

**MEMOIRE DIU LARYNGO-PHONIAITRIE
2019-2020**

**EXERCISE INDUCED LARYNGEAL
OBSTRUCTION**

MATTHIAS CLAIRE (INTERNE ORL ET CCF)



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS

1. INTRODUCTION

Les ILO (Inducible Laryngeal Obstruction) désignent un groupe de pathologies ayant en commun une obstruction laryngée inappropriée induite par un facteur intrinsèque ou extrinsèque. Sous cette dénomination sont regroupés plusieurs mécanismes déclenchant une adduction inspiratoire des cordes vocales et conduisant au même tableau clinique (stridor, dyspnée...).

Initialement observé par Mackenzie en 1869, ce phénomène souvent décrit par la suite a longtemps été pensé comme étant d'origine psychogène exclusive. Au cours du temps, cette pathologie a donc revêtu de nombreux noms : stridor de Munchausen (1), stridor laryngé fonctionnel (2) syndrome du larynx irritable (3), asthme factice, stridor psychogénique ou encore laryngospasme épisodique.

Longtemps sous-diagnostiqué et étiqueté à tort comme étant de l'asthme, la prévalence de l'EILO a augmenté avec le développement des techniques diagnostiques et fait maintenant partie des diagnostics différentiels de l'asthme d'effort dans le cadre de la dyspnée d'effort chez le sujet jeune.

C'est à partir des années 80 que le diagnostic d'EILO a commencé à être isolé notamment à travers les travaux de Christopher et al (4) et Lakin et al (5).

Au cours des années 90, plusieurs études ont visualisé ces mouvements paradoxaux laryngés à l'exercice et permis de clairement définir l'EILO comme une entité à part, différente de l'asthme.

Par la suite, de nouvelles techniques diagnostiques ont permis de mieux caractériser cette pathologie et notamment la « continuous laryngoscopy during exercise (CLE) » introduite en 2006 par Heimdal et al (6). Ainsi il a

été mis en évidence les formes supra-glottiques d'EILO ce qui a ouvert de nouvelles perspectives de traitement à la fois orthophoniques et chirurgicales.

Le terme ILO a remplacé depuis 2013 plusieurs autres dénominations préexistantes : dysfonction des cordes vocales (Vocal Cord Dysfunction – VCD), adduction paradoxale des cordes vocales (Paradoxical Vocal Fold Motion – PVFM).

Cette nouvelle définition a été proposée par les sociétés savantes afin d'élargir le diagnostic à toutes les formes supra-glottiques de mouvements paradoxaux qui n'étaient pas incluses dans l'ancienne terminologie.

2. ETIOLOGIES

De nombreux facteurs ont été mis en cause dans le déclenchement de ces mouvements paradoxaux d'adduction au cours des années : stress, RGO, exercice physique, etc...

Une revue de littérature visant à classer les différents types de VCD (7) a mis en évidence plusieurs types de triggers qui sont classées en 3 groupes :

- Irritatifs : solvants chimiques, RGO, stimulus olfactif, rhinorrhée postérieure, sinusite
- Psychogènes : anxiété chronique, stress, trouble somatoforme, épisode dépressif majeur
- Physiques : exercice physique

Dans le cadre de l'EILO, le facteur déclenchant est donc l'exercice physique mais il pourrait s'y associer d'autres facteurs notamment psychogènes.

En effet, une augmentation de la prévalence de troubles psychiatriques (notamment anxieux) a été constaté chez les patients présentant des mouvements paradoxaux laryngés (8, 9)

3. EPIDEMIOLOGIE

Les données sur la prévalence des ILO dans leur globalité manquent pour établir des résultats fiables. En ce qui concerne l'EILO, en revanche, plusieurs études épidémiologiques ont été publiées, évaluant la prévalence à la fois chez la population générale ainsi que chez les jeunes athlètes.

Dans la population générale, Christensen et al (10) ont trouvé une prévalence de l'EILO de 7,6% avec une prédominance féminine chez 556 sujets jeunes. Mais ce chiffre est probablement sous-estimé en raison du faible taux de participation des sujets initialement étudiés.

Johansson et al (11) ont, quant à eux, mis en évidence une prévalence de 5,7% chez 146 adolescents sans prédominance de genre.

En ce qui concerne le sous-groupe des athlètes, la prévalence est environ 5 à 7 fois plus élevée. Notamment, dans l'étude réalisée par Nielsen et al (12) qui concluait à un diagnostic d'EILO chez 35% des 88 jeunes athlètes étudiés.

Le diagnostic se fait en général à un âge jeune. Shay et al (13) ont retrouvé chez 112 patients une apparition des symptômes à 13.8 ans en moyenne avec un diagnostic fait à 15.4 ans.

La prédominance féminine de l'EILO a été observée dans plusieurs études mais avec des résultats variables allant de 59% (14) à 81,3% (13) de patients féminins

Au total, le patient « type » du diagnostic d'EILO serait plutôt une femme, jeune, sportive souvent a un haut niveau et souvent étiquetée asthme d'effort auparavant.

4. PHYSIOPATHOLOGIE

Alors que l'EILO est très bien décrit dans la littérature, sa physiopathologie n'est pas encore connue. De nombreuses hypothèses ont donc été faites afin d'expliquer ces mouvements paradoxaux.

Ainsi plusieurs mécanismes sont suspectés d'être en cause et sont probablement associés dans la genèse de cette adduction inspiratoire.

a. Physiologie laryngée pendant l'effort

Le larynx joue plusieurs rôles chez l'homme : phonation, respiration et protection des voies aériennes. Pendant l'exercice physique, son rôle premier est de faciliter la ventilation en augmentant la perméabilité des voies aériennes tout en réduisant la résistance au passage de l'air.

Au niveau supra-glottique, cela se manifeste par une bascule antérieure de l'épiglotte, une mise en tension des replis ary-épiglottiques et une rotation des aryténoïdes.

Au niveau glottique, ce sont les muscles crico-aryténoïdiens postérieurs qui sont en charge de l'abduction des cordes vocales en association avec une relaxation des muscles adducteurs.

Ces mouvements combinés permettent donc une augmentation des capacités ventilatoires en maximisant l'ouverture laryngée notamment en postérieur.

Pour autant, certains auteurs ont mis en évidence, chez des sujets normaux, un léger mouvement d'adduction à l'inspiration (15, 16, 17). Ce mouvement paradoxal pourrait donc être, dans certains cas, physiologique s'il reste limité dans le temps et modéré.

b. Hypothèses physiopathologiques

1. Mécanismes aéro-dynamiques

Le théorème de Bernoulli et l'effet Venturi montrent que, lors de l'écoulement d'un flux laminaire dans un tube, la pression négative augmente en même temps que la vitesse des particules.

Par conséquent le tube se collabera en fonction de la vitesse du flux, de sa turbulence et de la rigidité du tube.

Dans le cas du larynx, sa résistance à la dépression, causée par l'accélération du flux d'air à l'effort, est déterminée par les tissus de soutien que sont les muscles, ligaments et cartilages. Il a donc été pensé qu'une faiblesse de ces structures pourrait être en cause dans la genèse de l'EILO (18, 19).

2. Sensibilité laryngée

Le réflexe d'adduction laryngé est un réflexe physiologique nécessaire à la bonne protection des voies aériennes. Il peut être déclenché par des stimuli mécaniques ou chimiques (corps étranger, reflux pharyngo-laryngé, irritants respiratoires, infections) de la muqueuse supra-glottique ou du nerf laryngé supérieur.

Dans le cas de l'EILO, il est supposé que les patients présenteraient un réflexe de fermeture laryngé plus sensible et plus intense.

L'hyperventilation liée à l'exercice pourrait donc être considéré comme un facteur déclenchant. Mais les données sur le sujet restent encore rares et rien n'a été prouvé pour l'instant

3. Reflux pharyngo-laryngé

L'association entre RGO et EILO a été montrée dans plusieurs études (20, 21). Mais le lien causal entre les deux n'est pas aussi évident.

L'hypothèse serait que le reflux pharyngo-laryngé induit par le RGO mettrait le larynx dans un état d'hyperexcitabilité qui favoriserait le réflexe de fermeture. L'exercice physique induisant une augmentation du RGO (22), cela pourrait expliquer en partie le déclenchement des symptômes chez les patients atteints d'EILO.

Mais une étude, réalisée en 2017 par Hocevar-Boltezar et al (21), a montré une hyposensibilité laryngée chez 81,5% des 59 patients EILO testés. 2 pistes sont abordées par les auteurs afin d'expliquer ce résultat.

La première est que le seuil de réactivité est diminué mais, qu'une fois atteint, il déclencherait une réponse plus intense avec un laryngospasme. La deuxième est que, bien que la sensibilité aux stimuli mécaniques soit diminuée, celle aux stimuli chimiques serait augmentée. La relation inverse entre mecanosensibilité et chimiosensibilité a été prouvée (23) et ce serait donc l'acidité du reflux qui serait a l'origine du réflexe de fermeture

4. Autres

Les facteurs psychologiques et émotionnels sont souvent associés au diagnostic d'EILO. Mais le sens de la relation causale n'est pas totalement évident.

Les symptômes d'anxiété ou de stress présents chez les patients pourraient être un facteur déclenchant du fait de leur action sur le système nerveux autonome (24) et sur le rythme respiratoire.

Au contraire, certains pensent que les symptômes psychologiques seraient la résultante des symptômes physiques. L'anxiété serait liée au stress induit par la dyspnée et à l'anticipation des symptômes avant l'effort.

Les facteurs anatomiques peuvent être cités. Il est prouvé que l'ouverture laryngée est moins importante chez les filles post-pubères que chez les garçons (25) mais aussi chez les adolescents comparativement aux adultes.

Les facteurs environnementaux pourraient être aussi partiellement responsable des symptômes. En effet il a été montré que l'EILO prédominait chez les athlètes faisant un sport d'extérieur, un sport d'hiver ou de la nage (26). Des irritants tels que le chlore, l'air froid ou la pollution atmosphérique pourrait donc avoir un impact significatif.

La posture et le rythme respiratoire pourraient aussi entrer en jeu dans la physiopathologie de l'EILO et cela a motivé des réflexions sur les possibilités de traitement fonctionnel.

5. DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'EILO peut être fortement suspecté dès l'interrogatoire dans un contexte typique. Dans tout les cas, des examens complémentaires seront nécessaires, à la fois pour confirmer cette suspicion et pour éliminer les diagnostics différentiels.

a. Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire doit permettre de bien préciser les différents symptômes ressentis ou objectivés par le patient ainsi que leur évolution dans le temps.

Les symptômes les plus rapportés sont : dyspnée, stridor, oppression cervicale ou thoracique et anxiété. D'autres ont aussi été décrits mais sont plus inconstants : dysphonie, dysphagie, toux

Selon les cohortes étudiées, la fréquence des différents symptômes varie mais la dyspnée et le stridor inspiratoire restent les signes les plus sensibles.

Une revue de la littérature de 2017 (27) retrouve une dyspnée chez 96,5 à 100% des 270 patients étudiés et un stridor chez 43 à 68% des patients. En 2019, Campisi et al (28) observent un stridor chez 100% de leurs patients et une sensation d'oppression cervicale chez 50% d'entre eux. Sur une cohorte de 112 patients, Shay et al (13) ont, quant à eux, trouvé une dyspnée dans 93,8% des cas, un stridor dans 78,6% des cas et une oppression cervicale dans 48,2% des cas.

Par ailleurs, il est primordial de préciser les conditions d'apparition des symptômes et leur évolution dans le temps.

Au cours de l'effort physique, les signes d'EILO se manifestent au maximum de l'intensité de l'exercice et sont réversibles 1 à 5 minutes après l'arrêt de celui-ci. Après le retour à l'état normal, aucun symptôme ne persiste.

Le traitement par bronchodilatateurs est inefficace mais une large partie (jusqu'à 59,8%) des adolescents et jeunes adultes diagnostiqués d'une EILO ont été ou sont traités pour un asthme au moment du diagnostic (13)

L'examen clinique, quant à lui, n'apporte pas de données diagnostiques significatives puisque les symptômes se manifestent exclusivement à

l'exercice. Une anomalie de l'examen clinique au repos doit faire rechercher une autre cause anatomique ou fonctionnelle

b. Continuous Laryngoscopy during Exercise (CLE)

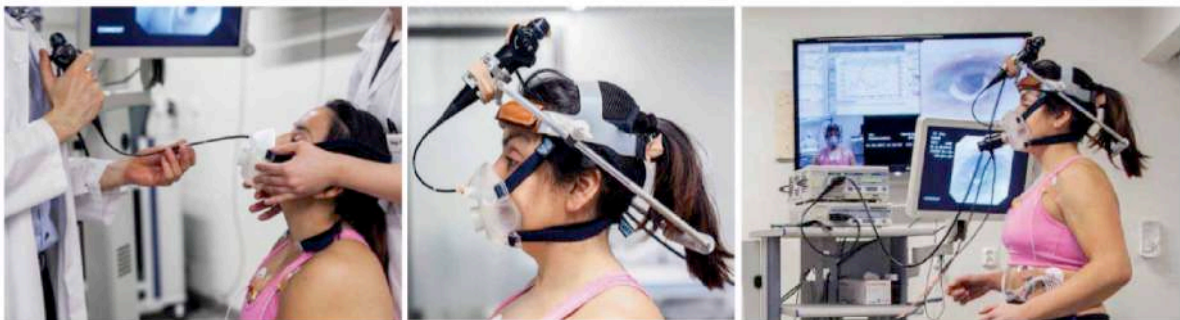
La laryngoscopie continue durant l'exercice (CLE) est l'examen de référence pour diagnostiquer l'EILO de manière formelle.

Initialement décrite par Heimdal (6), elle est maintenant retenue comme le « gold standard » par la European Respiratory Society et la European Laryngological Society.









Dans sa publication de 2006, Heimdal (6) a testé la faisabilité de cette technique endoscopique nouvelle chez 12 sujets sains et 4 sujets atteints. Il a ainsi montré la tolérance ainsi que l'apport diagnostique de cette méthode.

Par la suite, de multiples travaux ont appuyé la reproductibilité du test, sa sensibilité et sa spécificité (29, 17, 30).

Actuellement, la laryngoscopie continue est réalisée en association avec un enregistrement de l'ECG, de la fréquence respiratoire, des bruits respiratoires et des échanges gazeux (figure 1).



Cette visualisation en direct du larynx pendant l'exercice a permis de différencier les atteintes glottiques, supra-glottiques ou combinées. Il a été ainsi développé un score de gravité de l'atteinte (figure 2) en fonction des constatations laryngoscopiques (17)

	Glottic Grading of parameters A and C:		Supraglottic Grading of parameters B and D:	
Evaluation of the laryngoscopy video recording:#	Expected maximal abduction of the vocal cords (normal)		Expected maximal abduction of the aryepiglottic folds with no visible medial rotation (tops of cuneiform tubercles pointed vertical or slightly lateral)	
	0		0	
Glottic A B C D	Narrowing or adduction anteriorly of rima glottidis without visible motion of the arytenoid cartilage synchronised to inhalation		Visible medial rotation of the cranial edge of the aryepiglottic folds and tops of the cuneiform tubercles (synchronous to inhalation)	
	1		1	
Sum score: E=A+B+C+D	Inhalation synchronised adduction of vocal cords but no contact between cords		Further medial rotation of the cuneiform tubercles with exposure of the mucosa on the lateral side of the tubercles (synchronous to inhalation)	
	2		2	
Clustered sum score: I: E = 0,1,2 II: E = 3,4 III: E ≥5	Total closure of the glottic space synchronous to inhalation		Medial rotation until near horizontal position of the cuneiform tubercles and tops of the cuneiform tubercles moves towards the midline (synchronous to inhalation)	
	3		3	
Moderate effort scores	A	0 1 2 3	B	0 1 2 3
Maximal effort scores	C	0 1 2 3	D	0 1 2 3

Ce score a donc permis de mieux quantifier le degré de sévérité ainsi que la topographie des mouvements anormaux. Mais cette évaluation reste subjective et une grande variabilité inter et intra-individuelle a été montrée entre les examinateurs (31).

Cette observation a motivé la recherche de moyens d'évaluation plus objectifs. Christensen et al (32), par exemple, ont utilisé le logiciel EILOMEA afin de quantifier les atteintes d'EILO.

Malgré des bons résultats de sensibilité et spécificité, Norlander et al (33) ont montré que cette technique était aussi efficace que le CLE testing score mais moins pratique.

c. Autres examens complémentaires

En dehors de la CLE, peu d'examens présentent un intérêt diagnostique majeur et ils sont surtout utiles dans les cas où il faut éliminer un diagnostic différentiel.

La spirométrie est un examen très pratiqué dans le cadre du diagnostic de l'asthme.

Dans le cas de l'EILO, les courbes débit-volume sont normales au repos mais 50 à 65% des patients présentent un aplatissement de la courbe inspiratoire après exercice physique (34, 13).

Pour autant, ces données spirométriques ne sont pas corrélées aux observations laryngoscopiques (35). La variabilité et l'inconstance de cet examen ne permettent donc pas de l'utiliser comme un outil diagnostique fiable.

D'autres examens peuvent être envisagés (TDM cervico-thoracique, test à la métacholine) mais sont normaux dans l'EILO et servent surtout au diagnostic différentiel en cas de présentation atypique

Au total, le diagnostic d'EILO réside avant tout dans un interrogatoire bien mené permettant de préciser la symptomatologie associée à la CLE qui est actuellement le « gold standard » pour le diagnostic positif.

6. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Devant un tableau typique d'EILO, les diagnostics différentiels ne sont pas nombreux et le principal est l'asthme. Il est parfois difficile de distinguer

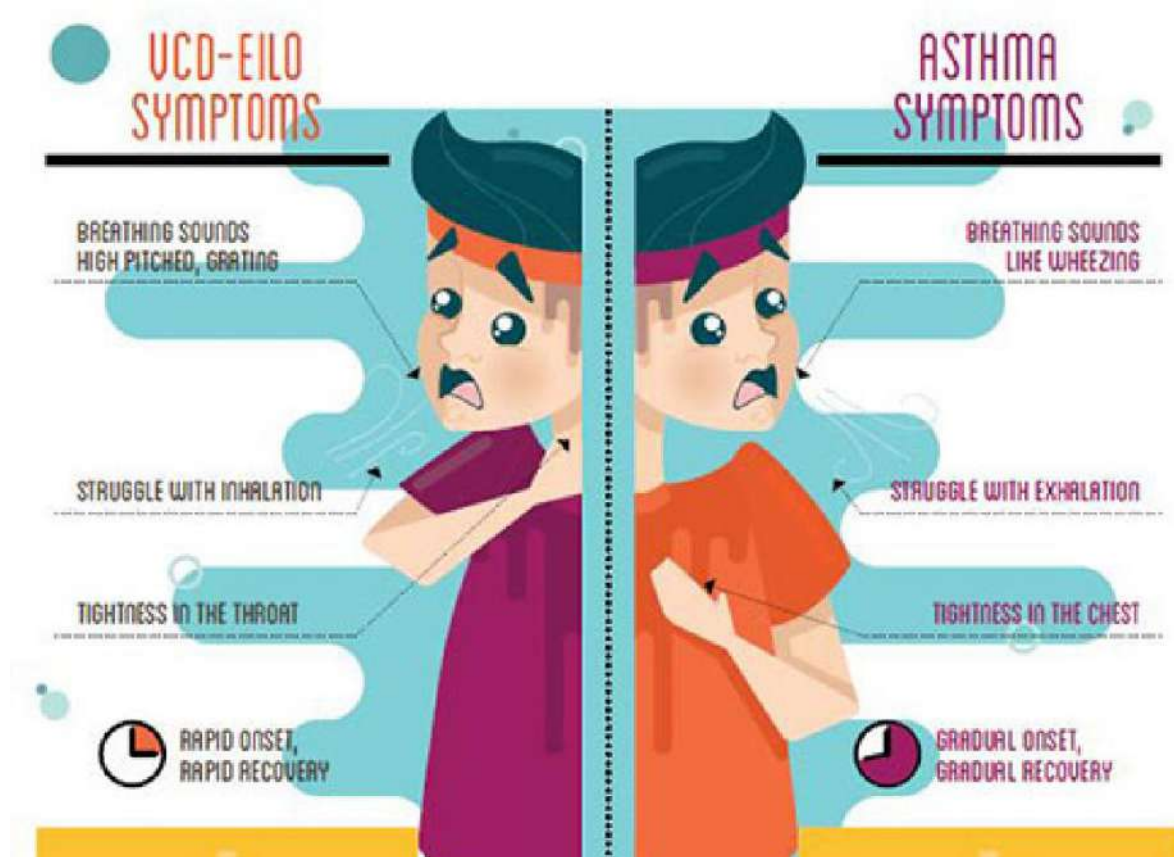
bronchoconstriction induite par l'effort et EILO même dans un cas évocateur.

La dyspnée d'effort chez le sujet jeune est en effet souvent diagnostiquée, par argument de fréquence, comme un asthme sans nécessairement d'explorations complémentaires. Mais les différences dans les symptômes et surtout dans les examens, permettent de redresser le diagnostic.

Au niveau clinique, un interrogatoire poussé permet de préciser les distinctions entre EILO et asthme :

- dyspnée inspiratoire VS expiratoire,
- début des symptômes au pic de l'effort VS 5- 20min après l'effort
- récupération rapide (1 à 5min) VS graduelle
- oppression cervicale VS thoracique
- inefficacité VS efficacité des traitements par B2-mimétiques

Ces principales différences cliniques sont résumées dans la figure 3



Au niveau paraclinique, la spirométrie est très utile car très évocatrice dans le cas de l'asthme montrant une atteinte expiratoire avec syndrome obstructif.

Elle permet aussi d'évaluer la réversibilité après administration de bronchodilatateurs, absente dans le cas de l'EILO.

Les patients adressés pour suspicion d'EILO ayant souvent été traités initialement comme un asthme, l'inefficacité des traitements B2-mimétiques (aiguë ou chronique) est un argument fort en faveur du diagnostic.

Pour autant, même si l'EILO et l'asthme sont clairement identifiés comme 2 entités séparées, l'association entre les deux est fréquente.

Abdelwahab et al (36) ont observé sur une cohorte de 120 patients, précédemment diagnostiqué asthme d'effort, que 38,3% présentaient une ILO associée.

Le lien causal entre l'une et l'autre pathologie n'est, par contre, pas évident. Certains auteurs (37) suggèrent que l'EILO serait une réponse adaptative à l'asthme afin de diminuer le collapsus expiratoire.

Mais aucune preuve n'a été faite dans un sens comme dans l'autre

Les autres diagnostics différentiels sont beaucoup plus rares et moins trompeurs : pathologies cardiaques, anomalies morphologiques laryngées, sténose trachéale, allergie

7. TRAITEMENT

Beaucoup de traitements différents ont été tentés dans la prise en charge de l'EILO. Leurs indications varient en fonction du type d'atteinte mais un traitement conservateur est le plus souvent indiqué en première intention. Les traitements chirurgicaux sont proposés en seconde intention, essentiellement dans les formes sus-glottiques.

a. Traitements conservateurs

De nombreuses modalités de traitement conservateur ont été décrites au cours des années mais leur efficacité n'est pas tout le temps bien évaluée.

L'orthophonie est une des formes de traitements les plus utilisés et se base principalement sur des techniques de modulation respiratoire à l'effort. Différentes applications de ce concept ont été décrites par des équipes variées. Elles reposent pour la plupart sur la modulation du flux inspiratoire (38) afin de limiter le volume et la vitesse de l'air inspiré et ainsi le collapsus laryngé.

Dans cette optique, beaucoup de techniques respiratoires ont vues le jour : thérapie de contrôle laryngé (39), respiration lèvres pincées (40), inspiration biphasique (41) relaxation des muscles oro-pharyngés (40).

Leur efficacité varie mais les résultats sont généralement bons avec une réponse subjective ou objective observée dans 66% (41) à 88% (39).

D'autres traitements conservateurs ont été évalués et présentent des résultats hétérogènes

Le ré-entraînement des muscles inspiratoires (IMT) vise à renforcer la structure musculaire du larynx afin d'éviter le collapsus pendant l'effort. Son efficacité est variable avec de bons résultats chez 79% des patients étudiés par Sandnes et al (42) mais une aggravation chez 7%.

Le biofeedback peut aussi être associé aux techniques rééducatives, et permettrait une amélioration supplémentaire (38).

La physiothérapie avec un travail postural pourrait aussi avoir un bénéfice (43) mais a été très peu étudiée

La psychothérapie, la réassurance et l'éducation thérapeutique sont utilisées en complément des techniques organiques afin de permettre un meilleur contrôle mais aussi un meilleur vécu des symptômes

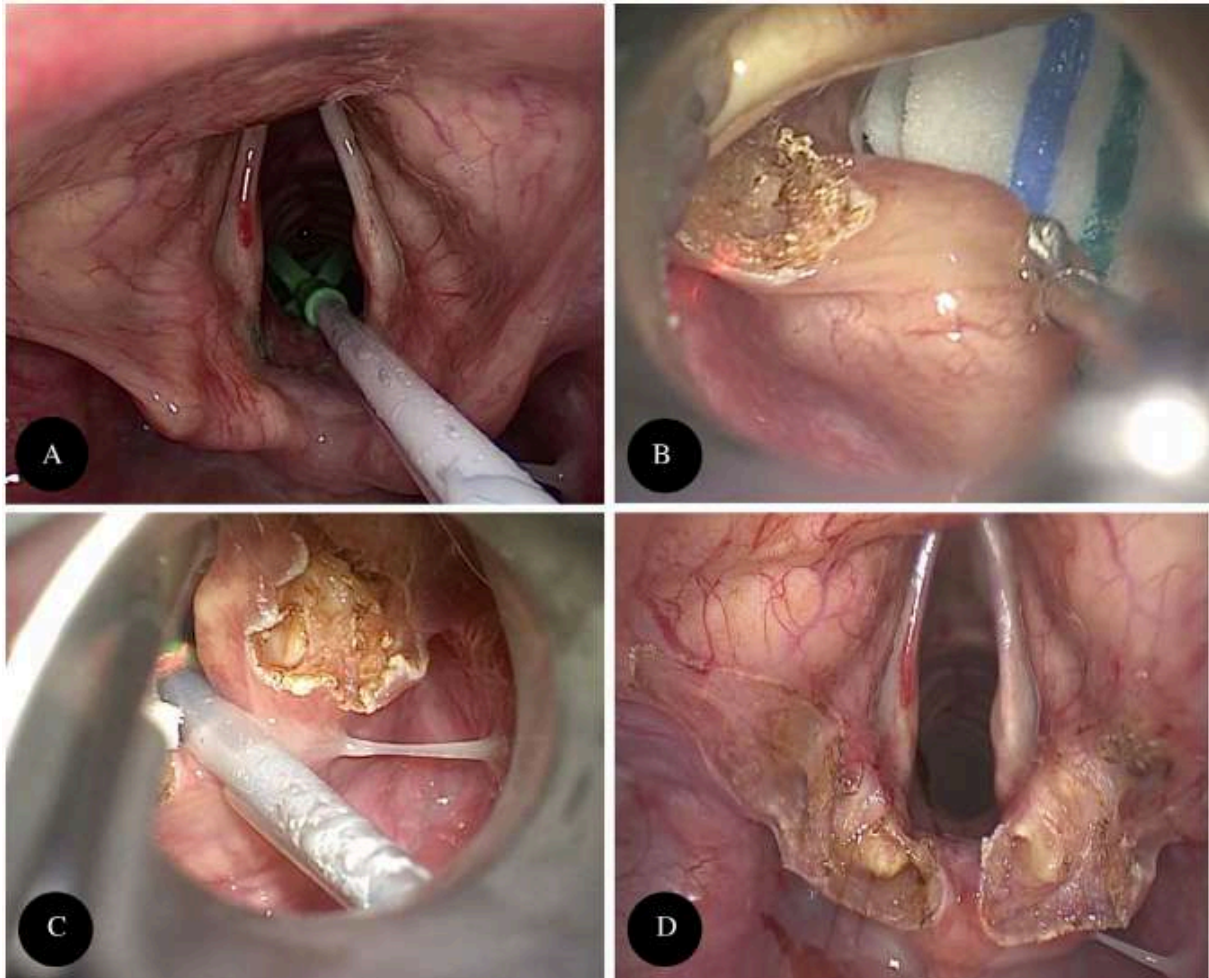
b. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical de l'EILO s'est développé en même temps que la mise en évidence des formes sus-glottiques. Ainsi il a été rapidement proposé de réaliser une supraglottoplastie chez ces patients afin de lever l'obstruction.

La supraglottoplastie est initialement le traitement de référence de la laryngomalacie congénitale mais ses résultats dans l'EILO sont globalement favorables.

Ce sont Smith et al en 1995 qui ont décrit en premier, une technique chirurgicale de supraglottoplastie dans cette indication. S'en est suivi plusieurs études décrivant les résultats du traitement chirurgical (44, 45, 46) avec des techniques variées : résection des cartilages corniculés ou cunéiformes, section des replis ary-épiglottiques.

Actuellement, la technique chirurgicale principale est la section des replis ary-épiglottiques +/- associée à un autre geste en fonction des observations individuelles (42, 47) – figure 4



Les indications du traitement chirurgical reposent sur des accords d'expert mais sont assez précises. Les différentes études réalisées sur le sujet tendent à réserver la supraglottoplastie aux patients présentant un EILO supraglottique modéré ou sévère après traitement conservateur (19, 42, 47).

Plusieurs revues de la littérature récente rapportent des résultats globalement satisfaisants que ce soit sur le plan symptomatique ou laryngoscopique (47, 48).

Depuis, Sandnes et al (42) puis Famokunwa et al (49) ont observé, eux aussi, une efficacité de la chirurgie avec une amélioration symptomatique voire une résolution totale des symptômes chez 86% et 79% de leurs patients respectivement.

Du point de vue laryngoscopique, ils ont trouvé une absence totale de signe d'EILO dans environ 40% des cas et une réduction significative du « CLE testing score » chez 93% et 100% des patients.

Le traitement chirurgical semble donc être une option fiable mais à réserver a des patients bien sélectionnés. Mais les données manquent pour être affirmatif car aucune étude prospective n'a été réalisée et très peu avec groupe contrôle.

8. CONCLUSION

Au final, l'EILO est une pathologie bien décrite mais pas encore vraiment comprise.

Sa prévalence a longtemps été sous-estimée et les patients avec un EILO étaient étiquetés « asthme d'effort » et traité comme tel.

Actuellement, beaucoup de diagnostic d'asthme sont toujours fait a tort mais l'EILO est devenu un diagnostic différentiel principal dont la prévalence est loin d'être négligeable.

La symptomatologie est bien connue et, même si elle peut être variée, elle est le plus souvent évocatrice. La physiopathologie est, quant à elle, bien moins définie et aucune des multiples hypothèses avancées n'a encore été prouvée.

Le « gold standard » pour le diagnostic de certitude est la laryngoscopie continue pendant l'effort. Cet examen a montré, au cours des années, sa faisabilité, sa reproductibilité et sa sensibilité.

En matière de traitement, l'orthophonie et les autres techniques conservatrices (biofeedback, psychothérapie, etc...) ont montré leur efficacité de manière empirique.

En cas d'échec de ces traitements de première intention, le traitement chirurgical par supraglottoplastie semble être une bonne alternative chez certains patients sélectionnés.

Des avancées restent à faire dans l'EILO et notamment sur la compréhension des mécanismes en cause dans cette pathologie.

Une équipe française (50) a récemment publié à propos de cas d'EILO chez qui a été réalisé un EMG laryngé au repos.

Ils ont ainsi mis en évidence une activation paradoxale des muscles thyro-aryténoïdiens à l'inspiration de la même manière que chez les patients présentant une dystonie laryngée.

L'hypothèse a donc été faite que l'EILO serait une forme particulière de dystonie laryngée.

Dans cette optique là, un traitement par injection de toxine botulique dans les muscles thyro-aryténoïdiens a été réalisé et a montré un effet bénéfique. Cela pourrait donc être considéré comme une modalité de traitement à l'avenir mais il est nécessaire de l'évaluer sur un plus grand nombre de patients.

9. BIBLIOGRAPHIE

1. Patterson R, Schatz M, Horton M. Munchausen's stridor: non-organic laryngeal obstruction. Clin Allergy. 1974; 4(3):307 - 310. doi:10.1111/j.1365-2222.1974.tb01390.x
2. Kellman RM, Leopold DA. Paradoxical vocal cord motion: an important cause of stridor. Laryngoscope. 1982; 92(1):58 - 60. doi:10.1288/00005537-198201000-00012

3. Morrison M, Rammage L, Emami AJ. The irritable larynx syndrome. *J Voice*. 1999; 13(3):447 - 455. doi:10.1016/s0892-1997(99)80049-6
4. Christopher KL, Wood RP 2nd, Eckert RC, Blager FB, Raney RA, Souhrada JF. Vocal-cord dysfunction presenting as asthma. *N Engl J Med*. 1983; 308(26):1566- 1570. doi:10.1056/NEJM198306303082605
5. Lakin RC, Metzger WJ, Haughey BH. Upper airway obstruction presenting as exercise-induced asthma. *Chest*. 1984; 86(3):499 - 501. doi:10.1378/chest.86.3.499
6. Heimdal JH, Roksund OD, Halvorsen T, Skadberg BT, Olofsson J. Continuous laryngoscopy exercise test: a method for visualizing laryngeal dysfunction during exercise. *Laryngoscope*. 2006; 116(1):52 - 57. doi:10.1097/01.mlg.0000184528.16229.ba
7. Morris MJ, Christopher KL. Diagnostic criteria for the classification of vocal cord dysfunction. *Chest*. 2010; 138(5):1213 - 1223. doi:10.1378/chest.09-2944
8. Gavin LA, Wamboldt M, Brugman S, Roesler TA, Wamboldt F. Psychological and family characteristics of adolescents with vocal cord dysfunction. *J Asthma*. 1998; 35(5):409 - 417. doi:10.3109/02770909809048949
9. Husein OF, Husein TN, Gardner R, et al. Formal psychological testing in patients with paradoxical vocal fold dysfunction. *Laryngoscope*. 2008; 118(4):740 - 747. doi:10.1097/MLG.0b013e31815ed13a
10. Christensen PM, Thomsen SF, Rasmussen N, Backer V. Exercise-induced laryngeal obstructions: prevalence and symptoms in the general public. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011; 268(9):1313 - 1319. doi:10.1007/s00405-011-1612-0
11. Johansson H, et al. Prevalence of exercise-induced bronchoconstriction and exercise-induced laryngeal obstruction in a general adolescent population. *Thorax*. 2015; 70:57-63. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205738
12. Nielsen EW, Hull JH, Backer V. High prevalence of exercise-induced laryngeal obstruction in athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2013; 45:2030-2035. doi: 10.1249/MSS.0b013e318298b19a.
13. Shay EO, Sayad E, Milstein CF. Exercise-induced laryngeal obstruction (EILO) in children and young adults: From referral to diagnosis. *Laryngoscope*. 2020; 130(6):E400 - E406. doi:10.1002/lary.28276
14. Smith B, Milstein C, Rolfes B, Anne S. Paradoxical vocal fold motion (PVFM) in pediatric otolaryngology. *Am J Otolaryngol* 2017; 38:230-232.

15. Norlander K, Johansson H, Emtner M, Janson C, Nordvall L, Nordang L. Differences in laryngeal movements during exercise in healthy and dyspnoeic adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020; 129:109765. doi:10.1016/j.ijporl.2019.109765
16. Roksund OD, Maat RC, Heimdal JH, Olofsson J, Skadberg BT, Halvorsen T. Exercise induced dyspnea in the young. Larynx as the bottleneck of the airways. *Respir Med* 2009; 103:1911-1918
17. Maat RC, Roksund OD, Halvorsen T, et al. Audiovisual assessment of exercise-induced laryngeal obstruction: reliability and validity of observations. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266:1929-1936.
18. Røksund OD, Heimdal JH, Olofsson J, Maat RC, Halvorsen T. Larynx during exercise: the unexplored bottleneck of the airways. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015; 272(9):2101 - 2109. doi:10.1007/s00405-014-3159-3
19. Maat RC, Hilland M, Roksund OD, et al. Exercise-induced laryngeal obstruction: natural history and effect of surgical treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268:1485-1492.
20. Kenn K, Balkissoon R. Vocal cord dysfunction: what do we know?. *Eur Respir J.* 2011; 37(1):194 - 200. doi:10.1183/09031936.00192809
21. Hočevár-Boltežar I, Krivec U, Šereg-Bahar M. Laryngeal sensitivity testing in youth with exercise-inducible laryngeal obstruction. *Int J Rehabil Res.* 2017; 40(2):146 - 151. doi:10.1097/MRR.0000000000000222
22. Jozkow P, Wasko-Czopnik D, Medras M, Paradowski L. Gastroesophageal reflux disease and physical activity. *Sports Med.* 2006; 36(5):385 - 391. doi:10.2165/00007256-200636050-00002
23. Phua SY, McGarvey L, Ngu M, Ing A. The differential effect of gastroesophageal reflux disease on mechanostimulation and chemostimulation of the laryngopharynx. *Chest.* 2010; 138(5):1180 - 1185. doi:10.1378/chest.09-2387
24. Gilbert C. Clinical applications of breathing regulation. Beyond anxiety management. *Behav Modif.* 2003; 27(5):692 - 709. doi:10.1177/0145445503256322
25. Wysocki J, Kielska E, Orszulak P, Reymond J. Measurements of pre- and postpubertal human larynx: a cadaver study. *Surg Radiol Anat.* 2008; 30(3):191 - 199. doi:10.1007/s00276-008-0307-8
26. Rundell KW, Weiss P. Exercise-induced bronchoconstriction and vocal cord dysfunction: two sides of the same coin?. *Curr Sports Med Rep.* 2013; 12(1):41 - 46. doi:10.1249/JSR.0b013e318281e471

27. Liyanagedera S, McLeod R, Elhassan HA. Exercise induced laryngeal obstruction: a review of diagnosis and management [published correction appears in *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Sep; 274(9):3557]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(4):1781 - 1789. doi:10.1007/s00405-016-4338-1
28. Campisi ES, Schneiderman JE, Owen B, Moraes TJ, Campisi P. Exercise-induced laryngeal obstruction: Quality initiative to improve assessment and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019; 127:109677. doi:10.1016/j.ijporl.2019.109677
29. Tervonen H, Iljukov S, Niskanen ML, Vilkmán E, Sovijärvi A, Aaltonen LM. Rasituslaryngoskopia: uusi menetelmä rasitushengenahdistuksen erotusdiagnostiikkaan [Exercise laryngoscopy: a new method for the differential diagnosis of dyspnea on exertion]. *Duodecim*. 2011; 127(6):543 - 548.
30. Olin JT, Clary MS, Fan EM, et al. Continuous laryngoscopy quantitates laryngeal behaviour in exercise and recovery. *Eur Respir J* 2016; 48:1192-1200.
31. Walsted ES, Hull JH, Hvedstrup J, Maat RC, Backer V. Validity and reliability of grade scoring in the diagnosis of exercise-induced laryngeal obstruction. *ERJ Open Res*. 2017;3(3):00070-2017. Published 2017 Jul 28. doi:10.1183/23120541.00070-2017
32. Christensen P, Thomsen SF, Rasmussen N, Backer V. Exercise-induced laryngeal obstructions objectively assessed using EILOMEA. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010; 267(3):401 - 407. doi:10.1007/s00405-009-1113-6
33. Norlander K, Christensen PM, Maat RC, et al. Comparison between two assessment methods for exercise-induced laryngeal obstructions. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016; 273(2):425 - 430. doi:10.1007/s00405-015-3758-7
34. Olin JT, Clary MS, Connors D, et al. Glottic configuration in patients with exercise-induced stridor: a new paradigm. *Laryngoscope*. 2014; 124(11):2568 - 2573. doi:10.1002/lary.24812
35. Christensen PM, Maltbaek N, Jorgensen IM, Nielsen KG. Can flow-volume loops be used to diagnose exercise induced laryngeal obstructions? A comparison study examining the accuracy and inter-rater agreement of flow volume loops as a diagnostic tool. *Prim Care Respir J* 2013; 22:306-311.
36. Abdelwahab HW, Aboelnass A, Ayman A, Elsaid AR, Farrag NS, Hamad AM. Prevalence of inducible laryngeal obstruction among patients diagnosed as bronchial asthma. *Adv Respir Med*. 2020; 88(2):129 - 133. doi:10.5603/ARM.2020.0087
37. Hull JH, Godbout K, Boulet LP. Exercise-Associated Dyspnea and Stridor: Thinking Beyond Asthma [published online ahead of print, 2020 Feb 14]. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; S2213-2198(20)30145-8. doi:10.1016/j.jaip.2020.01.057

38. Shaffer M, Litts JK, Nauman E, Haines J. Speech-Language Pathology as a Primary Treatment for Exercise-Induced Laryngeal Obstruction. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018; 38(2):293 - 302. doi:10.1016/j.iac.2018.01.003
39. Chiang T, Marcinow AM, deSilva BW, Ence BN, Lindsey SE, Forrest LA. Exercise-induced paradoxical vocal fold motion disorder: diagnosis and management. *Laryngoscope*. 2013;123(3):727 - 731. doi:10.1002/lary.23654
40. Hicks M, Brugman SM, Katial R. Vocal cord dysfunction/paradoxical vocal fold motion. *Prim Care*. 2008; 35:81-103.
41. Johnston KL, Bradford H, Hodges H, Moore CM, Nauman E, Olin JT. The Olin EILOBI Breathing Techniques: Description and Initial Case Series of Novel Respiratory Retraining Strategies for Athletes with Exercise-Induced Laryngeal Obstruction. *J Voice*. 2018; 32(6):698 - 704. doi:10.1016/j.jvoice.2017.08.020
42. Sandnes A, Andersen T, Clemm HH, et al. Exercise-induced laryngeal obstruction in athletes treated with inspiratory muscle training. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2019;5(1):e000436. Published 2019 Jan 18. doi:10.1136/bmjsem-2018-000436
43. Kolnes LJ, Vollsæter M, Røksund OD, Stensrud T. Physiotherapy improves symptoms of exercise-induced laryngeal obstruction in young elite athletes: a case series. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2019;5(1):e000487. Published 2019 Jan 23. doi:10.1136/bmjsem-2018-000487
44. Bent JP 3rd, Miller DA, Kim JW, Bauman NM, Wilson JS, Smith RJ. Pediatric exercise-induced laryngomalacia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996; 105(3):169 - 175. doi:10.1177/000348949610500301
45. Björnsdóttir US, Gudmundsson K, Hjartarson H, Bröndbo K, Magnússon B, Juliusson S. Exercise-induced laryngomalacia: an imitator of exercise-induced bronchospasm. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 85(5):387 - 391. doi:10.1016/S1081-1206(10)62552-5
46. Mandell DL, Arjmand EM. Laryngomalacia induced by exercise in a pediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(9):999 - 1003. doi:10.1016/s0165-5876(03)00178-2
47. Heimdal JH, Maat R, Nordang L. Surgical Intervention for Exercise-Induced Laryngeal Obstruction. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018; 38(2):317 - 324. doi:10.1016/j.iac.2018.01.005
48. Siewers K, Backer V, Walsted ES. A systematic review of surgical treatment for supraglottic exercise-induced laryngeal obstruction. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2019;4(2):227 - 233. Published 2019 Mar 6. doi:10.1002/lio2.257

49. Famokunwa B, Sandhu G, Hull JH. Surgical intervention for exercise-induced laryngeal obstruction: A UK perspective [published online ahead of print, 2020 Jan 8]. *Laryngoscope*. 2020;10.1002/lary.28497. doi:10.1002/lary.28497
50. Rebours C, Brasnu D, Le Garrec S, Ayache D, Mailly M. Laryngeal Electromyography and Botulinum Toxin Injection in Exercise-Induced Laryngeal Obstruction. *Mov Disord Clin Pract*. 2019;6(8):708 - 710. Published 2019 Oct 30. doi:10.1002/mdc3.12836