

Y a-t-il une place pour l'exploration à l'exercice chez l'asthmatique ?

Are there benefits in cardiopulmonary exercise testing for asthmatic patients?

A. Gicquello^a, S. Fry^a, R. Nevière^b, B. Wallaert^{a,*}

^a Centre de compétence des maladies pulmonaires rares, université de Lille 2, clinique des maladies respiratoires, hôpital Calmette, CHRU, boulevard Leclercq, 59037 Lille, France

^b Service d'explorations fonctionnelles respiratoires, hôpital Calmette, CHRU, 59037 Lille, France

Disponible sur Internet le 7 mars 2013

Résumé

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique qui s'exprime par des situations cliniques variées allant de l'asthme intermittent à l'asthme persistant sévère avec des degrés divers de contrôle de la maladie. Malgré le développement des thérapeutiques, une partie des patients asthmatiques, quel que soit leur sévérité, présentent une dyspnée d'effort inexpliquée. L'épreuve fonctionnelle à l'exercice (EFX) peut permettre de mieux appréhender les mécanismes de cette dyspnée et de faire la différence entre la part liée au syndrome obstructif et la part liée à des facteurs aggravants. Nous avons effectué une étude préliminaire chez 64 patients répartis en deux groupes, présentant soit un asthme persistant léger à modéré soit un asthme persistant sévère. Bien que le VEMS des asthmatiques sévères soit plus bas, il n'y avait aucune différence d'aptitude aérobie entre les deux groupes. En revanche, il existait une réponse ventilatoire différente entre les deux groupes avec l'apparition d'une hypoventilation alvéolaire relative chez les asthmatiques sévères et une tachypnée plus marquée chez les asthmatiques légers à modérés. Dans ce dernier groupe, on observait également un déconditionnement plus fréquent. Dans plus de la moitié des cas, le facteur limitant n'était pas lié à l'obstruction bronchique mais à une hyperventilation inappropriée, un déconditionnement, une dysfonction des cordes vocales, une cardiopathie ou une hypertension pulmonaire, justifiant d'adapter la prise en charge sans majorer le traitement anti-asthmatique. L'EFX a donc toute sa place dans l'exploration de la dyspnée des patients asthmatiques. Elle permet de guider les thérapeutiques en donnant la possibilité de diminuer les traitements antiasthmatiques s'il existe un facteur aggravant associé et en proposant une réhabilitation respiratoire chez les patients les plus susceptibles d'en bénéficier.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme ; Exercice ; Aptitude aérobie ; Épreuve fonctionnelle à l'exercice ; Dyspnée

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disease that is expressed in various clinical situations ranging from intermittent asthma to severe persistent asthma, with varying degrees of disease control. In spite of the development of new therapies, some asthmatic patients present with unexplained exertional dyspnea, regardless of the severity of their condition. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) can help us understand better the mechanisms responsible for dyspnea and indicate the difference between the part related to obstructive factors and the part related to certain contributing factors. We conducted a preliminary study on 64 patients divided into two groups, one with mild-to-moderate persistent asthma and the other with severe persistent asthma. While the FEV1 was lower in the severely asthmatic patients, there was no difference in aerobic capacity between the two groups. However, the ventilatory response was different between the groups, with the appearance of relative hypoventilation in the severe asthmatics and greater tachypnea in those with mild-to-moderate asthma; in the latter group, there was also more frequent muscular de-conditioning. In more than half the cases, the limiting factor was not related to bronchial obstruction but to inappropriate hyperventilation, de-conditioning, vocal cord dysfunction, and/or cardiac or pulmonary hypertension, justifying the inclusion of CPET in patient evaluation. It offers the possibility of reducing asthma drug therapy if there are contributing factors and by providing respiratory rehabilitation for patients most likely to benefit from it.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Asthma; Dyspnea; Contributing factors; Cardiopulmonary exercise testing; Aerobic capacity

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : benoit.wallaert@chru-lille.fr (B. Wallaert).

1. Introduction

L'asthme est une maladie chronique en augmentation constante dont la prévalence en France est actuellement de 10 % chez les enfants de plus de dix ans et de 6 à 7 % chez l'adulte [1]. Les symptômes évocateurs sont des épisodes récidivants de sifflements, de dyspnée, de toux survenant préférentiellement au cours de la nuit et au petit matin. Ces symptômes sont habituellement associés à un trouble ventilatoire obstructif d'intensité variable, qui est au moins partiellement réversible spontanément ou sous traitement. Parmi les patients asthmatiques adultes, environ 5 % présentent un asthme sévère, difficilement ou incomplètement contrôlé sous fortes doses de corticostéroïdes inhalés [2]. Malgré le traitement, une partie des patients asthmatiques restent dyspnéiques et il est souvent difficile pour les patients asthmatiques de déterminer si leur dyspnée est liée à un mauvais contrôle de la maladie ou à des facteurs aggravants. Cette difficulté dans la perception des symptômes est un des facteurs influençant l'évaluation du contrôle de l'asthme et le recours aux soins [3].

2. Dyspnée et asthme

Chez les asthmatiques dont la maladie est bien contrôlée, il persiste parfois une dyspnée à l'exercice. Celle-ci peut être le résultat d'un ou de plusieurs facteurs comme le bronchospasme induit par l'effort, une anxiété vis-à-vis de l'exercice, un déconditionnement, une dysfonction des cordes vocales, un syndrome d'hyperventilation ou cause cardiovasculaire.

L'épreuve fonctionnelle à l'exercice incrémental (EFX) permet d'évaluer, au cours d'un exercice progressif, les réponses ventilatoires, cardio-circulatoires, et métaboliques. En effet, lors de l'effort, ces réponses fonctionnelles sont interdépendantes et l'analyse intégrée de ces variations permet de mieux décrire les déficiences liées à la pathologie. Elle peut

également mettre en évidence des causes extrapulmonaires d'origine cardiaque ou musculaire. C'est une méthode adaptée à tous les patients asthmatiques, même les plus sévères [4]. Elle guide la prise en charge thérapeutique ultérieure des patients. Elle peut permettre de réévaluer le traitement par corticostéroïdes en fonction des anomalies observées et si nécessaire de proposer aux patients une réhabilitation respiratoire. Celle-ci présente un intérêt certain chez les asthmatiques ayant un déconditionnement mais également chez ceux souffrant d'une limitation ventilatoire. Le but de la réhabilitation étant d'améliorer le contrôle de l'asthme [5].

Lors de l'effort, la dyspnée ressentie par les patients asthmatiques peut être liée à plusieurs mécanismes. L'exercice peut entraîner l'apparition d'un bronchospasme à l'effort [6] ou une hyperinflation dynamique qui correspond à une diminution de la capacité inspiratoire par augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle. Dans l'asthme, ces deux phénomènes sont des causes distinctes de dyspnée [7].

Tous les asthmatiques ne déclenchent pas de bronchospasme lors de l'exercice. L'EFX incrémentale n'est pas le meilleur test pour identifier un asthme d'effort (pour mettre en évidence un bronchospasme d'effort, il faut idéalement réaliser un effort avec un débit ventilatoire élevé (15 à 22 fois le volume expiratoire maximal seconde [VEMS] prédit), en respirant un air contenant moins de 10 mg/L d'eau, (20–25 °C et < 50 % d'hygrométrie). Même chez les patients stables, l'hyperinflation dynamique peut être une cause de limitation à l'exercice [8]. Elle est recherchée lors de l'EFX par la réalisation d'une courbe débit volume en fin d'exercice.

L'épreuve d'effort permet également de démasquer un syndrome d'hyperventilation inappropriée à l'exercice ou une dysfonction des cordes vocales. Le syndrome d'hyperventilation n'est pas observé fréquemment dans l'asthme mais il doit être évoqué lorsque les patients présentent un asthme incontrôlé, des exacerbations fréquentes et sévères ou lors qu'il existe un profil psychologique particulier [9]. Les patients

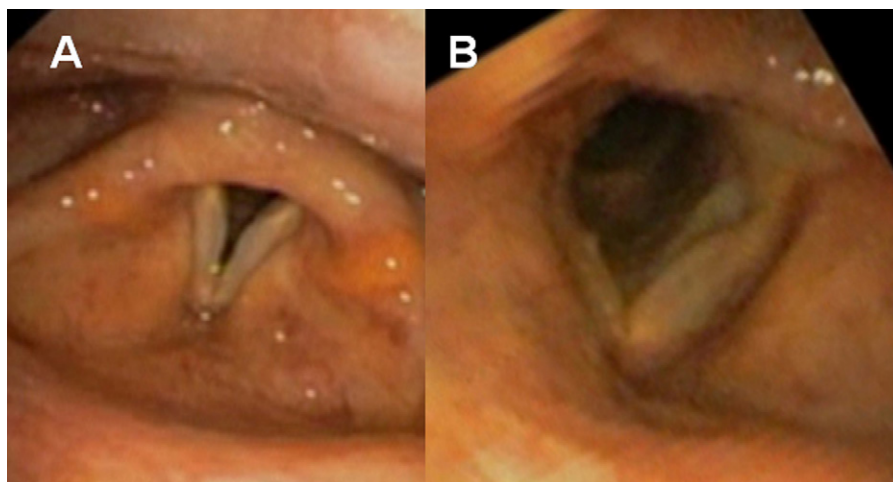


Fig. 1. Mise en évidence d'une dysfonction des cordes vocales à l'exercice par nasofibroscopie sus-glottique. Patiente de 60 ans présentant un asthme modéré contrôlé (volume expiratoire maximal seconde [VEMS] : 2,28, 109 %) par la prise de Sérétide[®], gênée par une dyspnée d'effort. L'épreuve fonctionnelle à l'exercice (EFX) met en évidence une limitation de l'aptitude aérobie et un mode ventilatoire anormal caractérisé par une augmentation trop importante de la fréquence respiratoire (76/min) par rapport volume courant dont l'augmentation est minimale ($V_t = 24$ % de la capacité vitale forcée [CVF]). La figure A montre la dysfonction des cordes vocales en adduction lors de l'exercice ; la figure B montre l'aspect normal des cordes vocales à l'exercice chez un sujet sain de même âge.

ont alors une hyperventilation inappropriée à l'effort qui occasionne la dyspnée. À l'EFX, cela se traduit par une augmentation disproportionnée de la ventilation [10]. La dysfonction des cordes vocales est caractérisée par une adduction intermittente paradoxale des cordes vocales, principalement durant l'inspiration, responsable d'une obstruction haute et de la dyspnée. Elle est régulièrement associée à l'asthme et peut être une cause de mauvais contrôle de la maladie [11]. Le diagnostic de référence est la nasofibroscopie (Fig. 1). Cependant, la modification du mode ventilatoire au cours de l'EFX doit faire évoquer ce diagnostic. Du fait de l'obstruction engendrée, le volume courant ne va plus pouvoir augmenter et l'augmentation de la ventilation ne va se faire que par une augmentation de la fréquence respiratoire. Ce dysfonctionnement des cordes vocales doit être recherché afin de ne pas majorer inutilement la thérapeutique anti-asthmatique.

Une des pathologies actuellement en augmentation est l'obésité. Celle-ci est évidemment un facteur aggravant l'asthme de part les contraintes qu'elle exerce sur la mécanique ventilatoire mais l'obésité est aussi un facteur de risque indépendant d'asthme [12]. Les patients obèses asthmatiques présenteraient un phénotype particulier avec un asthme intrinsèque et à prédominance neutrophile [13]. De plus, l'asthme est généralement plus sévère, répondant moins bien aux corticoïdes inhalés et nécessitant de ce fait un recours plus fréquent à des cures de corticoïdes systémiques [14].

Enfin, le déconditionnement est une cause fréquente de limitation à l'exercice. Ce n'est pas une spécificité propre au patient asthmatique. Lors de l'EFX, l'évolution de certaines variables physiologiques observées peuvent orienter vers ce diagnostic. On peut alors proposer un ré-entraînement à l'effort soit dans le cadre d'une réhabilitation soit par le patient lui-même.

3. Exploration fonctionnelle à l'exercice et asthme

À ce jour, seules trois études ont analysé l'aptitude aérobie et le comportement à l'exercice de patients asthmatiques et montré [4,15,16] qu'elle était réalisable sans risque chez les asthmatiques sévères. La première étude portait sur l'évolution de la dyspnée et des paramètres d'effort chez dix patients traités par omalizumab. Lorsque la dyspnée des patients s'améliorait, les auteurs observaient en parallèle une amélioration du VEMS et de la consommation d'oxygène (O_2). Il existait chez tous les patients une hyperinflation dynamique à l'exercice, expliquant la dyspnée. Cette hyperinflation dynamique diminuait au cours du traitement par omalizumab et semblait être corrélée à la diminution des symptômes. L'étude de McNicholl et al. évaluait les mécanismes responsables de la dyspnée persistante chez 39 patients présentant un asthme difficile [15]. Les facteurs les plus fréquents étaient l'hyperventilation inappropriée ($n = 14$), le bronchospasme à l'exercice ($n = 8$), la limitation ventilatoire (réserve ventilatoire $< 20\%$, $n = 7$), le déconditionnement ($n = 2$) et l'insuffisance coronarienne dans un cas. L'EFX permettait aux auteurs de réévaluer le traitement de fond en particulier la corticothérapie et de proposer un

traitement adapté en fonction de l'étiologie. Enfin, Moraes et al. ne retrouvaient aucune différence dans l'aptitude aérobie de 33 enfants et adolescents et un groupe témoin [16].

Nous rapportons ici les résultats préliminaires d'une étude rétrospective effectuée à partir des dossiers de patients ayant bénéficié d'une épreuve fonctionnelle respiratoire à la clinique des maladies respiratoires de l'hôpital Calmette du CHRU de Lille. Tous les patients inclus dans l'étude présentent un diagnostic d'asthme mis en évidence par un trouble ventilatoire obstructif réversible (gain de 12% et de 200 mL du VEMS) ou par un test à la méthacholine positif. Les 64 patients inclus ont ensuite été classés en deux groupes en fonction de la sévérité de leur asthme [17] : un groupe d'asthmatiques sévères et un groupe d'asthmatiques légers à modérés. La période d'inclusion se situe entre mai 2007 et novembre 2012. Tous les patients ont effectué une exploration fonctionnelle respiratoire complète incluant la mesure des volumes pulmonaires statiques (VEMS, capacité vitale fonctionnelle [CVF], capacité pulmonaire totale [CPT], volume résiduel [VR]) en pléthysmographie et la mesure du transfert du monoxyde de carbone (TLCO) en apnée (Jaeger-Masterlab[®], Stuttgart, Allemagne) réalisée selon les recommandations européennes [18–20]. La plupart ont également bénéficié d'une mesure de réversibilité après administration de 400 microgrammes de salbutamol.

Une EFX incrémentale a été réalisée pour chaque patient selon les recommandations de la société de pneumologie de langue française [21]. Elle était pratiquée sur bicyclette (cycloergomètre de marque Ergoline 800[®] Sensormedics, Yorba Linda, États-Unis) avec monitoring continu des volumes expirés à la bouche (ventilation minute [V_E]) par pneumotachographe, et analyse des gaz expirés (O_2 [VO_2] et dioxyde de carbone [VCO_2]) (Medisoft I CDS[®] et Medical Graphics, Breeze[®]), de la saturation artérielle en O_2 et de l'électrocardiogramme (ECG) 12 dérivation. Une mesure des gaz du sang artériel et de la lactatémie était effectuée au repos et au pic de l'exercice par un analyseur de gaz du sang (ABL 520 Radiometer[®], Copenhagen, Danemark). L'EFX était triangulaire avec une période d'échauffement à 20 watts de trois minutes suivie d'un exercice incrémental réalisé selon un protocole en rampe de 10 watts.min^{-1} , poursuivi jusqu'à épuisement comme décrit dans un précédent article [21]. Les valeurs de références pour les paramètres maximaux de l'EFX sont issues des recommandations de l'American Thoracic Society [22]. La maximalité était jugée sur des critères physiologiques et cliniques définis précédemment [23].

Les caractéristiques générales de notre population en termes d'âge, de genre, d'indice de masse corporelle (IMC) et d'épreuves fonctionnelles de repos sont reportées dans le Tableau 1. Les 64 patients étaient répartis en deux groupes (asthme léger à modéré et asthme sévère) similaires sur le plan des caractéristiques générales. Il n'y avait pas de différence en termes d'IMC ni d'âge entre le groupe asthme sévère et le groupe léger à modéré. Le VEMS, la CVF et le rapport de Tiffeneau étaient significativement plus altérés dans le groupe asthme sévère. Il n'y avait pas de différence de DLCO entre les deux groupes.

Tableau 1

Caractéristiques générales et fonctionnelles respiratoires de la population étudiée ($n = 64$).

Variable	Asthme sévère ($n = 26$)	Asthme léger à modéré ($n = 38$)	p
Âge	$58 \pm 1,9$	$51 \pm 2,5$	$p = 0,06$
Genre (H/F)	0,42	0,34	NS
IMC (kg/m^2)	$28,7 \pm 1$	$26,9 \pm 0,8$	NS
Tabac actif ou sevré	27 %	34 %	NS
VEMS (%)	$62,9 \pm 4,4$	$76,5 \pm 3,2$	$p = 0,01$
CVF (%)	$83,2 \pm 3,7$	$92,4 \pm 2,9$	$p = 0,04$
VEMS/CVF	61 ± 14	69 ± 11	$p = 0,02$
TLCO (%)	$78,7 \pm 4,2$	$84 \pm 2,5$	NS

IMC : indice de masse corporelle ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde ; CVF : capacité vitale fonctionnelle ; TLCO : mesure du transfert du monoxyde de carbone.

Les EFX étaient toutes interprétables. Il n'existait pas de différence de la pente $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{watt}$ entre les deux groupes. Les principaux résultats des EFX sont résumés dans le [Tableau 2](#). Les deux groupes étaient identiques au niveau de la capacité maximale aérobie. Il n'existait aucune différence significative entre les groupes sur le plan du VO_2 max ([Fig. 2](#)) ni de la charge au pic. Le niveau d'hyperventilation au seuil ventilatoire ($\text{VE}/\text{VO}_{2\text{sv}}$) était identique entre les deux groupes. Le groupe des asthmatiques modérés présentait une tachypnée plus marquée au pic ($p = 0,01$), sans différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la ventilation au pic (VEmax) ni le volume courant au pic. La limitation ventilatoire dont témoigne la réserve ventilatoire était identique entre les asthmes sévères et les asthmes légers à modérés ($p = 0,81$). Il

n'existait pas de différence dans la réponse cardio-circulatoire à l'effort entre les asthmatiques sévères et les asthmatiques modérés. Il existait une différence significative au niveau de l'hématose au pic de l'exercice. Le groupe asthme sévère présentait une hypoxémie plus marquée ($p = 0,004$) associée à une hypercapnie ($p = 0,01$), traduisant l'existence d'une hypoventilation alvéolaire relative au maximum de l'effort observée chez 12 des 26 patients sévères. Le gradient alvéolo-artériel en O_2 était identique entre les deux groupes. Pour un niveau de puissance identique, la lactatémie au pic de l'exercice était plus élevée dans le groupe asthme léger à modéré ($p = 0,0009$). Dans plus de la moitié des cas, l'EFX révélait que la dyspnée était liée à une cause indépendante de la maladie asthmatique.

Tableau 2

Résultats de l'exploration fonctionnelle à l'exercice de la population asthmatique étudiée ($n = 64$).

Variable	Asthme sévère ($n = 26$)	Asthme léger à modéré ($n = 38$)	p
VO_2 max (%)	$69 \pm 4,1$	$76,7 \pm 3,3$	NS
Charge maximale (%)	$67,4 \pm 5,9$	$77,8 \pm 4,1$	NS
$\text{VE}/\text{VO}_{2\text{sv}}$	$31,4 \pm 1,1$	$31,6 \pm 0,8$	NS
FR au pic	$32,3 \pm 1,1$	$36,9 \pm 1,3$	$p = 0,01$
Vt au pic (% CVF)	$51,5 \pm 12$	$51,6 \pm 11$	NS
Réserve ventilatoire (%)	$33,2 \pm 5,2$	$34,5 \pm 2,8$	NS
PaO_2 au pic (mmHg)	$85,9 \pm 2,9$	$96,1 \pm 1,9$	$p = 0,004$
PaCO_2 au pic (mmHg)	$39,3 \pm 1,3$	$35,5 \pm 0,8$	$p = 0,01$
Lactatémie au pic (mmol/L)	$4,7 \pm 1,9$	$6,5 \pm 1,8$	$p = 0,0009$

VO_2 : consommation d'oxygène ; VE/VO_2 : équivalent respiratoire en oxygène ; FR : fréquence respiratoire ; Vt : volume courant ; CVF : capacité vitale forcée.

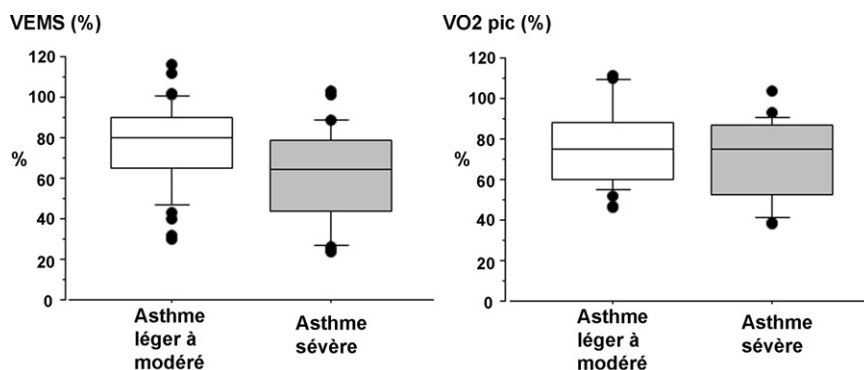


Fig. 2. Volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et consommation maximale en oxygène (VO_2 pic) chez les patients asthmatiques présentant un asthme léger à modéré ($n = 38$) ou sévère ($n = 26$). Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs théoriques.

4. Discussion

Notre étude est une étude préliminaire sur l'aide au diagnostic que peut apporter l'EFX dans la dyspnée chez les patients asthmatiques quelle que soit la sévérité de leur pathologie. Dans notre étude, nous avons comparé deux groupes de patients asthmatiques dyspnéiques, les asthmatiques légers à modérés et les asthmatiques sévères. Ces deux populations sont semblables même si la variable âge est proche de la significativité. Cela peut s'expliquer par le fait que les asthmes intrinsèques à début tardif sont souvent des asthmes sévères et difficiles à équilibrer ce qui tend à augmenter la moyenne d'âge du groupe asthme sévère. Il existait une altération plus marquée des volumes et des débits pulmonaires dans le groupe asthme sévère ce qui est en accord avec la gravité de la maladie asthmatique.

Nous n'avons mis en évidence aucune différence en termes d'aptitude aérobie ($VO_2\text{max}$, charge au pic) entre les asthmatiques sévères et les asthmatiques légers à modérés. Cela a également été retrouvé dans une étude comparant des enfants et adolescents asthmatiques modérés intermittents ou modérés persistants [16].

Notre étude montre que la dyspnée d'exercice des asthmatiques sévères ne peut pas être rattachée qu'à leur trouble ventilatoire obstructif et donc leur capacité ventilatoire car leur réserve ventilatoire est conservée. La sévérité de la pathologie n'entraîne que pour partie une limitation de l'aptitude aérobie. Pour conserver cette aptitude aérobie, le groupe de patients asthmatiques sévères développe une hypoventilation alvéolaire d'exercice. Celle-ci pourrait être due à une incapacité de ces patients à augmenter leur volume courant combiné à une augmentation insuffisante de leur fréquence respiratoire. À l'inverse, le groupe d'asthme léger à modéré présente une tachypnée à l'effort ce qui pourrait expliquer une part de la dyspnée chez ces patients. On remarque également dans ce groupe une élévation plus importante du taux de lactatémie compatible avec un probable déconditionnement plus marqué que chez les asthmatiques sévères. Dans ce cas, l'EFX permet de sélectionner les patients qui bénéficieraient le plus de la réhabilitation respiratoire [24].

5. Conclusion

Ces observations montrent que la dyspnée d'effort de l'asthmatique n'est pas nécessairement la conséquence de l'obstruction bronchique et d'une limitation ventilatoire. Il n'y a pas de corrélation entre la limitation à l'exercice et la sévérité de la pathologie asthmatique. Toutefois, afin d'éviter la limitation ventilatoire, les asthmatiques sévères développent une hypoventilation alvéolaire relative au pic de l'effort. D'autres mécanismes sont en cause : chez les asthmatiques légers à modérés, il existe une augmentation de la fréquence respiratoire justifiant de rechercher une hyperinflation dynamique, une dysfonction des cordes vocales ou un bronchospasme intra-exercice. Chez les asthmatiques les moins sévères, il existe vraisemblablement un déconditionnement plus marqué qui pourrait être pris en charge en réhabilitation respiratoire. L'EFX permet chez l'asthmatique présentant une dyspnée

d'effort inexploitable de proposer une prise en charge adaptée sans systématiquement augmenter la pression thérapeutique de fond de la maladie asthmatique.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Delmas MC, Fuhrman C. Asthma in France: a review of descriptive epidemiological data. *Rev Mal Respir* 2010;27:151–9.
- [2] Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Respir Eur J* 1998;12:1209–18.
- [3] Calfee CS, Katz PP, Yelin EH, et al. The influence of perceived control of asthma on health outcomes. *Chest* 2006;130:1312–8.
- [4] Schäper C, Gläser S, Felix SB, et al. Omalizumab treatment and exercise capacity in severe asthmatics – results from a pilot study. *Respir Med* 2011;105:3–7.
- [5] Dogra S, Kuk JL, Baker J, et al. Exercise is associated with improved asthma control in adults. *Eur Respir J* 2011;37:318–23.
- [6] Beck KC, Offord KP, Scanlon PD. Bronchoconstriction occurring during exercise in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:352–7.
- [7] Kosmas EN, Milic-Emili J, Polychronaki A, et al. Exercise-induced flow limitation, dynamic hyperinflation and exercise capacity in patients with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2004;24:378–84.
- [8] Laveneziana P, Lotti P, Coli C, et al. Mechanisms of dyspnoea and its language in patients with asthma. *Eur Respir J* 2006;27:742–7.
- [9] Agache I, Ciobanu C, Paul G, et al. Dysfunctional breathing phenotype in adults with asthma – incidence and risk factors. *Clin Transl Allergy* 2012;2:18.
- [10] Sauty A, Prosper M. The hyperventilation syndrome. *Rev Med Suisse* 2008;4:2500 [p. 2502–05].
- [11] Low K, Lau KK, Holmes P, et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:50–6.
- [12] Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA* 2010;303:235–41.
- [13] Scott HA, Gibson PG, Garg ML, et al. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J* 2011;38:594–602.
- [14] Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J Appl Physiol* 2010;108:729–34.
- [15] McNicholl DM, Megarry J, McGarvey LP, et al. The utility of cardiopulmonary exercise testing in difficult asthma. *Chest* 2011;139:1117–23.
- [16] Moraes EZC de, Trevisan ME, Baldisserotto S de S, et al. Children and adolescents with mild intermittent or mild persistent asthma: aerobic capacity between attacks. *J Bras Pneumol* 2012;38:438–44.
- [17] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143–78.
- [18] Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511–22.
- [19] Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720–35.
- [20] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–68.
- [21] Wallaert B, Talleu C, Wemeau-Stervinou L, et al. Reduction of maximal oxygen uptake in sarcoidosis: relationship with disease severity. *Respiration* 2011;82:501–8.
- [22] ATS/ACCP. Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211–77.
- [23] Aguilaniu B, Flore P, Maitre J, et al. Usage diagnostique de la consommation d'oxygène et des échanges gazeux au cours de l'épreuve d'exercice. *Rev Mal Respir* 1998;15:575–87.
- [24] Karila C. Exercise test for asthmatic children. For whom? What indications? *Arch Pediatr* 2007;14:1045–9.