démontrer des changements dans les proportions relatives des cellules sanguines et des cellules situées au niveau des voies respiratoires. Ces changements ont été remarqués durant les réponses immédiate et tardive et ce, tant dans l'asthme allergique et l'asthme induit par l'exercice. Beaucoup de questions restent sans réponses quant aux rôles des différents leucocytes circulants durant les réponses immédiate et tardive dans l'asthme induit par l'exercice.

Beaucoup de travail reste à faire quant aux rôles des leucocytes et de leurs interactions afin d'élucider leurs rôles précis dans les mécanismes pathophysiologiques des réponses immédiate et tardive de l'asthme induit par l'exercice.

Problématique

Il a été noté chez les sujets asthmatiques que la concentration d'histamine plasmatique s'élevait suite à l'inhalation d'un allergène ou de la réalisation d'un exercice (Anderson et al. 1981; Belcher et al. 1988; Harries et al. 1979). La corrélation existante entre l'élévation de la concentration d'histamine et la sévérité de la chute du VEF₁ suggère que ce médiateur joue un rôle important dans l'apparition du bronchospasme chez les sujets asthmatiques (Anderson et al. 1981). Plusieurs études ont également démontré que les conditions de l'air inspiré influençaient la sévérité du bronchospasme (Deal et al. 1979 a, b, c; McFadden et Ingram 1979, 1982; Strauss et al. 1978). On peut donc se demander si les conditions climatiques de l'air inspiré influencent la sévérité du bronchospasme via la concentration de médiateurs immunopharmacologiques tel que l'histamine.

Il a également été noté chez des sujets atteints d'asthme allergique que l'inhalation d'allergène modifiait les proportions relatives des leucocytes situées au niveau de la circulation sanguine ou des voies respiratoires et ce, à court et à long terme (Chung et Barnes 1989; Harries 1979; Wardlaw et al. 1988). On peut se demander, si la réalisation d'un exercice d'intensité maximale serait un stimulus capable de modifier les proportions relatives des cellules sanguines à court et à long terme, comme il a été observé suite à l'inhalation d'un allergène et ce, sous différentes conditions climatiques.

Objectifs de l'étude

A la suite des informations disponibles dans la littérature, l'objectif général de cette étude est de caractériser les mécanismes cellulaires responsables du bronchospasme induit par l'exercice maximal et ce, dans trois conditions climatiques: 20°C-80% d'humidité, 0°C-80% d'humidité, 0°C-20% d'humidité.

Plus spécifiquement, un premier objectif consiste à évaluer à l'aide des mesures du VEF₁ et de la concentration plasmatique d'histamine, l'influence des conditions climatiques sur l'apparition et la sévérité du bronchospasme. Un second objectif est de déterminer si un exercice progressif et maximal provoque une modification des proportions relatives des cellules sanguines durant les réponses immédiate et tardive.

CHAPITRE III

MÉTHODOLOGIE

Sujets

Au total 14 sujets masculins, non-fumeurs, sédentaires, à $\pm 10\%$ de leur poids idéal, âgés de 20 à 30 ans, ont participé volontairement à cette étude. En conformité avec les directives de l'American College of Sport Medicine (1991), le consentement éclairé de chacun des participants a été obtenu. Un exemplaire du formulaire de consentement est disponible à l'annexe A.

Dans cette étude, deux groupes ont été étudiés: le premier est composé de 7 sujets sains et le second, de 7 sujets atteints d'asthme léger à modéré. Les sujets asthmatiques ont été référés par la Clinique Pneumomédic de Trois-Rivières. Chaque sujet asthmatique devait répondre aux critères d'asthme énoncés par l'American Thoracic Society:

L'asthme est un syndrome clinique caractérisé par une augmentation de sensibilité des bronches et de la trachée à une multitude de stimuli. Les symptômes principaux de l'asthme sont la dyspnée, la respiration sifflante et la toux, dont l'intensité peut varier de légère et quelques fois indétectable à

sévère et même permanente. La première manifestation physiologique de l'hypersensibilité est l'obstruction des voies respiratoires. Elle peut prendre la forme de fluctuations spontanées, amélioration substantielle du bronchospasme suite à la prise de bronchodilatateurs ou glucocorticostéroïdes, ou augmentation de l'obstruction causée par différentes drogues ou autres stimuli.

Aucun sujet asthmatique ne devait faire usage de bronchodilatateur (48 heures avant chaque expérimentation) ni de glucocorticostéroïde (minimum 2 semaines avant le début de l'expérimentation). Toutes les expérimentations concernant les sujets asthmatiques se sont déroulées entre les mois de novembre et février. Ceci, afin d'éviter que la chute du VEF₁ en post-exercice ne soit causée par de l'hyperréactivité bronchique due à l'inhalation saisonnière d'allergènes.

Pré-expérimentation

La pré-expérimentation a permis de sélectionner selon certains critères les sujets sains et asthmatiques. À la première visite au laboratoire, le but, les avantages et les désavantages de leur participation à cette étude ont été expliqués à tous les sujets. De plus, leurs caractéristiques anthropométriques (poids, taille, indice de masse corporelle et pourcentage de graisse) ont été déterminés.

En plus des critères de sélections précédemment décris, les sujets devaient répondre à deux critères supplémentaires pour participer à cette étude. Les deux critères de sélection supplémentaires étaient les comportements du VEF₁ en pré et en post-exercice. Le VEF₁ au repos du sujet est mesuré à l'aide d'un spiromètre. Premièrement pour qu'un sujet puisse participer à l'expérimentation, le rapport du VEF₁ au repos/VEF₁ prédit devait être supérieur à 85% pour les sujets asthmatiques et supérieur à 95% pour les sujets sains. Deuxièmement, le VEF₁ en post-exercice devait chuter d'un minimum de 10% par rapport au VEF₁ de repos pour les sujets asthmatiques. L'épreuve d'effort utilisée lors de la sélection des sujets est décrite dans la section "Épreuve d'effort". Les épreuves d'efforts se sont déroulées à une température de 20±2°C avec un pourcentage d'humidité de 55±7%.

Expérimentation

Avant le début de l'épreuve d'effort, le VEF₁ au repos du sujet était mesuré. Par la suite, le sujet devait se vêtir d'un pantalon court (short) et d'un gilet à manches courtes (T-shirt) 100% coton. La fréquence cardiaque a été mesurée par un système de télémétrie (compagnie POLAR modèle EDGE). Afin de prélever les échantillons de sang lors de l'épreuve d'effort, un cathéter de téflon de type CATHON IV (compagnie CRITIKON no. 4426) était inséré dans une veine antécubitale du bras droit. Le cathéter était maintenu ouvert par une infusion lente et continue d'une solution physiologique de NaCl 0,9%

(Abbott Laboratoire Limitée). Le sujet demeurait couché en position cubitus dorsal pendant 30 minutes suivant la pose du cathéter et de la prise des premiers échantillons sanguins.

Épreuve d'effort

L'exercice consistait en une épreuve d'effort progressive et maximale sur ergocycle avec paliers de 2 minutes. La charge de travail initiale était de 40 watts et augmentée de 40 watts à toutes les deux minutes. L'épreuve d'effort était arrêtée lorsqu'un plateau de la consommation maximale d'oxygène $\dot{V}O_2$ max était enregistré ou que l'un des critères d'arrêts décrit par l'American College of Sport Medicine était observé.

L'ergocycle électromagnétique muni de cale-pieds (LODE, Standard-77, no. 781126) était relié à une boîte de contrôle (Lode-Automatic Load Selector "F") qui permettait l'ajustement de la charge de travail.

Après avoir ajusté la selle, les cale-pieds et les guidons, le sujet prenait place sur l'ergocycle. Le sujet était ensuite relié à un analyseur de gaz (MYNHARDT, modèle OXYCON IV) grâce à un masque (SURVUVAIR, modèle Rudolph Mask 2 voies #7910) et un système de tubulure. Le sujet bénéficiait d'une période d'une minute d'échauffement à une résistance de 5 watts à une cadence de pédalage de 60 rpm avant le début de l'épreuve d'effort.

Conditions climatiques

L'épreuve d'effort se déroulait dans trois conditions climatiques différentes. Les conditions climatiques étaient contrôlées à l'aide d'une chambre climatique DUNHAM BUSH (modèle ECLC 130 série E). La chambre climatique a une dimension de 2,5 m x 2,5 m. Chaque sujet participait aux trois conditions climatiques et ce, dans un ordre aléatoire. Un intervalle de 7 jours séparait les différentes expérimentations, période pendant laquelle les sujets devaient maintenir leur niveau habituel d'activité physique.

Les différentes conditions étudiées étaient: a) 20°C-80% d'humidité. b) 0°C-80% d'humidité et c) 0°C-20% d'humidité. La température était ajustée par thermostat. La température à l'intérieur de la chambre était mesurée à l'aide d'un thermomètre (ERTCO, E 37246). L'humidité était obtenue grâce à un humidificateur (Kenmore 758-295320). Le pourcentage d'humidité était mesuré à l'aide d'un hydromètre (Vaisala HM 31). Les conditions climatiques devaient être stables deux heures avant le début de chaque étude. Les conditions climatiques étaient mesurées avant le début de l'épreuve d'effort et la fin de la période post-exercice. Afin d'éviter que le bronchospasme ne soit déclenché par un réchauffement brutal des voies respiratoires, la période post-exercice se déroulait dans la chambre. Puisque la période post-exercice se déroulait dans la chambre climatique, le sujet pouvait se revêtir plus chaudement d'un gilet de coton, dans le cas des

conditions climatiques froides après 15 minutes suivant la fin de l'exercice. Le même type de gilet a été utilisé par tous les sujets.

Procédures expérimentales

Variables sanguines

Le prélèvement des échantillons sanguins s'effectuait à l'aide du "Y de dérivation" du perfuseur (ABBOTT, VENISYSTEMS™ E400-12). Les seringues (BECTON DICKINSON) étaient préalablement héparinées (Abbott no. 1152(13)) et équipées d'aiguilles (18G1 BECTON DICKINSON no. 305195).

Quinze secondes avant la collecte de chaque échantillon de sang, 3 ml de sang était retiré à l'aide une seringue afin de vider le "Y de dérivation" du sang déjà présent pour s'assurer de recueillir un échantillon sanguin non-dilué correspondant réellement au temps désiré.

Collecte des échantillons sanguins pour dosages

Le volume de sang requis pour les différents dosages variait selon les différents temps. Au temps 0 (pré-exercice), 6 ml de sang était prélevé. Lors de l'épreuve d'effort, on prélevait 1 ml de sang à la fin de tous les paliers réalisés par le sujets. En période post-exercice, 6 ml de sang était prélevé pour chacun des temps suivants: 0', 5', 10', 15' et

30' minutes. Une fois prélevés, tous les échantillons étaient déposés dans des tubes de polypropylène et immédiatement centrifugés à 4°C pendant 5 minutes à 4000 rpm (centrifugeuse BAXTER, Megafuge 1.0R). Les tubes de polypropylène pour les temps 0, 0', 5', 10', 15' et 30', contenaient 60 µl de EDTA 0,5M (Anachemia AC-4231), afin d'inhiber l'activité de l'enzyme plasmatique diamine oxydase responsable de la dégradation de l'histamine plasmatique.

La figure 3 illustre notre protocole expérimental ainsi que les temps des prélèvements pour les paramètres étudiés.

Collecte des échantillons sanguins pour le dosage du lactate

La collecte des échantillons sanguins pour la détermination de la concentration plasmatique du lactate a été effectuée selon la technique de Hans-Jürgen Hohrst (1965). Pour tous les échantillons sanguins centrifugés, on prélevait 200 µl de plasma que l'on déposait dans un tube de polypropylène contenant préalablement 1,4 ml d'acide perchlorique 6% (P/V) (Anachemia AC-7096 UN 1873). Après centrifugation (4°C, 5 minutes, 4000 rpm), 1 ml de surnageant était prélevé pour fin de neutralisation. Les échantillons étaient ensuite conservés à 4°C jusqu'au dosage dans les 24 heures suivant la neutralisation.

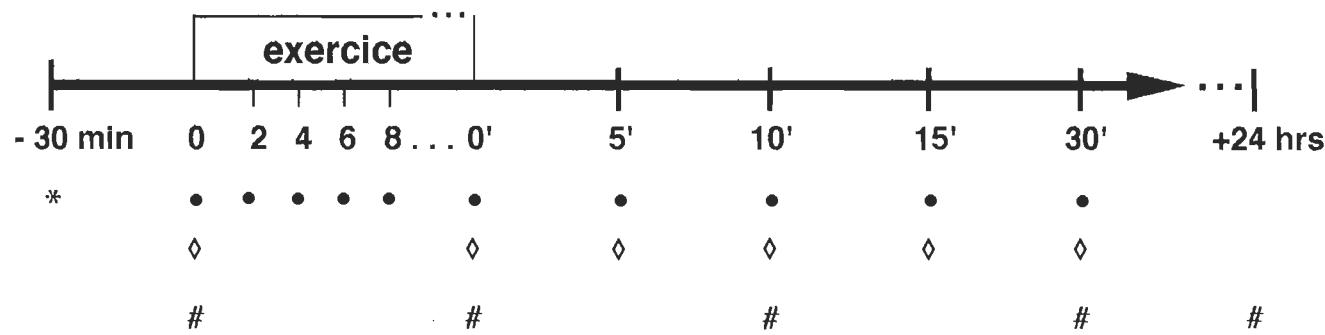
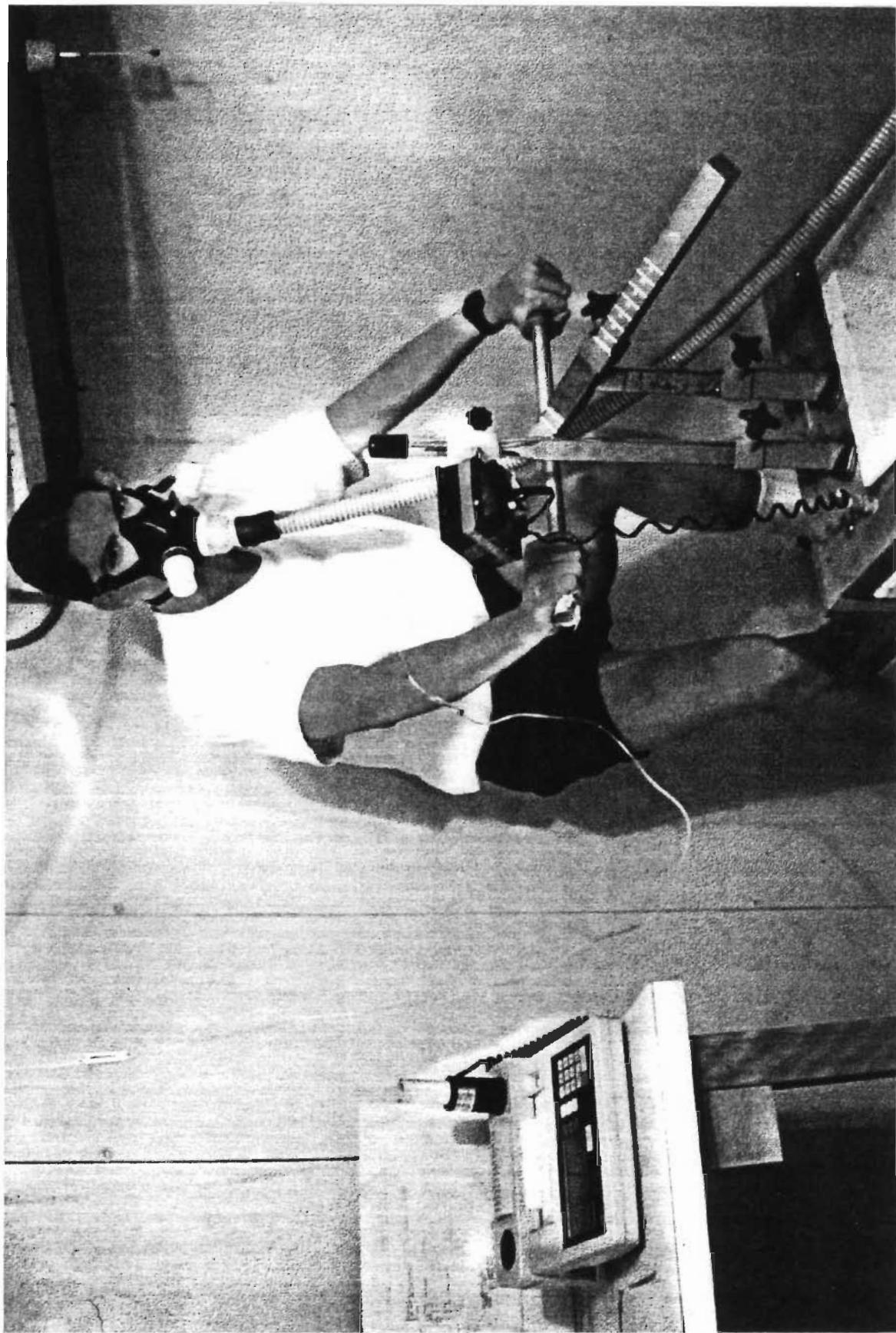


Figure 3. Schéma illustrant les différents prélèvements sanguins pour la réalisation des hémogrammes (#), du dosage du lactate (●) et de l'histamine (◊) chez les sujets sains et asthmatiques. Installation du cathéter (*).



Chambre climatique et installation

Collecte des échantillons sanguins pour le dosage de l'histamine

L'histamine était dosée aux temps suivant: 0, 0', 5', 10', 15', 30'. Une fois les échantillons sanguins centrifugés, on recueillait 1 ml de plasma que l'on déposait dans 2 eppendorfs. Il était important de prélever le plasma situé uniquement dans les deux tiers supérieurs de la quantité totale de plasma afin d'éviter de prélever par inadvertance des leucocytes (surtout les basophiles) qui viendraient fausser les résultats en libérant d'avantage d'histamine (directive du fabricant de la trousse de dosage de l'histamine (IMMUNOTECH Internationnal, #cat 1302)). Les eppendorfs étaient immédiatement congelés à -80°C jusqu' à l'analyse des échantillons.

Collecte des échantillons sanguins pour la réalisation des hémogrammes

Les hémogrammes étaient réalisés pour les temps suivants: 0, 0', 10', 30' et 24 heures. Les échantillons sanguins étaient prélevés à l'aide d'une seringue non-héparinisée d'une capacité de 3 ml. Une fois l'échantillon de 3 ml de sang prélevé, celui-ci était immédiatement déposé dans un tube sous vide contenant du EDTA(Na₂) (VACUTAINER 6451). Le tube était ensuite doucement brassé afin de bien mélanger l'anticoagulant au sang. Les échantillons étaient ensuite analysés à l'aide d'un compteur automatique (Coulter STKS) en moins de 12 heures.

Mesure du bronchospasme et la concentration plasmatique d'histamine

Analyseur de gaz

L'analyseur de gaz (MYNHART, modèle OXYCON IV) était calibré 30 minutes avant le début de l'épreuve d'effort grâce à un gaz standard composé de 100% d'azote (Canadian Liquid Air LTD. UN 1066).

Une imprimante était reliée à l'analyseur de gaz et donnait à toutes les 30 secondes les résultats suivants: le temps en minutes, la ventilation pulmonaire BTPS en L/min ($\dot{V}e$), la fréquence respiratoire en respirations/min (Fr), le volume courant en litre (VC), la consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$) relative STPD exprimée en $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$, L/min et en METS, le quotient respiratoire (R) du sujet.

Spirométrie

Le volume expiratoire forcé (VEF_1) était mesuré à l'aide d'un spiromètre (SPIROMATE AS-600, RIKO Medical & Scientific Instrument corp.) approuvé par l'American Thoracic Association. Le spiromètre devait être mis en marche une heure avant le début de chaque étude et calibré avec une seringue de calibration de 3995 ml (SRL Medical Inc. S/N hc-113). La calibration était acceptée si le volume d'air enregistré par l'appareil ne différait pas de $\pm 3\%$ par rapport à celui injecté avec la seringue de calibration (directives de la compagnie).

Le VEF₁ au repos était mesuré 30 minutes avant le début de l'épreuve d'effort (temps=0). Le VEF₁ était également mesuré en post-exercice aux temps suivants: 0', 5', 10', 15' et 30' minutes. La mesure du VEF₁ suivant la fin de l'épreuve d'effort (temps=0'), c'est-à-dire immédiatement après l'atteinte de la consommation maximale d'oxygène, était effectuée dans un délai maximal de 30 secondes. Ce délai correspondait au temps nécessaire pour retirer le masque de l'analyseur de gaz et permettre au sujet de se rendre au spiromètre (à l'intérieur de la chambre climatique).

Fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque était enregistrée par un système de télémétrie (POLAR modèle EDGE) à toutes les minutes de l'épreuve d'effort et aux temps 0', 5', 10', 15' et 30' minutes post-exercice.

Variables anthropométriques

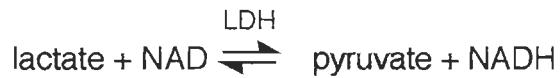
Les calculs du pourcentage de graisse, de la masse maigre et grasse ont été réalisés à partir de l'épaisseur du pli adipeux cutané. Les plis mesurés étaient ceux de l'abdomen, cuisse, sous-scapulaire, poitrine, mi-axillaire et du triceps. La mesure des plis adipeux se faisait à l'aide d'un adipomètre (JOHN BULL, British Indicator Ltd). Le calcul de la densité corporelle du sujet était effectué à l'aide des formules de Brozek et Keys (1951), Pascale, Grossman, Sloan et Frankel (1956) et Sloan (1967). Le pourcentage de graisse était prédit

à partir de la densité corporelle grâce à la formule de Brozek, Grande, Anderson et Key (1963).

Protocole du dosage du lactate

La concentration de lactate était déterminée par spectrophotométrie selon la méthode décrite par Hans-Jürgen Hohorst (1965).

La concentration de lactate des échantillons était mesurée en utilisant l'enzyme lactate déhydrogénase (LDH) selon la réaction suivante:



La progression de la réaction était suivie au spectrophotomètre (PHARMACIA NOVASPEC II) à la longueur d'onde de 340 nm. Cette longueur d'onde permettait de mesurer la formation du NADH à partir du NAD. La concentration de lactate est directement proportionnelle à l'absorbance enregistrée par la formation de NADH en solution. La production de lactate est exprimée en mmol/ ml.

Protocole du dosage de l'histamine plasmatique

Le dosage de l'histamine plasmatique était réalisé à l'aide d'un ensemble d'essais radioimmunologiques (RIA) distribué par la compagnie BIO/CAN Scientific (#cat. 1302).

Selon le protocole de la compagnie le dosage de l'histamine plasmatique se réalisait en trois étapes. La première consistait à augmenter la sensibilité de l'histamine de nos échantillons par une réaction chimique: l'acylation. La seconde étape consistait à lier de façon compétitive des anticorps anti-histamine acylés avec les molécules d'histamine acylées de nos échantillons et celles du traceur radioactif. La troisième étape consistait au comptage de la radioactivité. Chaque tube était compté pendant 1 minute dans un compteur gamma (Compteur robotisé WALLAC, modèle WIZARD). Le nombre de comptes par minute (cpm) était noté pour chaque tube.

Le graphique semi-logarithmique de la concentration d'histamine des sept standards (0, 0,5, 1,5, 5, 15, 50, 150 nM) en fonction du rapport nombre de cpm/nombre total moyen de cpm (B/T) était réalisé. Afin de connaître la concentration d'histamine de nos échantillons en nM, lire directement le résultat B/T de ceux-ci sur le graphique semi-logarithmique.

Analyses statistiques

La comparaison des groupes témoin (sujets sains) et expérimental (sujets asthmatiques) était réalisée à partir des analyses de variance des variables respiratoires, cardio-vasculaires et sanguines.

Un plan d'analyse de variance de dimension A x Br avec mesures répétées dans la dernière dimension, soit les 3 conditions climatiques étudiées, était utilisé afin de comparer le temps, la charge maximale de travail, la fréquence respiratoire et cardiaque, la ventilation pulmonaire, le volume courant, la consommation maximale d'oxygène, le seuil ventilatoire et le seuil d'accumulation sanguin d'acide lactique (SASAL) entre les groupes témoin et expérimental.

Un plan d'analyse de variance de dimension A x Br x Cr avec mesures répétées dans les deux dernières dimensions, soit les trois conditions climatiques et le temps des différentes mesures, était utilisé afin de comparer les variables sanguines (hémogrammes, histamine, lactate) et respiratoire (VEF_1) des groupes de sujets sains et asthmatiques. La comparaison des résultats entre les différents temps (0, 0', 5', 10', 15', 30' et 24 hres) s'est effectuée avec le test Dunnet post hoc en utilisant les moyennes de repos (temps=0) comme références.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS

Caractéristiques anthropométriques

Le tableau 1 illustre les caractéristiques anthropométriques (moyennes \pm erreurs types) pour les sujets sains et asthmatiques participant à cette étude. Il n'y avait aucune différence significative entre l'âge, le poids, la taille, l'indice de masse corporelle et le pourcentage de graisse des sujets sains et asthmatiques.

L'hyperréactivité bronchique des sujets au repos a été évaluée grâce au pourcentage du VEF₁ prédit. En divisant la valeur du VEF₁ obtenue par celle prédicta par le spiromètre, on obtient le pourcentage du VEF₁ prédict. Il existe une différence significative ($p<0,01$) au niveau du pourcentage du VEF₁ prédict moyen entre les sujets sains et asthmatiques. Les pourcentages du VEF₁ prédict moyen pour les sujets sains et asthmatiques étaient respectivement de $114,7 \pm 3,1\%$ et $95,6 \pm 1,8\%$. Pour qu'un sujet puisse participer à l'étude, son pourcentage du VEF₁ prédict devait être supérieur à 85% afin de s'assurer que la chute du VEF₁ post-exercice ne soit pas causée par de l'hyperréactivité bronchique.

Tableau 1

Caractéristiques anthropométriques des sujets (1 à 7 = sujets sains, 8 à 14 = sujets asthmatiques).

Sujets	Âge	Poids (kg)	Taille (cm)	IMC	% de graisse	% du VEF ₁ prédit
1	24	82,0	174	27,1	13,0	108
2	23	65,5	172	22,1	11,9	110
3	23	75,5	166	27,4	13,1	128
4	23	72,6	189	20,3	14,6	114
5	30	67,1	164	24,9	13,2	121
6	23	67,0	171	23,2	12,6	118
7	31	97,0	180	26,9	13,9	104
\bar{X}	25,3	75,2	173,7	24,5	13,2	114,7
$S_{\bar{X}}$	1,2	4,2	3,2	1,0	0,3	3,1
8	30	95,5	179	29,9	15,0	95
9	23	74,0	176	23,9	12,1	104
10	28	66,5	176	21,4	13,6	96
11	25	62,0	171	21,1	12,3	92
12	20	73,0	179	22,8	13,6	99
13	24	74,4	181	22,7	11,9	90
14	24	77,0	181	23,6	13,3	93
\bar{X}	24,6	74,6	177,6	23,6	13,1	95,6*
$S_{\bar{X}}$	1,3	4,0	1,34	1,1	0,4	1,8

* p<0,01 sujets asthmatiques vs sujets sains

Conditions climatiques

La température et le pourcentage d'humidité étaient mesurés 30 minutes avant et après chaque expérimentation. Le tableau 2 indique les résultats des températures et du pourcentage d'humidité moyens mesurés en pré et post-expérimentation. Pour les trois conditions climatiques étudiées, on n'observait aucune différence significative entre les températures moyennes pré et post-expérimentation. Les températures moyennes en pré et post-expérimentation des conditions climatiques neutre et humide (CTNH), froide et humide (CTFH) et froide et sèche (CTFS) étaient respectivement $20,01 \pm 0,01^\circ\text{C}$ et $20,1 \pm 0,07^\circ\text{C}$, $0,02 \pm 0,01^\circ\text{C}$ et $0,11 \pm 0,04^\circ\text{C}$, $0,01 \pm 0,01^\circ\text{C}$ et $0,08 \pm 0,04^\circ\text{C}$.

Aucune différence significative était observée entre le pourcentage d'humidité mesuré en pré et post-expérimentation pour les conditions climatiques neutre et froide humide (CTNH et CTFH). Les pourcentages d'humidité moyen pré et post-expérimentation pour les conditions CTNH et CTFH étaient respectivement $80,43 \pm 0,29\%$ et $78,57 \pm 1,31\%$, $80,14 \pm 0,46\%$ et $79,71 \pm 0,84\%$. On observait pour la condition froide et sèche (CTFS) une différence significative ($p < 0,01$) entre le pourcentage d'humidité moyen en pré et post-expérimentation. Les pourcentages d'humidité pré et post-expérimentation étaient respectivement $20,87 \pm 0,34\%$ et $26,71 \pm 0,94\%$.

La différence significative du pourcentage d'humidité en pré et post-expérimentation pourrait s'expliquer par des échanges d'air entre

l'extérieur et l'intérieur de la chambre climatique. Ces échanges ont pu survenir au moment de l'ouverture de la porte lors de l'entrée et la sortie des personnes participant à l'expérimentation, c'est-à-dire le technicien et l'infirmière. Ceci contribuait à modifier la température et le pourcentage d'humidité à l'intérieur de la chambre climatique. De plus, l'humidité dégagée par les trois personnes (sujet, technicien et infirmière) présentes dans la chambre climatique durant l'expérimentation a pu contribuer à la modification du pourcentage d'humidité de l'air inspiré.

Variables cardiorespiratoires

Le tableau 3 indique les moyennes de la durée de l'effort, la charge de travail maximale et certaines variables cardiorespiratoires pour les sujets sains et asthmatiques et ce, pour les trois conditions climatiques. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe de sujets sains et asthmatiques lors des trois conditions climatiques étudiées et ce, pour les paramètres suivants: la durée de l'effort (min), la charge de travail maximal (watts), la fréquence respiratoire ($\text{respir.} \cdot \text{min}^{-1}$), la fréquence cardiaque ($\text{batt.} \cdot \text{min}^{-1}$), la ventilation pulmonaire maximale ($\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$), la consommation maximale d'oxygène exprimée en $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, le volume courant (VC) au seuil ventilatoire (L), le seuil ventilatoire ($\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$), et le seuil d'accumulation sanguin d'acide lactique (SASAL) ($\text{mmol} \cdot \text{ml}^{-1}$).

Tableau 2

Températures et pourcentages d'humidité moyens (\pm erreur type) dans la chambre climatique en pré et post-expérimentation pour chaque condition étudiée.

		CONDITION CLIMATIQUE					
		neutre humide (20°C-80%)		froide humide (0°C-80%)		froid sec (0°C-20%)	
		T° ¹	% H ₂ O ²	T°	% H ₂ O	T°	% H ₂ O
pré	20,01	80,43	0,02	80,14	0,01	20,87	
	$\pm 0,01$	$\pm 0,29$	$\pm 0,01$	$\pm 0,46$	$\pm 0,01$	$\pm 0,34$	
post	20,10	78,57	0,11	79,71	0,08	26,71 [*]	
	$\pm 0,07$	$\pm 1,31$	$\pm 0,04$	$\pm 0,84$	$\pm 0,04$	$\pm 0,94$	

* p< 0,01 pré vs post-expérimentation

1 Température dans la chambre climatique.

2 Pourcentage d'humidité dans la chambre climatique.

Tableau 3

Tableau indiquant les variables cardiorespiratoires, la durée et la charge maximale à l'effort chez les sujets sains et asthmatiques pour les trois conditions climatiques (moyenne \pm erreur type).

	CONDITION CLIMATIQUE					
	CTNH		CTFH		CTFS	
	neutre humide (20°C-80%)	Asthmatiques	Sains	Asthmatiques	Sains	Asthmatiques
	Sains	Asthmatiques	Sains	Asthmatiques	Sains	Asthmatiques
Temps (min)	11,57 $\pm 0,25$	10,71 $\pm 0,10$	11,28 $\pm 0,42$	10,71 $\pm 0,10$	11,14 $\pm 0,46$	10,50 $\pm 0,27$
Charge maximale (watts)	226,67 $\pm 6,67$	220,00 $\pm 0,00$	233,33 $\pm 8,43$	220,00 $\pm 0,00$	226,67 $\pm 6,67$	220,00 $\pm 0,00$
Fc maximale (batt \cdot min $^{-1}$)	186,42 $\pm 2,53$	176,71 $\pm 5,42$	182,00 $\pm 4,05$	177,00 $\pm 4,57$	186,29 $\pm 3,71$	176,10 $\pm 5,35$
Fr maximale (respir \cdot min $^{-1}$)	40,14 $\pm 1,77$	39,14 $\pm 1,90$	40,00 $\pm 1,92$	41,29 $\pm 1,17$	39,71 $\pm 0,71$	41,43 $\pm 0,10$
$\dot{V}e$ maximale (L \cdot min $^{-1}$)	111,39 $\pm 6,29$	98,57 $\pm 5,46$	110,34 $\pm 4,70$	99,11 $\pm 6,16$	112,67 $\pm 5,96$	99,89 $\pm 5,46$
$\dot{V}O_2$ max (ml \cdot kg $^{-1}$ \cdot min $^{-1}$)	51,78 $\pm 2,85$	48,69 $\pm 2,70$	50,08 $\pm 2,61$	49,80 $\pm 2,67$	50,80 $\pm 2,96$	47,34 $\pm 2,45$
Seuil ventilatoire (L \cdot min $^{-1}$)	51,43 $\pm 6,13$	53,57 $\pm 3,48$	54,19 $\pm 3,06$	55,02 $\pm 3,09$	57,14 $\pm 3,59$	53,29 $\pm 2,74$
VC au seuil ventilatoire (L)	2,63 $\pm 0,14$	2,57 $\pm 0,10$	2,57 $\pm 0,15$	2,50 $\pm 0,08$	2,53 $\pm 0,15$	2,56 $\pm 0,09$
SASAL (mmol \cdot ml $^{-1}$)	3,98 $\pm 0,04$	3,94 $\pm 0,03$	3,96 $\pm 0,06$	3,96 $\pm 0,03$	3,99 $\pm 0,03$	3,96 $\pm 0,03$

Bronchospasme et histamine

La figure 4 illustre les résultats du volume expiratoire forcé en une seconde (VEF₁) et de la concentration plasmatique d'histamine des sujets sains et asthmatiques en pré et post-exercice. Pour chaque temps, les valeurs utilisées correspondent à la moyenne \pm l'erreur type. Les graphiques du haut et du bas de la figure 4 illustrent respectivement les changements du VEF₁ et de la concentration plasmatique d'histamine en fonction du temps chez les sujets sains et asthmatiques et ce, pour les trois conditions climatiques étudiées.

L'analyse de variance des résultats du VEF₁ indiquait l'existence de différences et ce, à plusieurs niveaux. En effet dans l'ensemble, le comportement du VEF₁ en post-exercice des sujets sains et asthmatiques était significativement différent ($p<0,01$). En effet, on observait une bronchodilatation chez les sujets sains et une bronchoconstriction chez les sujets asthmatiques (Figure 4; courbes du haut). Chez les sujets sains, la bronchodilatation était significative ($p<0,05$) immédiatement à la toute fin de l'exercice c'est-à-dire le temps $T=0'$ et ce, pour les trois conditions climatiques. Un retour aux valeurs de repos était observé à la 15^{ème} minute de récupération.

Pour les sujets asthmatiques, on observait une chute significative ($p<0,01$) du VEF₁ en post-exercice aux temps 5' et 10' et un retour aux valeurs de repos à la 30^{ème} minute et ce, pour les trois conditions climatiques. De plus, on observait une différence significative ($p<0,05$) dans la sévérité du bronchospasme indiquée ici par une chute plus

importante du VEF₁ entre les conditions froides (CTFH et CTFS) comparativement à la condition climatique neutre (CTNH). Cependant, aucune différence significative n'a été notée entre les deux conditions froides, soit avec (80%) et sans humidité (20%).

L'analyse de variance des résultats de la concentration plasmatique d'histamine indiquait l'existence de différences significatives post-exercice et ce, à plusieurs niveaux. Par contre, aucune différence significative de la concentration plasmatique d'histamine au repos (T=0) n'a été observée entre les sujets sains et asthmatiques (Figure 4, courbes du bas). Prise dans son ensemble, l'analyse de variance révélait que les concentrations plasmatiques d'histamine en post-exercice des sujets sains et asthmatiques étaient significativement différentes ($p<0,01$). Chez les sujets sains, aucune hausse significative de la concentration plasmatique d'histamine post-exercice n'a été observée et ce, pour les temps de prélèvements sanguins et pour les trois conditions climatiques étudiées (Figure 4; courbes du bas).

Chez les sujets asthmatiques, on observait par contre une hausse significative ($p<0,01$) de la concentration plasmatique d'histamine en période de récupération. Des hausses significatives de la concentration d'histamine étaient observées pour les temps 5 et 10 minutes post-exercice (T=5' et T=10'). On assistait à un retour aux valeurs de base à la 30^{ème} minute (Figure 4; courbes du bas). La hausse maximale de la concentration plasmatique d'histamine était observée à la 10^{ème} minutes post-exercice et ce, pour les trois

conditions climatiques étudiées. L'analyse de variance chez les sujets asthmatiques ne révélait également aucune différence significative entre les trois conditions climatiques étudiées.

De plus, on observait une différence significative ($p<0,01$) de la concentration plasmatique d'histamine entre les conditions climatiques froides (0°C -80% d'humidité et 0°C -20% d'humidité) et neutre (20°C -80% d'humidité) et ce, pour les temps 5 et 10 minutes post-exercice. Cependant, aucune différence significative entre les deux conditions climatiques froides (sèche et humide) n'a été notée.

Une corrélation significative ($p<0,01$) de -0.79 entre la chute du VEF_1 et la concentration plasmatique d'histamine a été enregistrée dans cette étude et ce, pour les trois conditions climatiques regroupées ensemble.

Hémogrammes

Les figures 5 à 11 illustrent les résultats des hémogrammes. L'analyse de variance des hémogrammes ne révélait aucune différence significative au niveau de l'hématocrite et le nombre de cellules circulantes, entre les sujets sains et asthmatiques. L'analyse de variance ne révélait également aucune différence significative entre les trois conditions climatiques étudiées et ce, pour les sujets sains et asthmatiques. Cependant, des différences significatives concernant le nombre de cellules circulantes entre les différents temps de prélèvements sanguins ont été notées.

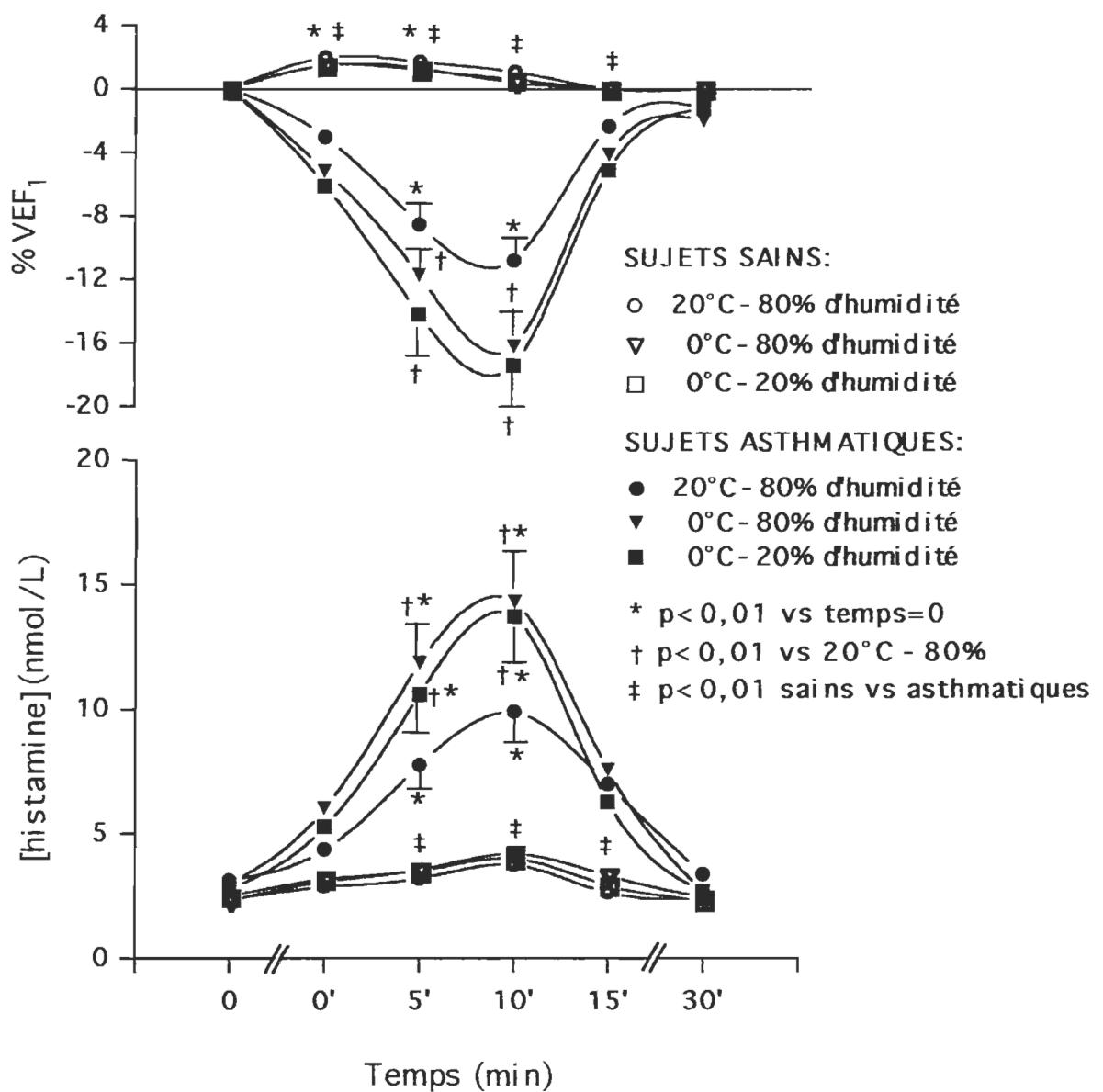


Figure 4. Effet des conditions climatiques sur le volume expiratoire forcé en une seconde (VEF₁) et la concentration plasmatique d'histamine chez les sujets sains et asthmatiques en pré et post-exercice.

Puisqu'aucune différence significative n'a été notée entre les sujets sains et asthmatiques ni entre les différentes conditions climatiques, les résultats pour chaque temps de prélèvement pour les leucocytes seront exprimés sous forme de valeur moyenne exprimée en pourcentage par rapport aux valeurs de repos, c'est-à-dire au temps=0. Les moyennes présentées pour chaque temps de prélèvement regroupent donc les résultats des sujets sains et asthmatiques et des trois conditions climatiques étudiées.

Basophiles

La figure 5 illustre les résultats des basophiles circulants des sujets sains et asthmatiques en pré et post-exercice pour les trois conditions climatiques étudiées. Une hausse significative ($p<0,05$) du nombre de basophiles circulants par rapport aux valeurs de repos était observée uniquement à la toute fin de l'exercice (temps=0). La hausse moyenne des trois conditions climatiques était de 220,1% à la fin de l'exercice. On assistait à un retour aux valeurs de base 30 minutes après la fin de l'exercice, valeurs maintenues 24 heures post-exercice ($T=24$ hres).

Lymphocytes

La figure 6 illustre les résultats des lymphocytes circulants des sujets sains et asthmatiques en pré et post-exercice pour les trois conditions climatiques étudiées. Une hausse significative ($p<0,05$) du

nombre de lymphocytes circulants par rapport aux valeurs de repos était observée pour les temps 0' et 10'. Les hausses moyennes des trois conditions climatiques étudiées pour ces temps étaient respectivement de 190,3% et 160,7%. Un retour aux valeurs de base était observée 30 minutes après la fin de l'exercice, valeurs maintenues 24 heures post-exercice (T=24 hres).

Monocytes

La figure 7 illustre les résultats des monocytes circulants des sujets sains et asthmatiques en pré et post-exercice pour les trois conditions climatiques étudiées. Une hausse significative ($p<0,05$) du nombre de monocytes circulants par rapport aux valeurs de repos était observée seulement pour les temps 0' et 10'. Les hausses moyennes des trois conditions climatiques étudiées pour ces temps étaient respectivement 215,3% et 177%. Un retour aux valeurs de base était observé 30 minutes après la fin de l'exercice, maintenues 24 heures post-exercice (T=24 hres).

Neutrophiles

La figure 8 illustre les résultats des neutrophiles circulants des sujets sains et asthmatiques en pré et post-exercice pour les trois conditions climatiques étudiées. Une hausse significative ($p<0,05$) du nombre de neutrophiles circulants par rapport aux valeurs de repos était observée seulement pour les temps 0' et 10'. Les hausses

moyennes des trois conditions climatiques étudiées pour ces temps étaient respectivement 147,8% et 142,9%. Un retour aux valeurs de base était observé 30 minutes après la fin de l'exercice, valeurs maintenues 24 heures post-exercice (T=24 hres).

Plaquettes

La figure 9 illustre les résultats des plaquettes circulantes des sujets sains et asthmatiques en pré et post-exercice pour les trois conditions climatiques étudiées. Une hausse significative ($p<0,05$) du nombre de plaquettes circulantes par rapport aux valeurs de repos était observée seulement pour les temps 0' et 10'. Les hausses moyennes des trois conditions climatiques étudiées pour ces temps étaient respectivement 125,9% et 121,6%. Un retour aux valeurs de base était observé 30 minutes après la fin de l'exercice, valeurs maintenues 24 heures post-exercice (T=24 hres).

Éosinophiles

La figure 10 illustre les résultats des éosinophiles circulants des sujets sains et asthmatiques en pré et post-exercice pour les trois conditions climatiques étudiées. Une hausse significative ($p<0,05$) du nombre d'éosinophiles circulants par rapport aux valeurs de repos était observée pour les temps 0' et 10'. Les hausses moyennes des trois conditions climatiques étudiées pour les temps 0' et 10' étaient

respectivement de 137,7% et 129,8%. Un retour aux valeurs de base était observé 30 minutes après la fin de l'exercice.

Chez les sujets asthmatiques, une seconde hausse du nombre d'éosinophiles circulants était observée 24 heures post-exercice. Cette seconde hausse était observée uniquement chez les sujets asthmatiques dans les conditions climatiques froides humide et sèche (B et C). Les hausses du nombre d'éosinophiles circulants pour l'ambiance climatique froide humide et sèche étaient respectivement de 139,3% et 145,2% comparativement aux valeurs de base.

Hématocrite

La figure 11 illustre les résultats des hématocrites des sujets sains et asthmatiques en pré et post-exercice pour les trois conditions climatiques étudiées. Une hausse significative ($p<0,05$) de l'hématocrite comparativement aux valeurs de repos était observée pour les temps 0', 10', 30' et 24 heures post-exercice. Les hématocrites moyens des sujets pour les trois conditions climatiques étudiées pour chaque temps étaient respectivement $0,49 \pm 0,02$ LL, $0,47 \pm 0,01$ LL, $0,46 \pm 0,02$ LL et $0,43 \pm 0,01$ LL.

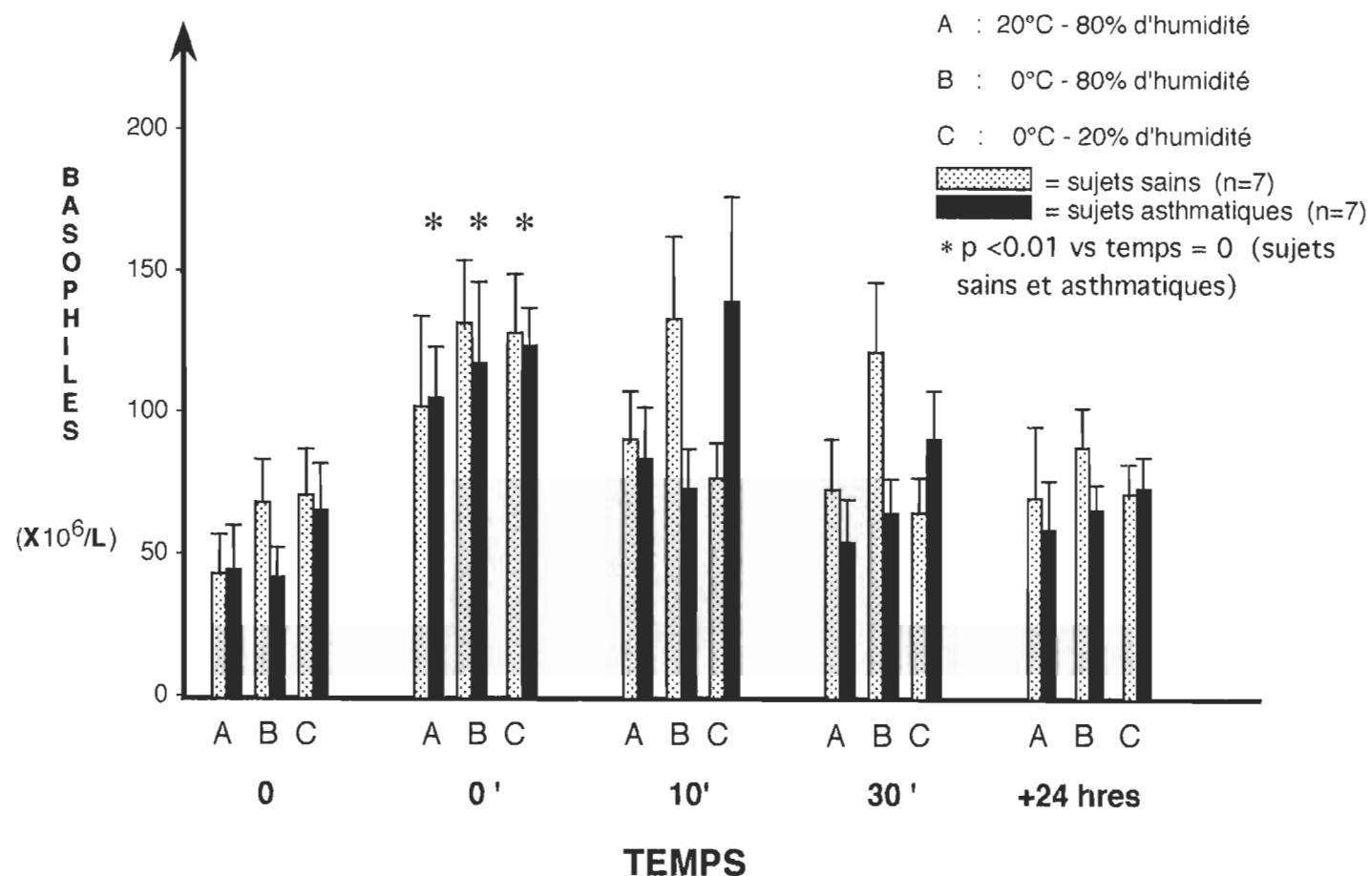


Figure 5. Nombre de basophiles circulants en pré et post-exercice ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

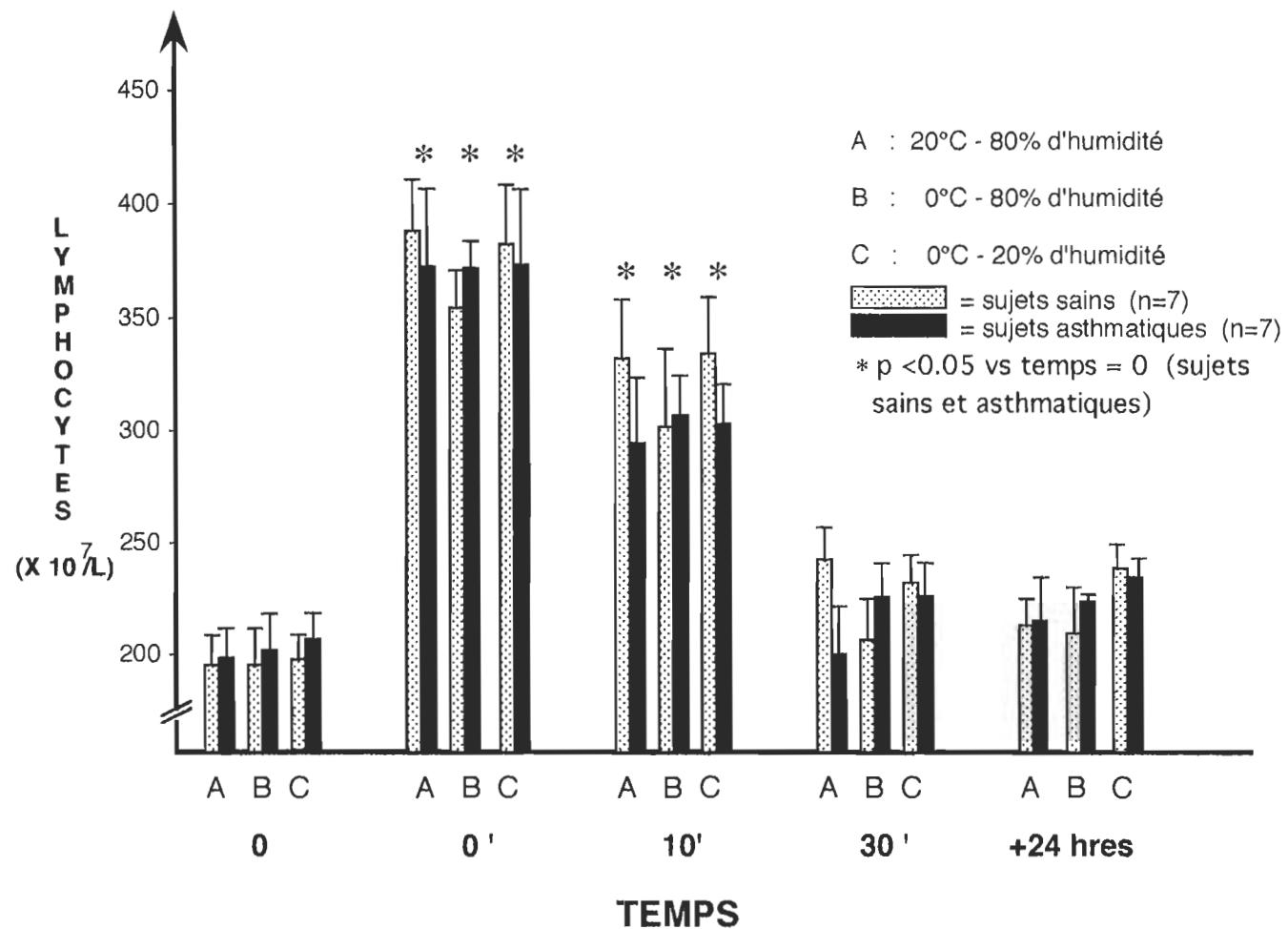


Figure 6. Nombre de lymphocytes circulants en pré et post-exercice ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

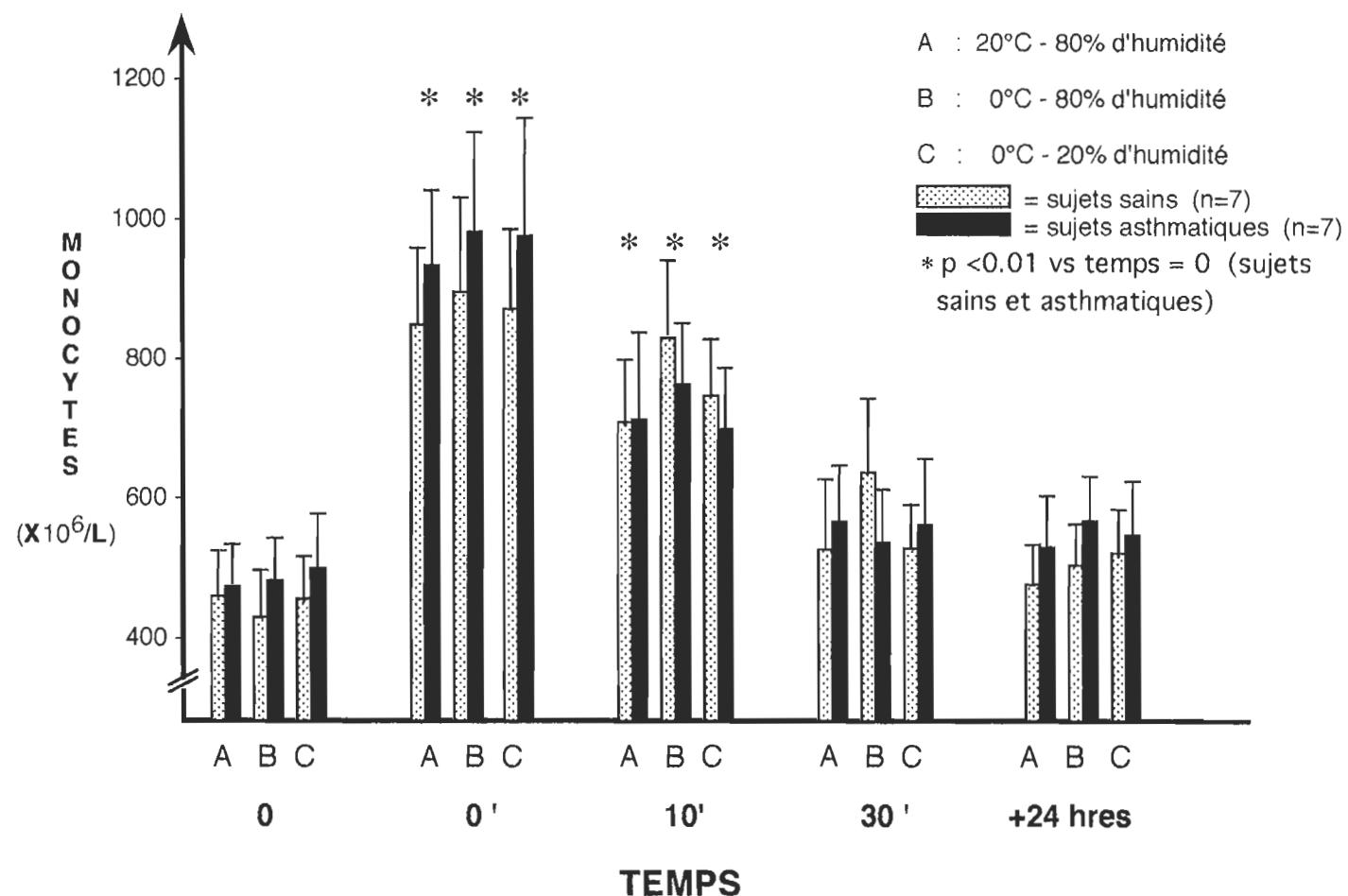


Figure 7. Nombre de monocytes circulants en pré et post-exercice ($\bar{x} \pm s_x$) .

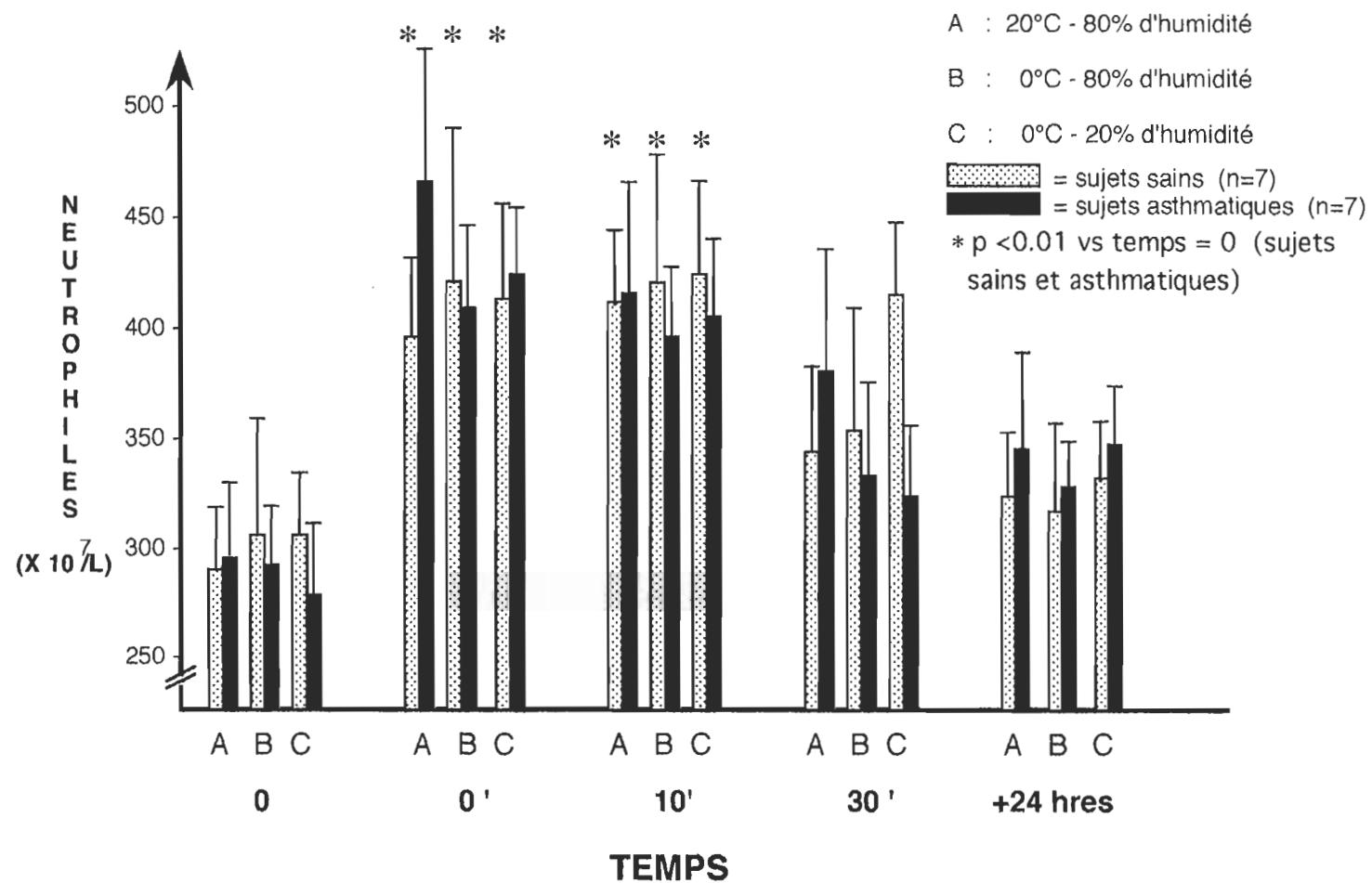


Figure 8. Nombre de neutrophiles circulants en pré et post-exercice ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

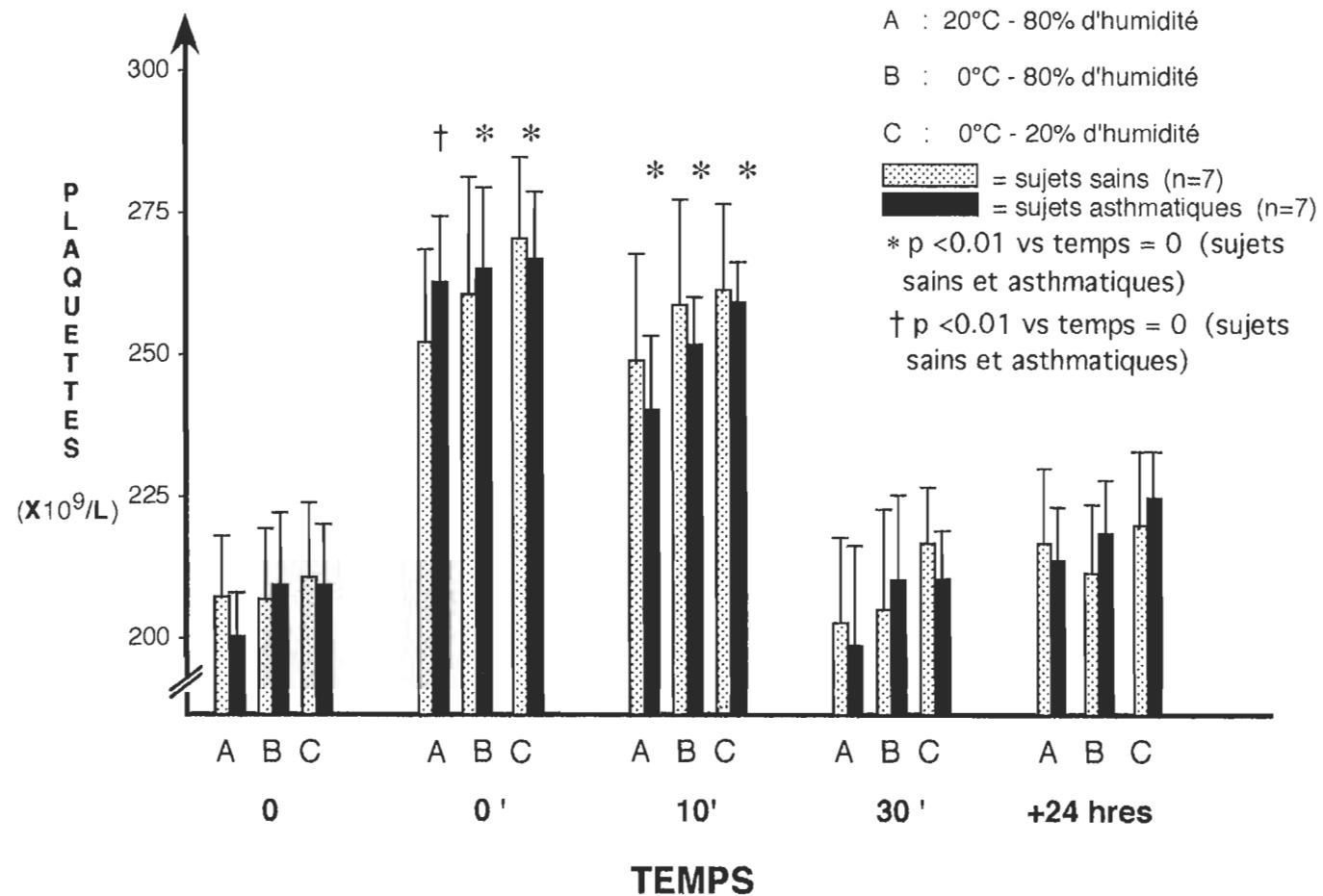


Figure 9. Nombre de plaquettes circulantes en pré et post-exercice ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) .

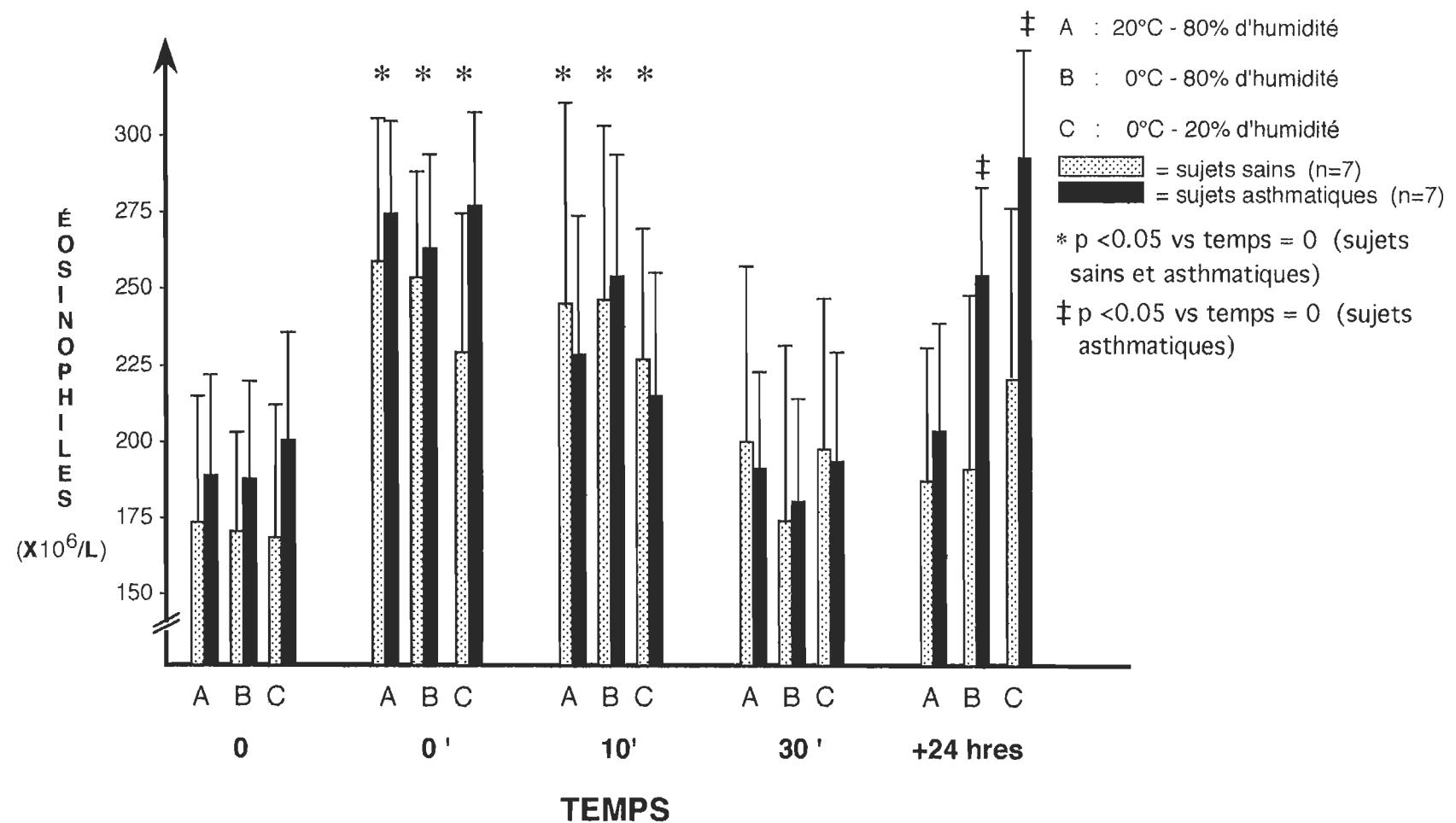


Figure 10. Nombre d'éosinophiles circulants en pré et post-exercice ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

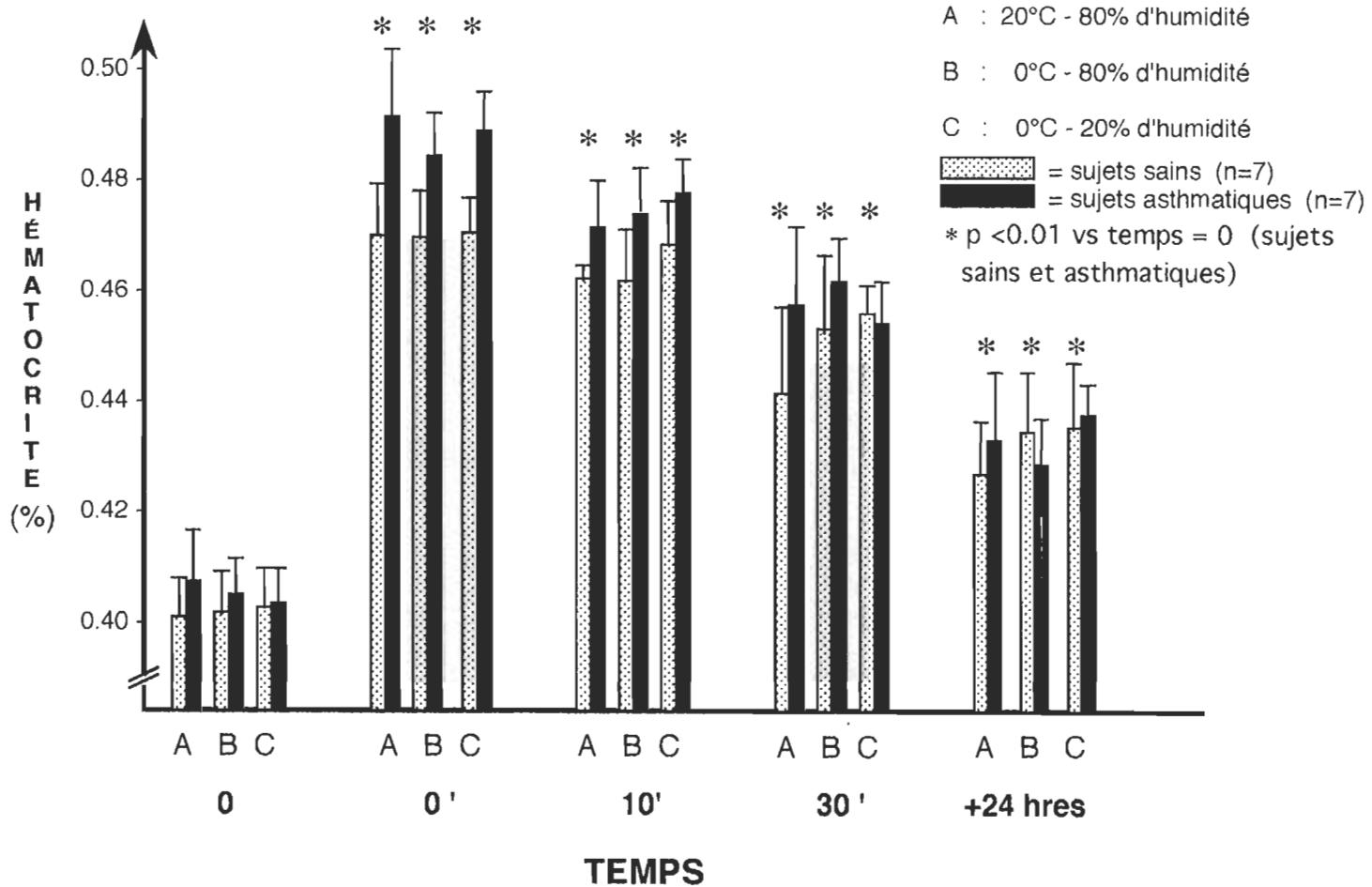


Figure 11. Hématocrite en pré et post-exercice ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

CHAPITRE V

DISCUSSION

Le bronchospasme dans l'asthme induit par l'exercice survient majoritairement en post-exercice, c'est-à-dire en période de récupération. La sévérité du bronchospasme peut varier selon plusieurs facteurs. Plusieurs théories ont été invoquées quant aux mécanismes responsables du bronchospasme. Utilisant une chambre climatique reproduisant trois conditions climatiques spécifiques, nous avons évalué l'effet de ces trois conditions sur les mécanismes cellulaires impliqués dans l'apparition du bronchospasme lors d'un exercice maximal et progressif.

Lors de la réalisation d'un exercice progressif et maximal, des adaptations physiologiques sont nécessaires afin de subvenir aux besoins énergétiques et métaboliques croissants engendrés par l'exercice. Le tableau 3 indique les résultats de la durée de l'effort, la charge de travail, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la ventilation pulmonaire maximale, la consommation maximale d'oxygène, le seuil ventilatoire, le volume courant au seuil ventilatoire, le seuil d'accumulation sanguin d'acide lactique pour les sujets sains et asthmatiques et ce, pour les trois conditions climatiques étudiées. L'analyse de variance n'a révélé aucune différence significative entre les différents paramètres mesurés des sujets sains et asthmatiques et ce, pour les trois conditions climatiques étudiées. Il n'y a donc aucune différence significative dans les adaptations physiologiques à

l'exercice des sujets sains et asthmatiques. Cependant, il existait une différence significative qui distinguait les sujets sains des sujets asthmatiques. En effet, le tableau 1 note un pourcentage du VEF₁ prédict significativement inférieur ($p<0,01$) pour les sujets asthmatiques. Ceci était certainement attribuable à de l'inflammation bronchique présente chez les sujets asthmatiques en période pré-exercice. Toutefois, il semblerait que cette inflammation bronchique n'ait pas eu d'influence sur la performance et l'adaptation physiologique des sujets asthmatiques à l'exercice.

La figure 4 illustre le volume expiratoire forcé en une seconde (VEF₁) et la concentration d'histamine plasmatique en fonction du temps chez des sujets sains et asthmatiques et ce, pour les trois conditions climatiques étudiées. L'analyse de variance indiquait des différences significatives du VEF₁ entre les sujets sains et asthmatiques. On remarquait chez les sujets sains une bronchodilatation post-exercice, c'est-à-dire une augmentation du VEF₁. Cette augmentation du VEF₁ résulterait d'une augmentation du diamètre des voies respiratoires supérieures via l'action des catécholamines circulantes sur la musculature lisse entourant les voies respiratoires (Barnes 1986; McArdle et al. 1987). La bronchodilatation observée chez les sujets sains était significative aux temps T=0' et 5', c'est-à-dire à la toute fin de l'exercice et 5 minutes post-exercice. Rappelons qu'aucune différence significative du VEF₁ n'a été observée entre les trois conditions climatiques chez les sujets sains.

Par contre, chez les sujets asthmatiques, on remarque sur la figure 4 une chute significative du VEF₁ et une hausse significative de la concentration plasmatique d'histamine telles qu'escomptées et ce, en fonction du temps (Anderson et al. 1981; Barnes et Brown 1982; Belcher et al. 1988; Harries et al. 1979). Les différences de comportement du VEF₁ et de la concentration plasmatique d'histamine observées entre les sujets sains et asthmatiques ne peuvent s'expliquer par des adaptations physiologiques différentes à l'exercice. En effet, le tableau 3 note que les valeurs susceptibles d'influencer le système respiratoire, c'est-à-dire la ventilation pulmonaire, la fréquence respiratoire et le volume courant étaient identiques chez les sujets sains et asthmatiques et ce, pour les trois conditions climatiques étudiées. Les différences observées en post-exercice concernant le VEF₁ et la concentration d'histamine plasmatique entre les sujets sains et asthmatiques et, entre les différentes conditions climatiques, ne peuvent donc pas s'expliquer par des adaptations physiologiques différentes à l'exercice, mais par d'autres mécanismes.

Volume expiratoire forcé en une seconde

L'asthme induit par l'exercice est caractérisé par une chute du VEF₁ en période post-exercice. Dans la présente étude, suite à la réalisation d'un exercice maximal et progressif, le VEF₁ de tous les sujets asthmatiques a chuté de plus de 10%. La chute maximale du

VEF₁ a été mesurée 10 minutes post-exercice (T=10') et ce, pour les trois conditions climatiques. Un retour aux valeurs de repos a été observé 30 minutes post-exercice (T=30'). Ces résultats concordent avec ceux obtenus par Anderson et al. (1981), Belcher et al. (1988), Hahn et al. (1988) et Larson et al. (1982).

Une différence significative de 5,44% ($p<0,05$) était observée entre la chute maximale du VEF₁ entre les conditions climatiques neutre humide (20°C-80%) et froide humide (0°C-80%). Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre la chute maximale du VEF₁ des conditions climatiques froides humide (0°C-80%) et froide sèche (0°C-20%). Selon la littérature, l'apparition et la sévérité du bronchospasme peuvent s'expliquer par la perte d'eau et de chaleur des cellules épithéliales tapissant les voies respiratoires (Lemanske et Henke 1989; Virant 1992). Le niveau de ventilation est également un facteur qui influence la perte de chaleur et d'eau au niveau des voies respiratoires. En effet, plus la ventilation est importante, plus les échanges entre l'air et l'épithélium des voies respiratoires sont importants et plus le bronchospasme est sévère (Caldwell et al. 1967, Lemanske et Henke 1989). Les différences significatives du VEF₁ observées au temps 10 minutes post-exercice (T=10') pour les trois conditions climatiques, ne peuvent s'expliquer par des niveaux de ventilation différents ($\dot{V}e$). En effet l'analyse de variance n'a démontré aucune différence entre ceux-ci et ce, autant pour les sujets sains et asthmatiques (Tableau 3). Les différences de sévérité du

bronchospasme ne peuvent donc pas s'expliquer par des adaptations physiologiques différentes du système respiratoire à l'exercice.

Le comportement du VEF₁ en post-exercice entre les différentes conditions climatiques s'expliqueraient plutôt par les conditions climatiques de l'air inspiré. La littérature mentionne que la sévérité du bronchospasme peut être influencée par la température et le pourcentage d'humidité de l'air inspiré (Deal et al. 1979; Godfrey 1986; McFadden 1985; Virant 1992). Il a été proposé que la perte de chaleur agirait directement sur les muscles lisses entourant les voies respiratoires et provoquerait l'apparition du bronchospasme (Souhrada et Souhrada 1981). Il a également été proposé que le refroidissement des voies respiratoires activerait indirectement le nerf vague innervant la musculature des voies respiratoires et provoquerait ainsi l'apparition du bronchospasme (Zeballos et al. 1978). Par contre, ces explications ne tiennent pas compte de l'augmentation de la concentration plasmatique d'histamine associée à la chute du VEF₁. En effet, une relation temporelle VEF₁-histamine a été observée dans la présente étude (Figure 4). Ce genre de relation a également été observé par Anderson et al. 1981, Barnes et Brown 1982 et Harries et al. 1979.

Les différences du VEF₁ observées en post-exercice entre les trois conditions climatiques pourraient s'expliquer par la relâche de l'histamine. En effet, pour les trois conditions climatiques, une corrélation significative ($p<0,01$) de 0,79 a été observée entre la concentration plasmatique d'histamine et la chute du VEF₁. Ceci suggère que l'histamine est directement impliquée dans l'apparition du

bronchospasme. Dans notre étude, la sévérité du bronchospasme semble donc associée à la concentration plasmatique d'histamine. Des relations semblables ont également été obtenues par Anderson et al. 1981, Barnes et Brown 1982 et Harries et al. 1979, en ambiance climatique neutre seulement.

Ne montrant aucune différence significative dans la sévérité du bronchospasme entre température froide avec ou sans humidité (0°C-80% et 0°C-20%), nos résultats indiquent que la sévérité du bronchospasme dépend préférentiellement de la température plutôt que du pourcentage d'humidité de l'air inspiré.

Parmi les mécanismes responsables de l'apparition du bronchospasme, plus l'air inspiré est froid, plus la perte d'eau au niveau des voies respiratoires est importante. Ceci permet d'élever la température de l'air inspiré à la température du corps (Mahler 1993). Environ 80% de la perte de chaleur des cellules épithéliales des voies respiratoires serait causée par l'évaporation de leur contenu en eau (Lemanske et Henke 1989). Il a également été mentionné que les mastocytes étaient activés et libéraient de l'histamine lorsque ceux-ci étaient refroidis ou lorsque leur environnement devenait hyperosmolaire (Eggleston et al. 1987, 1984; Togias et Proud 1985). Donc, pour un même niveau de ventilation, l'inspiration d'air froid comparativement à de l'air chaud provoquerait une plus grande activation des mastocytes présents au niveau des voies respiratoires et provoquerait ainsi l'apparition d'une concentration plasmatique d'histamine plus élevée. Au contraire, si l'air inspiré était plus chaud, il

en résulterait une moins grande perte de chaleur et une plus petite variation d'osmolarité des cellules épithéliales des voies respiratoires. Ceci se traduisant ainsi par une activation réduite des mastocytes des voies respiratoires et une plus petite élévation de la concentration plasmatique d'histamine. Ceci expliquerait pourquoi dans cette étude, on retrouvait une plus petite concentration plasmatique d'histamine dans la condition climatique neutre comparativement aux ambiances climatiques froides chez les sujets asthmatiques.

On retrouve également dans la littérature que le pourcentage d'humidité dans l'air inspiré peut influencer la sévérité du bronchospasme. En effet, si l'air inspiré lors de l'exercice est plus sec, une plus grande perte d'eau au niveau des voies respiratoires devrait avoir lieu afin de saturer d'eau l'air inspiré. Ceci aurait comme conséquence une plus grande libération d'histamine de la part des mastocytes. Cependant, notre étude n'a pas réussi à démontrer une concentration d'histamine plasmatique significativement plus élevée lors de l'inspiration d'air froid sec (0°C-20%) comparativement à de l'air froid humide (0°C-80%). Dans notre étude, il semblerait que le contenu en humidité de l'air inspiré soit peu déterminant dans la modulation du bronchospasme. Peut-être que le protocole employé dans cette étude n'a pas permis de vérifier l'effet de l'inspiration d'air sec. Une façon de déterminer l'effet du contenu en humidité dans l'air aurait été de mesurer la température de l'air expiré et/ou d'obliger les sujets à inspirer et expirer que par le nez. La respiration par la bouche à de haute intensité de travail devient un réflexe afin d'augmenter la ventilation pulmonaire, ce qui a comme conséquence de diminuer le

rôle humidifiant et réchauffant du nez. Comme ce réflexe survient à des moments différents pour les sujets, la façon de respirer peut donc influencer la sévérité du bronchospasme. De plus, l'inhalation d'air complètement saturé d'humidité (100%) comparativement à de l'air complètement sec (0%) constituerait une autre façon de déterminer plus précisément le rôle de l'humidité dans l'apparition du bronchospasme dans l'asthme induit par l'exercice.

Les résultats de la présente étude suggèrent donc que la température de l'air inspiré plutôt que son contenu en humidité modulerait d'avantage la sévérité du bronchospasme.

L'exercice progressif et maximal dans cette étude a provoqué chez les sujets asthmatiques, une chute maximale moyenne du VEF₁ de 10,7% en post-exercice pour la condition climatique neutre humide. Les études de Anderson et al. (1981); Belcher et al. (1988); Hahn et al. (1988); Larson et al. (1982) ont obtenu des chutes maximales du VEF₁ variant entre 15 et 43,2% avec des protocoles se déroulant également à la température de la pièce. Les différences d'intensité du bronchospasme entre notre étude et les autres peuvent s'expliquer principalement par le protocole d'effort différent. En effet, selon la littérature, pour l'obtention d'un bronchospasme d'intensité maximale, l'exercice doit se dérouler sur tapis roulant, avoir une durée de 8 minutes et une intensité de 85% du $\dot{V}O_2$ max (De Porter 1982; Virant 1992). La durée moyenne d'effort des sujets asthmatiques pour cette étude était de 11 minutes. L'intensité maximale du bronchospasme

dans notre étude était également différente de celles obtenues par d'autres investigations (Anderson et al. 1981; Belcher et al. 1988; Hahn et al. 1988; Larson et al. 1982). Dans ces dernières, le protocole d'effort utilisé était similaire au protocole suggéré par la littérature pour l'obtention d'un bronchospasme d'intensité maximale, produisant ainsi l'apparition d'un bronchospasme plus intense comparativement aux résultats de notre étude.

Histamine plasmatique

Les concentrations d'histamine plasmatique au repos ($T=0$) pour les sujets sains et asthmatiques étaient respectivement de $2,37 \pm 0,28$ et $2,97 \pm 0,32$ nmol/L, et correspondent aux valeurs physiologiques normales au repos, c'est-à-dire moins de 10 nmol/L (trousse de dosage Immunotech International). Il n'y avait aucune différence significative entre la concentration d'histamine au repos entre les sujets sains et asthmatiques. Les travaux d'Anderson et de Barnes ont également démontré cette similitude (Anderson et al. 1981; Barnes et Brown 1982). Par contre, Hartley et collaborateurs (1981) ont mesuré des concentrations plasmatiques d'histamine significativement plus élevées chez les sujets asthmatiques. La différence s'expliquerait peut-être par la sélection des sujets asthmatiques et de leur état d'hyperréactivité bronchique au moment de l'étude. En effet, six sujets asthmatiques sur neuf avaient au moment de l'étude une réponse cutanée positive à plusieurs allergènes communs. Ces sujets

asthmatiques souffraient donc à la fois d'asthme allergique et induit par l'exercice.

Une hausse significative de la concentration d'histamine en post-exercice a été constatée en fonction du temps chez les sujets asthmatiques. Cette hausse était significative à partir de la cinquième minute post-exercice ($T=5'$), maximale à la dixième minute et retournait au valeur de repos vers la trentième minute de récupération ($T=30'$) et ce, pour les trois conditions climatiques (Figure 4). Ces résultats appuient ceux de Harries et collaborateurs (1979) qui par contre utilisèrent un protocole d'effort différent de celui utilisé dans la présente étude. Barnes et collaborateurs (1982) démontrèrent une hausse maximale à la toute fin de l'exercice. Anderson et Hartley démontrèrent une hausse maximale de la concentration d'histamine artérielle qui survenait 15 minutes après l'arrêt de l'exercice (Anderson et al. 1981; Hartley et al. 1981). Des protocoles d'effort différents (durée, intensité et type) expliqueraient les différents moments d'apparition de la concentration maximale d'histamine. Malgré des protocoles d'effort différents et le moment où la concentration plasmatique d'histamine maximale apparaît, Anderson et Belcher ont tout de même démontré une corrélation entre la chute du VEF_1 et la concentration plasmatique d'histamine tout comme notre étude. Les hausses maximales de la concentration d'histamine plasmatique post-exercice par rapport aux valeurs de base pour l'ambiance neutre humide, froides humide et sèche étaient respectivement de 257,40 %, 358,86% et 355,41% (Figure 4, $T=10'$). Barnes et collaborateurs ont

obtenu une hausse de la concentration d'histamine plasmatique maximale de 233.33% sur tapis roulant (Barnes et al 1982). Les travaux d'Anderson et Hartley démontrent des hausses de la concentration d'histamine artérielle comprises entre 148 et 342% (Anderson et al. 1981; Hartley et al. 1981). L'augmentation de la concentration plasmatique d'histamine par rapport au niveau de repos diffère selon les études. Ces variations s'expliquent par des protocoles d'effort différents et des processus de sélection des sujets asthmatiques. Pour notre étude, l'augmentation exprimée en pourcentage semble être très élevée mais peut s'expliquer par une concentration d'histamine plasmatique de repos un peu plus basse que dans la majorité des études, ou elle peut résulter de la réalisation d'un exercice progressif et maximal.

À la suite de nos résultats, nous sommes en mesure de nous prononcer sur le rôle de l'histamine dans l'apparition du bronchospasme dans l'asthme induit par l'exercice. Il semble que l'histamine joue un rôle déterminant dans l'apparition du bronchospasme mais aussi que ce médiateur immunopharmacologique participe également à la modulation de la sévérité du bronchospasme.

Hémogrammes

Les figures 5 à 10 illustrent respectivement les résultats du nombre des basophiles, des lymphocytes, des monocytes, des neutrophiles,

des plaquettes et des éosinophiles circulants en fonction du temps et ce, pour les trois conditions climatiques étudiées. L'analyse de variance des résultats des hémogrammes ne révélait aucune différence significative entre le nombre de cellules circulantes entre les sujets sains et asthmatiques et ce, pour tous les temps de prélèvement, c'est-à-dire $T=0$, $0'$, $10'$, $30'$ et 24 heures. L'analyse de variance ne révélait également aucune différence entre trois conditions climatiques étudiées. Cependant, l'analyse de variance indiquait des différences significatives au niveau du nombre de cellules circulantes en fonction du temps. En effet, les figures 5 à 10 illustrent, pour les sujets sains et asthmatiques, une augmentation maximale à la toute fin de l'exercice ($T=0'$). Le nombre de tous les leucocytes circulants (Figures 6 à 10) sauf pour les basophiles (Figure 5), demeurait encore significativement élevé 10 minutes post-exercice ($T=10'$) et retournait aux valeurs de repos 30 minutes post-exercice ($T=30'$).

Harries et collaborateurs (1979) ont démontré chez des sujets asthmatiques à 10 minutes post-exercice, une hausse maximale de la concentration d'histamine plasmatique associée avec une hausse maximale du nombre de basophiles circulants. Harries et collaborateurs ont alors suggéré que la source cellulaire responsable de l'élévation de la concentration plasmatique d'histamine plasmatique était les basophiles circulants.

Contrairement à l'étude de Harries et collaborateurs (1979), le protocole de notre étude tenait compte de toutes les cellules

sanguines circulantes (leucocytes et plaquettes). Les résultats des hémogrammes de la présente étude suggèrent que les basophiles circulants ne seraient pas la source cellulaire responsable de l'élévation de la concentration plasmatique d'histamine et ce, pour les raisons suivantes. Premièrement, la hausse maximale du nombre de basophiles circulants ne coïncide pas avec la hausse maximale de la concentration plasmatique d'histamine. Deuxièmement, le nombre de basophiles circulants en pré et post-exercice chez les sujets sains et asthmatiques était similaire en tout temps. Par contre, une hausse significative de la concentration plasmatique d'histamine a été observée seulement chez les sujets asthmatiques. Troisièmement, une élévation de la concentration plasmatique d'histamine significativement plus élevée a été observée pour les ambiances climatiques froides (humide et sèche) comparativement à l'ambiance climatique neutre, sans que le nombre de basophiles circulants ne diffère de façon significative entre les trois conditions climatiques. Quatrièmement, les neutrophiles, les monocytes, les lymphocytes, les éosinophiles ainsi que les plaquettes ont tous suivi le même comportement en fonction du temps comparativement aux basophiles, c'est-à-dire une hausse maximale à la toute fin de l'exercice et un retour progressif aux valeurs de repos à la trentième minute de récupération. Ce comportement est typique de la mise en circulation du pool marginal des leucocytes lors de la réalisation d'une activité physique. En effet, la hausse du nombre de basophiles circulants ainsi que de tous les autres leucocytes et les plaquettes semble plutôt due à la mise en circulation des leucocytes accolés aux parois

internes des vaisseaux sanguins, que l'on appelle le déplacement du pool marginal. En effet, selon la littérature, lorsque la concentration d'adrénaline plasmatique s'élève, ceci a pour effet de décrocher les leucocytes présents le long des vaisseaux sanguins et de favoriser ainsi leur mise en circulation. Lorsque le niveau d'adrénaline circulante retourne au niveau de base peu de temps après l'arrêt de l'exercice, les leucocytes retournent s'accrocher de nouveau le long des vaisseaux sanguins (Miale 1982). De plus, l'augmentation du nombre des cellules circulantes est proportionnelle à l'intensité de travail plutôt qu'à la durée de l'exercice (Miale 1982). Puisque dans notre étude l'intensité de travail était maximale, on peut s'attendre que la hausse du nombre de cellules circulantes fut également maximale.

Pour ces raisons, on peut penser que la hausse des basophiles circulants observée par certains chercheurs (Howart et al. 1984; Harries et al. 1979) était un phénomène plutôt associé à la réalisation de l'exercice lui-même, et non relié à l'augmentation de la concentration plasmatique d'histamine.

Malheureusement, les valeurs des concentrations des catécholamines plasmatiques circulantes de cette étude sont non disponibles afin de corrélérer celles-ci avec le nombre de leucocytes circulants.

À la suite de nos résultats d'hémogrammes, nous sommes en mesure de nous prononcer sur l'origine cellulaire de l'élévation de la

concentration plasmatique d'histamine. Il semblerait que les basophiles ne soient pas la principale source responsable de l'élévation de la concentration plasmatique d'histamine pour les raisons énumérées précédemment. Alors si la source cellulaire responsable de l'élévation de la concentration plasmatique observée dans cette étude n'est pas d'origine intra-vasculaire (basophiles), on peut alors penser que celle-ci pourrait d'être d'origine extra-vasculaire, c'est-à-dire les mastocytes situés au niveau des voies respiratoires.

Le nombre de basophiles circulants en post-exercice ne procure aucune information sur l'état physiologique de ces cellules. Pour déterminer l'implication des basophiles dans l'augmentation de la concentration d'histamine plasmatique, il faudrait prendre des prélèvements de basophiles circulants en pré et post-exercice pour y quantifier le nombre, le volume et la position des granules cytoplasmiques d'histamine afin d'y détecter d'éventuelles modifications ce que le compteur STKS n'a pu réalisé dans cette étude. Le même traitement pourrait être également réalisé chez les mastocytes présents au niveau des voies respiratoires.

Les résultats de notre étude démontrent que l'exercice réalisé dans les ambiances climatiques froides sèche ou humide a provoqué une augmentation de la concentration plasmatique d'histamine significativement plus élevée comparativement à l'ambiance climatique neutre humide (Figure 4). Il a été noté dans la littérature que les mastocytes dégranulent avec leur refroidissement (Togias et

Proud 1985) ou lorsque ceux-ci se retrouvent en milieu hyperosmotique (Eggleston et al. 1987, 1984). Les résultats de cette étude démontrent chez les sujets asthmatiques une concentration plasmatique d'histamine plus élevée en ambiance climatique froide comparativement à l'ambiance climatique neutre. Nos résultats démontrent également chez les sujets asthmatiques un même niveau de ventilation pulmonaire et ce, pour les trois conditions climatiques étudiées (Tableau 3). On peut alors penser que ce sont les conditions climatiques de l'air inspiré qui sont responsables des hausses différentes de la concentration plasmatique d'histamine via l'activation plus ou moins intense des mastocytes présents au niveau des voies respiratoires. L'activation des mastocytes s'effectue via la perte de chaleur et d'humidité par les cellules de l'épithélium qui tapissent la paroi interne des voies respiratoires. On peut alors penser que ce sont les mastocytes présents au niveau des voies respiratoires qui sont responsables de l'augmentation de la concentration d'histamine plasmatique et de l'apparition du bronchospasme (voir Tableau 4). Par contre, ceci n'exclut pas la possibilité que les basophiles puissent participer à l'augmentation de la concentration plasmatique d'histamine, mais il faudrait alors s'attarder à comprendre comment la température de l'air inspiré pourrait influencer les basophiles au niveau de la circulation sanguine résultant en leur activation et la libération subséquente d'histamine.

Il a été démontré chez des sujets atteint d'asthme allergique que l'inhalation d'allergène modifiait les proportions relatives de certaines

Tableau 4

Effets des conditions climatiques sur le volume expiratoire forcé en une seconde (VEF₁), la concentration plasmatique d'histamine et sur le nombre de basophiles circulants à la 10^{ème} minute de la période post-exercice chez des sujets asthmatiques.

	CONDITION CLIMATIQUE		
	20°C-80%	0°C-80%	0°C-20%
VEF ₁ (L/sec)	↓	↓ ↓	↓ ↓
[histamine] (nmol/L)	↑	↑ ↑	↑ ↑
Basophiles circulants (x 10 ⁹ /L)	→	→	→

cellules (leucocytes et plaquettes) situées au niveau de la circulation sanguine ou des voies respiratoires et ce, à court et à long terme (Chung et Barnes 1989; Harries 1979; Wardlaw et al. 1988). Le second objectif de la présente étude était de déterminer si la réalisation d'un exercice d'intensité maximale serait un stimulus capable de modifier les proportions relatives des cellules sanguines à court et à long terme (c'est-à-dire durant les réponses immédiate et tardive) tout comme l'inhalation d'allergène. Les résultats de cette étude ont démontré qu'à court terme les proportions relatives des cellules circulantes pourraient être modifiées par la mise en circulation du pool marginal. Les résultats à plus long terme, c'est-à-dire 24 heures post-exercice démontrent un retour aux valeurs de base pour toutes les cellules circulantes (basophiles, lymphocytes, monocytes, neutrophiles et plaquettes) sauf pour les éosinophiles. En ambiance

climatique neutre humide (20°C-80%), chez les sujets sains et asthmatiques, le nombre d'éosinophiles circulants 24 heures post-exercice ne diffère pas de façon significative des valeurs de repos. Par contre, en ambiance climatique froide humide et sèche (0°C-80% et 0°C-20%), une hausse significative du nombre d'éosinophiles circulants a été observée uniquement chez les sujets asthmatiques. Ces hausses étaient respectivement pour les ambiances climatiques froide humide et sèche de 139,3% et 145,2% par rapport aux valeurs de repos.

L'augmentation du nombre d'éosinophiles circulants observée 24 heures post-exercice pourrait être expliquée par la relâche de substances chimiotactiques lors de la réponse immédiate. Ces substances sont principalement le facteur chimiotactique des neutrophiles ou FCN, le facteur chimiotactique des éosinophiles ou FCE, les cytokines et le SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxie) (DePorter, 1982; Metzger et al. 1986; Nagy et al. 1982; Ogawa et al. 1981; Wasserman 1988). Malheureusement, ces substances n'ont pas été mesurées dans la présente étude.

Les résultats de cette étude démontrent une hausse du nombre d'éosinophiles circulants uniquement suivant la réalisation d'un exercice en ambiance climatique froide chez les sujets asthmatiques. Ceci peut s'expliquer par l'activation des mastocytes situés le long des voies respiratoires. En effet, les mastocytes seraient capables de libérer plusieurs substances chimiotactiques. On remarque à la figure 4 que les ambiances climatiques froides provoquent une plus grande libération d'histamine plasmatique. On peut extrapoler que les

ambiances climatiques froides provoquent également une plus grande libération de substances chimiotactiques. Ceci par contre reste encore à démontrer. Une plus grande activation des mastocytes en ambiance climatique froide expliquerait la hausse du nombre d'éosinophiles circulants 24 heures post-exercice.

Dans l'asthme allergique, parmi tous les différents leucocytes, les éosinophiles constituent le groupe de cellules le plus étudié et le plus susceptible d'être impliqué dans l'apparition des symptômes de la réponse tardive. Une fois activés, les éosinophiles sont ensuite aptes à libérer plusieurs substances capables de provoquer de l'inflammation et d'hypermétabolisme bronchique ainsi que des dommages cellulaires au niveau des voies respiratoires (Kroegel 1990; Reed 1986). Crimi et collaborateurs (1992) ont démontré chez des sujets asthmatiques, que la réalisation d'activité physique était capable de provoquer une hausse du nombre d'éosinophiles au niveau du liquide de lavage bronchoalvéolaire durant la réponse tardive (entre 3 et 12 heures post-exercice). Les résultats de la présente étude démontrent que la réalisation d'un exercice en ambiance climatique froide provoquait une hausse du nombre d'éosinophiles circulants 24 heures post-exercice. Malheureusement, les résultats de notre étude ne nous renseignent pas sur le moment du début de la hausse du nombre éosinophiles circulants, son point culminant et de sa durée. Il est donc possible d'observer des modifications relatives du nombre d'éosinophiles en post-exercice aux niveaux des voies respiratoires par lavage bronchoalvéolaire (Cirmi et

al. 1992) et de la circulation sanguine par la réalisation d'hémogramme tel que présenté dans cette étude. Nos résultats permettent de vérifier l'impact de la réalisation d'activité physique sur le nombre de leucocytes circulants à court et à long terme, par une technique moins invasive que la réalisation de biopsie ou de lavage bronchoalvéolaire.

L'exercice, tout comme l'inhalation d'allergène, peut donc provoquer des modifications du nombre d'éosinophiles durant la réponse tardive. Cependant, cette modification du nombre d'éosinophiles post-exercice ne nous renseigne pas sur les effets de la hausse du nombre d'éosinophiles dans l'instauration de l'inflammation ou de l'hyperréactivité bronchique dans l'asthme induit par l'exercice.

Avec les résultats de cette étude, il est impossible de déterminer si la pratique d'un exercice est un stimulus capable d'induire de l'hyperréactivité et/ou de l'inflammation bronchique via l'activation des éosinophiles. Pour comprendre les effets de la pratique d'un exercice dans la pathophysiologie de l'asthme induit par l'exercice, plusieurs études doivent d'abord répondre à de nombreuses questions. À quel moment la hausse d'éosinophiles devient-elle significative? Combien de temps dure-t-elle? Quels sont les effets de différents types d'exercice, la durée, l'intensité et le niveau d'entraînement du sujet? Quels sont les effets de la prise de médicament, en particulier les glucocorticostéroïdes? Quels sont les effets de l'exercice chez des asthmatiques souffrant d'asthme sévère? On peut également

s'interroger sur les effets et les rôles des autres leucocytes. De plus selon la littérature, la réponse tardive n'apparaît pas chez tous les sujets asthmatiques et sa prévalence varie avec l'âge (O'Byrne et al. 1987). On peut se demander quel serait le comportement des leucocytes à long terme chez des sujets asthmatiques avec réponse tardive?

Grâce aux résultats de notre étude, il nous est possible d'en dégager quelques implications. Pour certains asthmatiques, particulièrement sensibles au froid, il serait préférable pour eux, d'éviter de faire de l'exercice dans des conditions climatiques froides. En cas contraire, l'emploi d'un masque buccale est conseillé afin de se protéger les voies respiratoires. Finalement, l'emploi de glucocorticostéroïdes sur une base régulière pourrait s'avérer utile afin de mieux contrôler les symptômes de l'asthme.

Les résultats de la présente étude ont permis de démontrer que la réalisation d'un exercice progressif et maximal chez des sujets atteint d'asthme induit par l'exercice en ambiance climatique froide était capable de modifier les proportions relatives des éosinophiles et ce, à court et à long terme. Toutefois, afin de mieux circonscrire le rôle des éosinophiles dans les mécanismes pathophysiologiques de l'asthme induit par l'exercice plusieurs études seront encore nécessaires.

CHAPITRE VI

CONCLUSION

Les résultats de cette étude ont permis de déterminer que chez les sujets asthmatiques, la réalisation d'un exercice progressif et maximal produisait en post-exercice des réponses différentes selon les conditions climatiques dans lesquelles l'exercice était réalisé. En effet, les résultats de cette étude ont démontré que l'inhalation d'air froid (0°C) lors d'un exercice comparativement à l'inhalation d'air chaud (20°C), provoquait une plus grande chute du VEF₁ et une concentration plasmatique d'histamine plus élevée. De plus, l'inhalation d'air sec (20% d'humidité) lors d'un exercice comparativement à de l'air humide (80% d'humidité) n'a pas réussi à provoquer l'apparition d'un bronchospasme plus sévère et une élévation supérieure de la concentration plasmatique d'histamine. Il semble donc que la température de l'air inspiré soit un facteur plus important que le pourcentage d'humidité dans la modulation du bronchospasme.

La corrélation significative observée entre la chute du VEF₁ et l'augmentation de la concentration plasmatique d'histamine pour les différentes conditions climatiques a démontré que l'histamine joue probablement un rôle déterminant dans l'apparition du bronchospasme et que ce médiateur immunopharmacologique semble également moduler la sévérité du bronchospasme en période post-exercice.

Les résultats des hémogrammes en pré et post-exercice ont démontré que l'augmentation maximale du nombre de basophiles circulants ne coïncidait pas avec la hausse maximale de la concentration plasmatique d'histamine. De plus, l'augmentation maximale du nombre de basophiles circulants était similaire pour les trois conditions climatiques étudiées et ce, chez les sujets sains et asthmatiques. De plus, la concentration plasmatique d'histamine chez les sujets asthmatiques était plus élevée pour les ambiances climatiques froides sèche et humide comparativement à l'ambiance climatique neutre humide. Les résultats de cette étude suggèrent donc que les mastocytes situés le long des voies respiratoires seraient la principale source cellulaire responsable de l'élévation de la concentration plasmatique d'histamine et non les basophiles circulants. En réalité, les basophiles circulants ont suivi le même comportement que tous les autres leucocytes et plaquettes sanguines circulantes en pré et post-exercice. Il semble donc que l'augmentation du nombre de basophiles circulants ne soit pas due à leur activation qui résulterait en une libération d'histamine, mais plutôt à une mise en circulation du pool marginal lors de la réalisation de l'exercice.

Cette étude a également permis de démontrer que la réalisation d'un exercice progressif et maximal chez des sujets atteint d'asthme induit par l'exercice, était un stimulus capable de modifier le nombre d'éosinophiles circulants à long terme (24 heures post-exercice) tout comme l'inhalation d'allergène dans l'asthme allergique.

Pris dans leur ensemble, les résultats de cette étude suggèrent que les sujets atteints d'asthme induit par l'exercice ont une adaptation physiologique à l'exercice semblable aux sujets sains. Les résultats démontrent également une corrélation inversement proportionnelle entre la chute du VEF₁ post-exercice et la hausse de la concentration plasmatique d'histamine. Ce qui semble démontrer que l'histamine est un médiateur immunopharmacologique impliqué non seulement dans l'apparition du bronchospasme mais aussi dans sa modulation. De plus, il semble que la température de l'air inspiré est un facteur plus important que le pourcentage d'humidité de l'air dans la détermination de la sévérité du bronchospasme. Les résultats suggèrent également que la source cellulaire responsable de l'élévation de la concentration plasmatique d'histamine soit les mastocytes situés le long des voies respiratoires et non les basophiles circulants. Finalement, les résultats de cette étude démontrent que la réalisation d'un exercice maximal et progressif en ambiance climatique froide est un stimulus capable d'augmenter le nombre d'éosinophiles circulants 24 heures post-exercice. Ces éosinophiles seraient susceptibles de participer à l'élaboration d'inflammation et d'hyperréactivité bronchique durant la réponse tardive comme il a été démontré dans l'asthme allergique.

RÉFÉRENCES

- American Thoracic Society, Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 136: 225-244, 1987.
- AGIUS, R.M., Godfrey, R.C., Holgate, S.T., Mast cell and histamine content of human bronchoalveolar lavage fluid, *Thorax*, 40: 760-767, 1985.
- ANDERSON, S.D., Recent advance in the understanding of exercise induced-asthma, *Eur. J. Respir. Dis.*, suppl. 128, 225-231, 1983.
- ANDERSON, S.D., Exercise-induced asthma: the state of the art, *Chest*, 87: S191, 1985a.
- ANDERSON, S.D., Issues in exercise-induced asthma, *J. Allergy Clin. immunol.*, 76: 763-772, 1985b.
- ANDERSON, S.D., Bye, P.T.P., Scoeffel, R.E., Seale, J.P., Taylor, K.M., Ferris, L., Arterial plasma histamine levels at rest and during exercise in patients with asthma: effects of terbutaline aerosol, *Thorax*, 36: 259-267, 1981.
- ANDERSON, S.D., Daviskas, E., Smith, C.M., Exercise-induced asthma a difference in opinion regarding the stimulus, *Allergy proc.*, 10: 215-226, 1989.
- ANDERSON, S.D., Schoeffel R.E., Black, J.L., Daviskas, E., Airway cooling as the stimulus to exercise-induced asthma - a re-evaluation, *Eur. J. Respir. Dis.*, 67: 20-30, 1985.
- BARNES, P.J., Endogenous catecholamines and asthma, *J. Allergy Clin. immunol.*, 77: 797-798, 1985.

BARNES, P.J., Neural control of human airways in health and disease, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134: 1289-1314, 1986.

BARNES, P.J., Brown, M.J., Venous plasma histamine in exercise- and hyperventilation- induced asthma in man, *Clinical Science*, 61: 159-162, 1982.

BARNES, P.J., Brown, M.J., Silverman, M., Dollery C.T., Circulating catecholamines in exercise and hyperventilation-induced asthma, *Thorax*, 36: 435-440, 1981.

BAR-YISHAY, E., GODFREY, S., Mechanisms of exercise-induced asthma, *Lung*, 162: 195-203, 1984.

BATES, David., *Respiratory Function in Disease*, 3° édition, W.B. Saunders company, Montréal, 1989, pp.188-235.

BASCOM, R. Bleecker, E.R., Bronchoconstriction induced by distilled water. Sensitivity in asthmatics abd relationship to exercise-induced bronchoconstriction, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134: 248-253, 1986.

BELCHER, N.G., Murdoch, R., Dalton, N., Clark, T.J., Circulating concentration of histamine,neutrophil chemotactic activity, and catecholamines during the refractory period in exercise-induced asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 81: 100-110, 1988.

BELCHER, N.G., Murdoch, R., Dalton, N., Clark, T.J. Rees, J.P., Lee, T.H., A comparison of mediator and catecholamine release between exercise and hypertonic saline-induced asthma, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 137: 1026-1032, 1988.

BELCHER, N.G., Lee, T.H., Rees, P.J., Airway responses to hypertonic saline, exercise and histamine challenges in bronchial asthma, *Eur. Respir. J.*, 2: 44-8, 1989.

BEN-DOV, I., Bar-Yishay, E., Godfrey, S., Refractory period after exercise-induced asthma unexplained by respiratory heat loss, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 125: 530-534, 1983.

BEN-DOV, I., Amirav, I., Shochima, M., Amitai, I., Bar-Yishay, E., Godfrey, S., Effect of negative ionisation of inspired air on the response of asthmatic children to exercise and inhaled histamine, *Thorax*, 38: 584-588, 1983.

BERK, J.L., Lerner, K.A., McFadden, E.R., Cold induced bronchoconstriction: role of cutaneous reflexes vs direct airways effects, *J. Appl. physiol.*, 63: 659-664, 1987.

BERKIN, K.E., Walker, G., Inglis, G.C., Ball, S.G., Thomson, N.C., Circulating adrenaline and noradrenaline concentration during exercise in patient with exercise induced asthma and normal subjects, *Thorax*, 43: 295-299, 1988.

BERKIN, K.E., Walker, G., Inglis, G.C., Ball, S.G., Thomson, N.C., Airway responses to low concentrations of adrenaline and noradrenaline in normal subjects, *Q. J. Exp. Physiol.*, 70: 203-209, 1985.

BIERMAN, C.W., Spiro, S.G., Petheram, I., Characterization of the late response in exercise-induced asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 74: 701-706, 1984.

BIERMAN, C.W., Spiro, S.G., Petheram, I., Characterization of the late response in exercise-induced asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 80: 39-44, 1987.

BLACKLEY, C.H., *Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus*, London: Baillière, Tindall, Cox, 1873.

BOOIJ-NOORD, H., De Vries, K., Sluiter, H.J., Orie, N.G.M., Late bronchial obstructive reaction to experimental inhalation of house dust extract, *Clin. Allergy*, 2: 43-61, 1972.

BOSQUET, J., Godard, P., Michel, F.B., Antihistamine in treatment of asthma, *Eur. Respir. J.*, 5: 1137-1142, 1992.

BOULET, L.P., L'exercice et asthme, *Le clinicien*, 6: (8) 37-45, 1991.

BOULET, L.P., Cartier, A., Thomson, N.C., Roberts, R.S., Dolovich, J., Hargreave, F.E., Asthma and increases in nonallergic bronchial responsiveness from seasonal pollen exposure, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 71: 399-406, 1983.

BOULET, L.P., Legris, C., Turcotte, H., Hébert, J., Prevalence and characteristics of late asthmatic responses to exercise, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 80: 655-662, 1987.

BROIDE, D.H., Eisman, S., Ramsdell, J.W., Ferguson, P., Schwartz, L.B., Wasserman, S.I., Airway levels of mast cell-derived mediators in exercise-induced asthma, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141: 563-568, 1990.

BROZEK, J.L., Keys, A., The evaluation of leanness-fatness in man: norms and interrelation, *British. J. Nut.*, 5: 194-206, 1951.

BROZEK, J.L., Grande, F., Anderson, J.T., Densitometric analysis of body composition: revision of some quantitative assumptions., *American N.Y. Academy of Sciences*, 110: 113-140, 1963.

BRUCE, C., Weatherstone, R., Seaton, A., Taylor, W.H., Histamine levels in plasma, blood, and urine in severe asthma, and the effect of corticosteroid treatment, *Thorax*, 31:724-728, 1976.

BUNGAARD, A., Exercise and asthmatic, *Sports Med.*, 2: 254-266, 1985.

BUTCHERS, P.R., Skidmore, I.F., Vardey, C.J., Wheeldon, A., Characterisation of the receptor mediating anti-anaphylactic effects of beta-adrenoceptor agonist in human lung tissues in vitro, *Br. J. Pharmacol.*, 71: 663-667, 1980.

CALDWELL, P.R.B., Gomez, D.M., Fritts, H.W., Respiratory heat exchange in normal subjects and in patients with pulmonary disease, *J. Appl. Physiol.*, 26: 82-88, 1967.

CARTIER, A., Thomson, N.C., Frith, P.A., Roberts, R., Hargreave F.E., Allergen-induced increase in non-allergic bronchial responsiveness to histamine: relationship to the late asthmatic response and change in airway caliber, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 70: 170-177, 1982.

CARTIER, A., Malo, J-L., Bégin, P., Sestier, M., Martin, R.R., Time course of the bronchoconstriction induced by inhaled histamine and methacholine, *J. Appl. Physiol.*, 54: 821-826, 1983.

CHANEZ, P., Dent, G., Yukawa, T., Barnes, P.J., Chung, K.F., Generation of oxygen free radicals from blood eosinophils from asthma patients after stimulation with PAF or phorbol ester, *Eur. Respir. J.*, 3: 1002-1007, 1990.

CHARLES, T.J., Williams, S.J., Seaton, A., Bruce, C., Taylor, W.H., Histamine, basophils and eosinophils in severe asthma, *Clin. Sci.*, 57: 39, 1979.

CHUNG, K.F., Barnes, P.J., Effects of platelet activating factor on airway calibre, airway responsiveness, and circulating cells in asthmatic subjects, *Thorax*, 44: 108-155, 1989.

CRIMI, E., Balbo, A., Milanese, M., Miadonna, A., Rossi, G.A., Brusasco, V., Airway inflammation and occurrence of delayed bronchoconstriction in exercise-induced asthma, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 146: 507-512, 1992.

CRIMI, E., Brusasco, V., Losurdo, E., Crimi, P., Predictive accuracy of late asthmatic reactions to dermatophagoides pteronyssimus. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 78: 908-913, 1986.

COCKCROFT, D.W., Ruffin R.E., Dolovich J., Hargreave F.E., Allergen-induced increase in non-allergic bronchial reactivity, *Clin. Allergy*, 7: 503-513, 1977.

COX, J.S.G., Disodium cromoglycate (FPL 670) (Intal) a specific inhibitor of reaginic antibody-antigen mechanism, *Nature*, 216: 1328-1329, 1967.

DAVIES, S.E., The effect of disodium cromoglycate on exercise-induced asthma, *British Med. J.*, 111, 593-594, 1968.

DAHL, R., Venge, P., Olsson, I., Blood eosinophil leucocyte and eosinophil cationic protein in vivo study of the influence of beta-2-adrenergic drugs and steroid medication, *Scand. J. Respir. Dis.*, 59: 319-324, 1978.

DAHL, R., Venge, P., Olsson, I., Variations of blood eosinophils and eosinophil cationic protein in serum in patients with bronchial asthma: studies during inhalation challenge test, *Allergy*, 33: 211-213, 1978.

DEAL, E.C., McFadden, E.R., Ingram, R.H., Jaeger, J.J., Esophageal temperature during exercise in asthmatic and non-asthmatic subjects, *J. Appl. Physiol.*, 46: 484-490, 1979a.

DEAL, E.C., McFadden, E.R., Ingram, R.H., Jaeger, J.J., Hyperpnea and heat flux: initial reaction sequence in exercise-induced asthma, *J. Appl. Physiol.*, 46: 476-483, 1979b.

DEAL, E.C., McFadden, E.R., Ingram, R.H., Strauss, R.H., Jaeger, J.J., Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma, *J. Appl. Physiol.*, 46: 467-475, 1979.

DEAL, E.C., McFadden, E.R., Ingram, R.H., Breslin, F.J., Jaeger, J.J., Airway responsiveness to cold air and hyperpnea in normal subjects and in those with hay fever and asthma, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 121: 621-628, 1980.

DEAL, E.C., Wasserman, S.I., Soter, N.A., Evaluation of role played by mediators of immediate hypersensitivity in exercise-induced asthma, *J. Clin. Invest.*, 65: 659-665, 1980.

De MONCHY, J.G.R., Kauffman, H.F., Verge, P., Koëter, G.H., Jansen, H.M., Sluiter, H.J., De Vries, K., Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 131: 373-376, 1985.

De PORTER, J.C., Levarlet-Joye, H., *Asthme et activités physiques*, Edition de l'Université de Bruxelles, Belgique, pp.40-59, 1982.

DIAZ, P., Galleguillos, F.R., Gonzalez, M.C., Pantin C.F.A., Kay, A.B., Bronchoalveolar lavage in asthma: the effect of disodium cromoglycate (cromolyn) on leucocytes count, immunoglobulins, and complement, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 74: 41-48, 1984.

DIAZ, P., Galleguillos, F.R., Galleguillos, F., Ancic, P., Kay, A.B., Eosinophils and macrophages in bronchial mucus and bronchoalveolar lavage during allergen-induced late-phase asthmatic reactions, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 77: Suppl. 244, 1986.

DONTIGNY, D., Asthme, arthrite, allergie: même combat, (1990, Hiver), *Contact*, pp.40-42.

DUNHILL, M.S., The pathology of asthma with special reference to changes in bronchial mucosa, *J. Clin. Pathol.*, 13: 27-33, 1960.

DURER, H., Pernow, B., Histamine and leucocytes in blood during muscular work in man, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 10: 394, 1958.

EDMUNDS, A.T., Tooley, M. Godfrey, S., The refractory period after exercise-induced asthma; its duration and relation to severity of exercise, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 117: 117-247, 1978.

EGGLESTON, P.A., Pathophysiology of exercise-induced asthma, *Med. Sci. Sport Exerc.*, 18: 318-321, 1986.

- EGGLESTON, P.A., Kagey-Sobotka, A., Schleimer, R.B., Lichtenstein L.M., Interaction between hyperosmolar and IgE mediated histamine release from basophils and mast cells, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 130: 86-91, 1984.
- EGGLESTON, P.A., Kagey-Sobotka, A., Schleimer, R.B., Lichtenstein L.M., A comparison of the osmotic activation of basophils and human lung mast cells, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 135: 1043-1048, 1987.
- FARLEY, R.D., Patel, K.R., A microcomputer-based respiratory heat exchange facility for use in the diagnosis of thermally induced asthma, *Proc. Inst. Mech. Eng.*, 203 (H1): 43-48, 1989.
- FERGUSON, A.C., Wong, F.W.M., Bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children. Correlation with macrophages and eosinophils in broncholavage fluid, *Chest*, 96: 988-991, 1989.
- FILLEY, W.V., Holley, F.E., Kephart, G.M., Gleich, J., Identification of immunofluorescence of eosinophil granule major protein in lung tissues of patients with bronchial asthma, *Lancet*, 2: 11-16, 1982.
- FINDLAY, S.R., Dvorak, A.M., Kagey-Sobota, A., Lichtenstein, L.M., Hyperosmolar triggering of histamine release from human basophils, *Journal of Clinical Investigation*, 67: 1604-1613, 1981.
- FINNERTY, J.P., Holgate, S.T., Evidence for the roles of histamine and prostaglandins as mediators in exercise-induced asthma: the inhibitory effect of terfneradine and flurbiprofen alone and in combination, *Eur. Respir. J.*, 3: 540-547, 1990.
- FINNERTY, J.P., Polosa, R., Holgate, S.T., Repeated exposure of asthmatic airway to inhaled adenosine 5'-monophosphate attenuate bronchoconstriction provoked by exercise, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 86 (3 (Pt 1)): 353-359, 1990.

- FINNERTY, J.P., Wilmot, C., Holgate, S.T., Inhibition of hypertonic saline-induced bronchoconstriction by terfenadine and flubiprofen. Evidence for the predominant role of histamine, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 140: 593-597, 1989.
- FINNEY, M.J.B., Anderson, S.D., Black, J.L., The effect of non-isotonic solutions on human isolated airway smooth muscle. *Respiration physiology*, 69: 277-286, 1987.
- FLINT, K.C., Leung B.P., Pearce, F.L., Hudspith, B.N., Brostoff, J., Johnson, I.N., Bronchoalveolar mast cells in extrinsic asthma, *Clin. Sci.*, 68: 427-32, 1985.
- FORESI, A., Corbo, G.M., Ciappi, G., Valente, S., Polidori, G., Late bronchial response and increase in methacholine after exercise and distilled water challenge in atopic subjects with asthma with dual asthmatic response to allergen inhalation, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 78: 1130-1139, 1986.
- FOX, B., Bull, T.B., Guz, A., Mast cells in the human alveolar wall: an electromicroscopic study, *J. Clin. Pathol.*, 34: 1333-1342, 1981.
- FRIEDMAN, M.M., Kaliner, M.A., Human mast cells and asthma, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 135: 1157-1164, 1987.
- FRIGAS, S.E., Gleich, G.J., The eosinophil and the pathophysiology of asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 77: 537-543, 1986.
- GALBO, H., *Hormonal and metabolic adaptation to exercise*, Ed. Georg Thieme Verlag, 1983, pp.5.
- GERSON P.J., Mullally, D.I., Evans, R., National survey of prevalence of asthma among children in United States, 1977-80, *Pediatrics*, 81: 1-7, 1988.
- GILBERT, I.A., Fouke, J.M., McFadden, E.R., Heat and water flux in the intrathoracic airways and exercise induced asthma, *J. Appl. Physiol.*, 63: 1681-1691, 1987.

- GILBERT, I.A., Lenner, K.A., McFadden, E.R., Sympathoadrenal response to repetitive exercise in normal and asthmatic subjects, *J. Appl. Physiol.*, 64 (6): 2667-2674, 1988.
- GLEICH, G.J., The role of the eosinophils leucocyte in bronchial asthma, *Bull. Eur. Physiopatho. Respir.*, 22: 62-69, 1986.
- GODFREY,S., Controversies in the pathogenesis of exercise-induced asthma, *Eur. J. Respir. Dis.*, 68: 81-88, 1986.
- GODFREY,S., Exercise-induced asthma, *Allergy*, 38: 229-237, 1978.
- GRAVELYN, T.R., Pan, P.M., Eschenbacher, W.L., Mediator release in an isolated airway segment in subjects with asthma, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 137: 641-646, 1988.
- HAHN, A., Anderson, S.D., Morton, A.R., Black, J.L., Fitch, K.D., A reinterpretation of effect of temperature and water content of the inspired air in exercise- induced asthma, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 130: 575-579, 1984.
- HAHN, A., Nogrady, S.G., McA Tumilty, D., Lawrence, S.R., Morton, A.R., Histamine reactivity during the refractory period after exercise induced asthma, *Thorax*, 39: 919-923, 1984.
- HARGREAVE, F.E., Dolovich, J., Roberton, D.G., Kerigan, A.T., The late asthmatic responses, *Can. Med. Assoc. J.*, 110: 415-424, 1974.
- HARRIES, M.G., Burges, P.S., O'Brien, I., Cromwell, O., Peyps, J., Blood histamine levels after exercice testing, *Clinical Allergy*, 9: 437-441, 1979.
- HARTLEY, J.P.R., Charles, T.J., Monie, R.D.H., Seaton, A., Taylor, W.H., Westwood, A., Williams, J.D., Arterial plasma histamine after exercise in normal individuals and patients with exercise-induced asthma, *Clinical Science*, 61: 151-157, 1981.

HENOCQ, E., Vargaftig, B.B., Skin eosinophilia in atopic patients, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 81: 691-695, 1988.

HERXHEIMER, H., The late bronchial reaction in induced asthma, *Int. Arch. Allergy*, 3: 323-328, 1952.

HOHORST, H.J., L-(+)-Lactate. Determination with lactic dehydrogenase and DPN, *Methods of Enzymatic Analysis*, Bergmeyer, H.U. (Ed.) Academic Press, N.Y., 266-270, 1971.

HORN, C.R., Jones, R.M., Lee, D., Brennan, S.R., Late response in exercise-induced asthma, *Clinical Allergy*, 14: 307-309, 1984.

HOWART, P.H., Pao, G.J-K., Church, M.K., Holgate, S.T., Exercise and isocapnic hyperventilation-induced bronchoconstriction in asthma: Relevance of circulating basophils to measurements of plasma histamine, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 73: 391-399, 1984.

IIKURA, Y., Inui, H., Lee, T.H., Factors predisposing to exercise-induced late asthmatic responses, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 75: 285-289, 1985.

INGENITO, E.P., Pichurko, B.M., Lafleur, J., Drazen, J.M., Ingram R.H., Solway, J., Breathing pattern affects respiratory heat loss but not bronchoconstrictor response in asthma, *Lung*, 168: 23-34, 1990.

INGENITO, E.P., Solway, J., Lafleur, J., Dissociation of temperature-gradient and evaporative heat loss during cold gas hyperventilation in cold-induced asthma, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 138: 540-546, 1988.

ISHII, M., Iijima, H., Yamauchi, K., Bronchoalveolar lavage and histological characterization of late phase pulmonary response in guinea pigs, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 131: suppl A7, 1985.

ISHIZAKA, T., De Bernardo, R., Tomioka, H., Lichtenstein, L.M., Ishizaka, K., Identification of the basophil granulocytes as a site of allergic histamine release, *J Immunol.*, 108: 1000, 1972.

JONG, E.C., Mahmoud, A.A.F., Kleba nouff, S.J., Peroxydase-mediated toxicity to schistosomula of *Schistosoma mansoni*, *J. Immunol.*, 126: 468-473, 1981.

KIRBY, J.G., Hargreave, F.E., Gleich, G.J., O'Byrne, P.M., Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 136: 379-383, 1987.

KONNO, A., Terada, N., Okamoto, Y., et al, Efficiency and limitations of the upper airway mucosa as an air conditioner evaluated from the mechanisms of bronchoconstriction in asthmatic subjects, *Orl. J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.*, 47: 5-16, 1985.

KROEGEL, C., The role of eosinophils in asthma, *Lung*, suppl: 5-17, 1990.

LAM, S., Leriche, J.C., Kijek, K., Phillips, D., Effect of bronchial lavage volume on cellular and protein recovery, *Chest*, 88: 856-859, 1985.

LAMD, D., Lumsden, A., Intraepithelial mast cells in human airway epithelium: evidence for smoking-induced changes in their frequency, *Thorax*, 37: 334-342, 1982.

LARSON, K., Hjemdahl, P., Martinson, A., Sympathoadrenal reactivity in exercise-induced asthma, *Chest*, 82: 560-567, 1982.

LEE, T.H., Brown, M.J., Nagy, P., Exercise-induced release of histamine and neutrophil chemotactic factor in atopic asthmatics, *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 70: 73-81, 1982.

LEE, T.H., Nagakura, T., Papageorgiou, N., Likura, Y., Kay, A.B., Exercise-induced late asthmatic reactions with neutrophil chemotactic activity, *N. Engl. J. Med.*, 308: 1502-1505, 1983.

LEMANSKE, R.F., Henke, K.G., *Perpective in exercise, Science and Sport medecine*, Youth, Exercice and Sport, Benchowork Press inc., vol.2, 1989, p. 465-510.

LEMANSKE, R.F., Joad, J., Beta-2 receptor agonists in asthma: a comparison, *J. Asthma*, 27: 101-109, 1990.

MAHLER, D.A., Exercise-induced asthma, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 25: 554-561, 1993.

MALO, J-L., Martin, J., Boulet, L-P., L'asthme, maladie inflammatoire: conséquences diagnostiques et cliniques, *L'union médicale du Canada*, 120: 448-454, 1991.

MARIEB, E.N., *Anatomie et physiologie humaines*, Édition du renouveau pédagogique, Montréal, 1993, pp.730-734.

MATTOLI, S., Foresi, A., Corbo, G.M., Valente, S., Patalano, F., Ciappi, G., Increase in bronchial responsiveness to methacholine and late asthmatic response after inhalation of ultrasonically nebulized distilled water, *Chest*, 90: 726-732, 1986.

McARDLE, W., Katch, F.I., Katch, V.L., *Physiologie de l'exercice*, Ed. Edisem, 2^e édition, 1989, pp.215-220.

McFADDEN, E.R., Respiratory heat and water exchange: physiological and clinical implications, *J Appl. Physiol.*, 54: 331-336, 1983.

McFADDEN, E.R., Exercise performance in the asthmatic, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 129: s84-s87, 1984.

McFADDEN, E.R., Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon see comments, *Comment in Lancet*, 9: 335 (8702): 1419-1422, 1990.

McFADDEN, E.R., Denison, D.M., Waller, J.R., Asouffi, B., Peacock, A., Sopwith, T., Direct recordings of the temperatures in the rhetracheobronchial tree in normal man., *Journal of Clinical Investigation*, 69: 700-705, 1982.

McFADDEN, E.R., Ingram, R.M., Exercise-induced asthma. Observations on the initiating stimulus, *N. Engl. J. Med.*, 301: 763-770, 1979.

McFADDEN, E.R., Pichurko., B.N.M., Bowman, F.K., Ingenito, E., Burnes, S., Dowling, N., Solway, J., Thermal mapping of the airways in man, *Journal of Appl. Physiol.*, 58: 564-570, 1985.

McFADDEN, E.R., Exercise induced asthma. Assesment of current ethiologic concepts, *Chest*, 91: 151-157, 1987

METZER, J.W., Richerson, H.B., Wasserman, S.I., Generation and partial characterization of eosinophil chemotactic activity and neutrophil chemotactic activity during early and late-phase asthmatic response, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 78: 282-290, 1986.

METZER, J.W., Richerson, H.B., Worden, K., Monick, M.m Hunninghake, G.W., Bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic patients following allergen bronchoprovocation, *Chest*, 88: 856-859. 1986.

METZER, J.W., Nugent, K. Richerson, H.B., Moseley, P., Lakin, R., Zavala, D., Hunninghake, G.W., Methods for bronchoalveolar lavage in asthmatic patients following bronchoprovocation and local antigen challenge , *Chest*, 87: Suppl. 16-19 1985.

METZER, J.W., Zavala, D., Richerson, H.B., Moseley, P., Iwamota, P., Monick, M., Local allergen challenge and bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic lungs, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 135: 433-440, 1987.

MIALE, J.B., *Laboratory medicine hematology*, Ed. C.V. Mosby Compagny, 6° édition, 1982, pp. 667-674.

MITTELMARK, P.A., Wiswell, R.A., Drinkwater, B.L., *Exercise in pregnancy*, Ed. Williams & Wilkins, 2^o édition, 1991, pp. 302.

NAGY, L., Lee, T.H., Goetzl, E.J., Pickett, W.C., Kay, A.B., Complement receptor enhancement and chemotaxis of human neutrophils and eosinophils by leukotrienes and other lipoxygenase products, *Clin. Exp. Immunol.*, 47: 541-547, 1982.

NEIJENS, H.J., Raatgeep, H.C., Degenhart, H.J., Kerrebijn, K.F., The correlation between increased reactivity of the bronchi and of mediator releasing cells in asthma, *Clin. Allergy*, 10: 535, 1980.

O'BRYNE, P.M., Dolovich, J., Hargreave, F.E., Late Asthmatic responses, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 136:740-751, 1987.

OGAWA, H., Kunkel, S.L., Fantone, J.C., Ward, P.A., Digestion of the fifth component of complement by eosinophil lysosomal enzymes: production of eosinophil specific chemotactic activity, *Virchows Arch. (Cell Pathol.)*, 38: 149-157, 1981.

OLIVER, R.C., Glaudert, A.M., Thorne, K.J.I., Mechanisms of Fc-mediated interaction of eosinophils with immobilised immune complexes. Effects of inhibitors and activators of eosinophil function, *J. Cell Sci.*, 56: 337-356, 1982.

PASCAL, L.R., Grossam, M.J., Sloan, H.S., Correlation between thickness of skinfolds and body density in 88 soldiers, *Human biology*, 28: 165-176, 1956.

PRIDE, I.F., Hey, E.N., Soothill, J.F., Antigen provocation to the skin, nose and lung, in children with asthma; immediate and dual hypersensitivity reaction, *Exp. Immunol.*, 47: 587-594, 1982.

PODLESKI, W.K., Spontaneous allergy autotoxicity in bronchial asthma associated with food allergy, *Am. J. Med.*, 81: 437-442, 1986.

- READ, R.C., Yukawa, T., Kroegel, C., Chung, K.F., Rutman A., Wilson, R., Cole, P.J., Barnes, P.J., PAF-activated eosinophils damage guinea-pig airway epithelium in vitro, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 139: 481, 1989.
- REED, C.E., New approaches in asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 77: 537-543, 1986.
- ROBERT, B.F., Richerson H.B., Zavala, D.C., Hunninghake, G.W., Bronchoalveolar lavage in allergic asthmatics, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 135: 1204-1209, 1985.
- ROBERTSON, D.G., Kerigan, A.T., Hargreave, F.E., Dolovich, J., Late asthmatic response induced by ragweed pollen allergen, *J. Allergy Clin. Immunol.* 45: 244-254, 1974.
- SCHAUER, U., Daume, U., Müller, R., Riedel, F., Gemsa, D., Rieger, C.H.L., Relationship between LTC4 generation of hypodense eosinophils and bronchial hyperreactivity in asthmatic children, *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 92: 82-87, 1990.
- SEELBERG, B.N.J., Van Den Berg, C.H.A., Oosthoek, N.P., Verhoeff, L.G., Van Den Brink, W.T.J., Immediate and late asthmatic responses induced by exercise in patients with reversible airflow limitation, *Eur. Respir. J.*, 2: 402-408, 1989.
- SLOAN, A.W., Estimation of body fat in young men, *J. Appl. Physiol.*, 23: 311-315, 1967.
- SIGAL, C.E., Valone, F.H., Holtzman, M.J., Goetzl, E.J., Preferential human eosinophil chemotactic activity of the platelet activating factor (1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphatidylcholine), *J. Clin. Immunol.*, 7: 179-184, 1987.
- SMITH, S.B., Exercise-induced asthma. Diagnostic clues with recommendation for treatment, *Postgrad. Med.*, 77: 42-45, 1985.

- SOUHRADA, M. Souhrada, J.F., The direct effect of temperature on airway smooth muscle, *Respir. Physiol.*, 44: 311-321, 1981.
- STENTON, S.C., Court, E.N., Kingston, W.P., Goadby, P., Kelly, C.A., Duddridge, M., Ward, C., Hendrick, D.J., Walters, E.H., Platelet-activating factor in bronchoalveolar lavage fluid from asthmatic subjects, *Eur. Respir. J.*, 3: 408-413, 1990.
- STEVENS, F.A., A comparison of pulmonary and dermal sensitivity to inhaled substances, *J. Allergy*, 5: 285-288, 1934.
- STRAUSS, R.H., McFadden, E.R., Ingram, R.H., Deal, E.C., Jaegar, J.J., Stearns, D., Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma, *J. Clin. Invest.*, 61: 433-440, 1978.
- SZENTIVANYI, A., The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma, *J. Allergy*, 42: 203-232, 1968.
- TOGIAS, A.G., Proud, D., The osmolarity of nasal secretion increases when inflammatory mediator are released in response to inhalation of cold dry air, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 137: 625-629, 1985.
- TOMIOKA, M., Ida, S., Yuriko, S., Ishihara, T., Takishama, T., Mast cells in bronchoalveolar lumen of patients with bronchial asthma, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 129: 1000-1005, 1984.
- VARGA, E.M., Eber, E., Zach, M.S., Cold air challenge for measuring airway reactivity in children: lack of a late asthmatic reaction, *Lung*, 168: 267-272, 1990.
- VIRANT, F.S., Exercise-induced bronchospasm, epidemiology, pathophysiology and therapy., *Med. Sci. Sport Exerc.*, 24: 851-855, 1992.
- WARDLAW, A.J., Chung, K.F., Moqbel, R., MacDonald, A.J., Hartnell, A., McCussker, M., Collins, J., Barnes, P.J., Kay, B., Effects of inhaled

- PAF in humans on circulating and bronchoalveolar lavage fluid neutrophils, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141: 386-392, 1990.
- WARDLAW, A.J., Dunnette, S., Gleich, G.J., Collins, J.V., Kay, A.B., Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 137: 62-69, 1988.
- WARDLAW, A.J., Mogbel, R., Cromwell, O., Kay, A.B., Platelet activating factor: a potent chemotactic and chemokinetic factor for human eosinophils, *J. Clin. Invest.*, 78: 1701-1706, 1986.
- WARNER, J.O., Significance of late reactions after bronchial challenge with house dust mite., *Arch. Dis. Child.*, 51: 905, 1976.
- WARREN, J.B., Dalton, N., A comparaison of the bronchodilator and vassopressor effects of exercise levels of adrenaline in man, *Clin. Sci.*, 64: 475-491, 1983.
- WASSERMAN, S.I., Basic mechanisms in asthma, *Ann. Allergy*, 60: 477-482, 1988.
- YUKAWA, T. Dent, G., Kroegel, C., Evans, P., Barnes, P.J., Chung K.F., Inhibition of human and guinea pig eosinophil function in vitro by corticosteroids, *Thorax*, 44: 883, 1989.
- ZAWADSKI, D.K., Lenner, K.A., McFadden, E.R., Reexamination of the late asthmatic response to exercise, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 137: 837-841, 1988.
- ZEBALLOS, R.J., Shturman-Ellstein, R., McNally J.F., Hirsch J.E., Souhrada, J.F., The role of hyperventilation in exercise-induced bronchoconstriction, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 118: 877-889, 1978.

Annexe A



UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

**Consentement en connaissance de cause
à l'épreuve d'effort progressif**

**Laboratoire de physiologie
Département des sciences de l'activité physique**

Vous allez effectuer dans le cadre de l'étude Asthme et exercice, dont le but est de caractériser les mécanismes cellulaires responsables de l'apparition de la "crise d'asthme" induite par l'exercice, une série de trois épreuves d'effort successives à intervalle d'une semaine sur une bicyclette stationnaire, sous trois conditions climatiques différentes où la température et le pourcentage d'humidité varieront. Les conditions climatiques ont été choisi pour leur similitude à celles rencontrées dans la région de la Mauricie. Ces épreuves détermineront votre consommation maximale d'oxygène (VO_2 max) reflétant votre condition physique et ce, pour chaque condition climatique. La charge de travail sera faible au début et augmentera progressivement, à toutes les deux minutes, tout au long de l'épreuve. La durée du test dépendra de votre niveau de condition physique. Un professionnel de la santé (médecin ou infirmière) vous installera un cathéter dans une veine superficielle de l'avant-bras afin de prélever un échantillon sanguin à différentes étapes de l'épreuve. Au total, il vous sera prélevé environ 45 ml ou 1/4 tasse de sang. Ce volume correspond à 10% de ce que l'on prélève normalement lors d'une collecte de sang de la Croix-Rouge. Vous pourrez arrêter vous-même le test dans le cas où vous éprouveriez des signes d'une fatigue ou d'une difficulté à respirer. Nous ne voulons pas que vous fournissiez des efforts trop intenses que vous auriez du mal à supporter.

Cette épreuve provoquera une fatigue temporaire, toutefois, vous ne risquez absolument rien. Les

complications reliées aux épreuves d'effort, s'avèrent très rares. En effet, l'épreuve est contrôlée dès le début et pendant toute sa durée grâce à un personnel compétent et entraîné à répondre à toute situation d'urgence, réduisant ainsi au minimum les risques d'incidents. Parmi les incidents possibles, notons: augmentation anormale de la pression artérielle, rythme cardiaque désordonné et très rarement une perte de conscience.

La confidentialité sera préservée en tout temps et lorsque les données seront publiées vous ne serez mentionné que par un code numérique.

J'ai bien lu et compris les explications précédentes relatives au but et à la procédure de ce test et j'accepte d'y participer. Par ailleurs, il est entendu que je peux, à tout moment, retirer mon consentement.

Signature du sujet

_____ / _____ / 1993 _____
date témoin

Signature du sujet

_____ / _____ / 1993 _____
date témoin

Signature du sujet

_____ / _____ / 1993 _____
date témoin

Annexe B

Tableau 5

Quotients F des analyses de variance pour certaines variables cardiorespiratoires, le temps et la charge maximale à l'effort, selon un plan A x B¹.

	F _A (1,12)	F _B (2,24)	F _{A x B} (2,24)
Temps (min)	3,28	2,39	<1
Charge max. (watts)	1,07	<1	<1
Fr max (respir.·min ⁻¹)	<1	2,00	<1
Fc max (batt.·min ⁻¹)	1,33	2,63	2,26
Ve max (L·min ⁻¹)	2,72	<1	<1
̄V̄O ₂ max (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	<1	1,23	<1
̄V̄O ₂ max (L·min ⁻¹)	4,55	2,75	<1
VC au seuil ventilatoire (L)	<1	<1	<1
METS max	<1	1,11	<1
Seuil ventilatoire (L· min ⁻¹)	<1	<1	1,06
SASAL (mmol·ml ⁻¹)	<1	<1	<1

¹ Le plan inclut 2 groupes (A) et trois conditions climatiques (B). Les degrés de liberté des quotients F sont illustrés entre parenthèses.

Annexe C

Tableau 6

Quotients F des analyses de variance de variables métaboliques et respiratoire selon un plan A x Br x Cr¹.

	F _A	F _B	F _C	F _{AxB}	F _{AxC}	F _{BxC}	F _{AxBxC}
Lactate	<1	<1	234.85 **	<1	1.05	1.59	1.62
Histamine	407.84	8.79 **	178.80 **	3.85 **	154.55 **	3.44 **	2.64 **
VEF ₁	476.81	98.44 **	200.58 **	100.24 **	144.27 **	20.66 **	19.85 **

** = p<0,01

¹ Le plan inclut 2 groupes (A), trois conditions climatiques (B) et les temps de prélèvements sanguins (C).

Annexe D

Tableau 7

Quotients F des analyses de variance des hémogrammes selon un plan A x Br x Cr¹.

	F _{A(1,12)}	F _{B(2,24)}	F _{C(4,48)}	F _{AxB(2,24)}	F _{AxC(4,48)}	F _{BxC(8,96)}	F _{AxBxC(8,96)}
Basophiles	<1	<1	20.60 **	1.66	<1	<1	2.22
Éosinophiles	<1	<1	16.35 **	<1	1.95	2.16 *	<1
Lymphocytes	<1	1.23	134.14 **	1.78	1.07	<1	<1
Monocytes	<1	<1	42.27 **	<1	1.01	<1	<1
Neutrophiles	<1	<1	50.01 **	<1	1.98	<1	<1
Plaquettes	<1	3.55	29.19 **	<1	<1	<1	<1
Hémoconcentration	<1	<1	190.05 **	<1	2.33	<1	1.01

** = p< 0,01

¹ Le plan inclut 2 groupes (A), trois conditions climatiques (B) et les temps de prélèvements sanguins (C).
Les degrés de liberté des quotients F sont illustrés entre parenthèses.