



HAL
open science

Hypoxémie induite à l'exercice (HIE) et adaptations à l'exercice d'athlètes entraînés en endurance lors de l'acclimatation en altitude modérée : approche globale, systémique et cellulaire

Antoine Raberin

► **To cite this version:**

Antoine Raberin. Hypoxémie induite à l'exercice (HIE) et adaptations à l'exercice d'athlètes entraînés en endurance lors de l'acclimatation en altitude modérée : approche globale, systémique et cellulaire. Sciences agricoles. Université de Perpignan, 2019. Français. NNT : 2019PERP0039 . tel-03171490

HAL Id: tel-03171490

<https://theses.hal.science/tel-03171490v1>

Submitted on 17 Mar 2021

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

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

THÈSE

Pour obtenir le grade de
Docteur

Délivré par
UNIVERSITE DE PERPIGNAN VIA DOMITIA

Préparée au sein de l'école doctorale
Energie environnement 305
Et de l'unité de recherche
Laboratoire Européen Performance Santé Altitude

Spécialité : Biologie Sport Santé

Présentée par Antoine Raberin

**Hypoxémie induite à l'exercice (HIE) et adaptations
à l'exercice d'athlètes entraînés en endurance lors
de l'acclimatation en altitude modérée : approche
globale, systémique et cellulaire.**

Soutenue le 16 Décembre 2019

devant le jury composé de

Mme. Vitalie FAORO, Professeur, Université libre de Bruxelles	Rapporteur
M. Aurélien PICHON, Professeur, Université de Poitiers	Rapporteur
M. Thierry NOGUER, Professeur, Université de Perpignan	Examinateur
M. Julien BRUGNIAUX, MCF, Université Grenoble-Alpes	Examinateur
Mme. Fabienne DURAND, Professeur, Université de Perpignan	Directrice de thèse

Remerciements

Aux Professeurs Vitalie Faoro, Aurélien Pichon, Thierry Noguer et au Docteur Julien Brugniaux

Pour avoir accepté de lire ce travail et de me faire l'honneur de participer à ce jury.

Au Professeur Fabienne Durand

Pour m'avoir offert la chance de me lancer dans cette aventure et m'avoir accompagné pendant ces 3 ans face aux épreuves se dressant devant moi. Cette thèse fut une riche expérience grâce à votre détermination, votre engagement ainsi qu'à la confiance que vous m'avez accordée. C'est avec un plaisir certain que, je l'espère, nous continuerons cette collaboration.

Aux Professeurs Philippe Connes et Vincent Pialoux

Pour m'avoir initié à la recherche et propulsé jusqu'en thèse, ce qui représentait un doux rêve inaccessible à mon entrée en master. J'ai beaucoup apprécié de pouvoir continuer à travailler avec vous pendant ces 3 années.

Au Professeur Patrick Mucci

Pour votre implication dans ce projet, votre expertise et vos précieux conseils.

Au Docteur Henri Meric

Pour son expertise statistique et son aide lors de la finalisation de ce travail.

A Monsieur Martin Van den Berg

Pour avoir su trouver la solution adéquate à chacune de nos demandes logistiques.

Au Docteur Jorge Lopez Ayerbe / Al Doctor Jorge Lopez Ayerbe

Pour ta disponibilité, ton expertise et ta gentillesse, qui ont rendu possible la réalisation de ce travail, dont tu as été un rouage essentiel / Per la teva disponibilitat, la teva experiència i la teva amabilitat, que van fer possible la realització d'aquest treball amb un support constant i imprescindible.

A Monsieur Barak Raz

Pour avoir pris le temps d'apporter votre regard sur ma « maîtrise » de la langue de Shakespeare.

A l'ensemble du personnel du STAPS de Font Romeu

Pour son accueil et sa disponibilité. Un merci particulier à Kiki et Eric pour leur aide et leur soutien.

A toutes les personnes qui m'ont accompagné et soutenu durant ces trois années

A Bérenger, Charline, Mathieu, Maxime, Florent, Tom, Terry, Lisa, Thibault, Gauthier, Johnny, Alison, Jordan, Vivien, Nicolas. Cela fera bientôt 28 ans que je peux compter sur votre amitié. Merci pour tous les fous rires, les aventures, les moments passés et ceux qui restent à venir.

A Bruno, pour ta présence et ton amitié. Nos séjours au ski ou en apnée furent de vrais bouffés d'oxygène !

A Clémence, pour l'aide et le soutien que tu m'as apporté.

A Anne-Fleur et Florian, pour avoir facilité mon intégration, pour vos précieux conseils et pour m'avoir transmis vos expériences. J'ai beaucoup apprécié pouvoir compter sur vous, tant sur le plan professionnel que personnel.

A Claudine, pels teus consells sempre pertinents.

A Julie, Christophe, Clémentine et Charlotte. Avec qui c'est toujours un plaisir de fêter un passage dans notre région natale, mais aussi les événements qui jalonnent le passage de la vie d'adolescent, à la vie d'adulte !

A ma famille

A mes sœurs, Julia, Emilie, Delphine, pour leur soutien indéfectible. Les liens immuables qui nous unissent sont une véritable ressource pour moi. Merci aux familles qui les entourent, Yvan, Nico, Thierry, Anna, Merlin, Tristan, Roméo, Renaud, Octavia pour leur présence et tous les bons moments partagés.

A mes grands-mères, Marcelle et Lucienne, qui à travers leur regard bienveillant, ont toujours su voir le meilleur en moi et me pousser à la réussite.

A mes parents, Jean-Pierre et Murielle, socle inébranlable qui m'a permis d'arriver jusqu'ici. Merci, pour votre confiance et votre soutien sans faille, votre sagesse et vos conseils avisés, votre patience et votre compréhension idoines.

A toutes les personnes ayant contribué à la réalisation de ce travail, que je n'ai pas citées personnellement.

A l'ensemble des athlètes qui ont participé à ce projet / A tots els esportistes que han participat en aquest projecte

Pour votre bonne humeur et votre implication / amb bon humor i gran implicació.

Table des matières

PARTIE I : Introduction (2-5)

PARTIE II : Revue de la littérature (6-89)

1) Déterminants de la performance aérobie : notions de physiologie intégrée.....	6
1.1 Métabolisme aérobie et rôle de l'oxygène.....	6
1.2 Captation et diffusion de l'oxygène de l'air ambiant jusqu'au sang.....	9
1.3 Transport de l'oxygène jusqu'aux organes effecteurs.....	12
1.4 Consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$).....	16
1.4.1 Oxygénation musculaire à l'effort.....	17
1.4.2 Balance pro/antioxydant lors de l'augmentation de la $\dot{V}O_2$	18
1.5 Commande centrale et oxygénation cérébrale à l'exercice.....	21
1.6 Impact de l'entraînement en endurance.....	23
1.6.1 Adaptations musculaires à l'entraînement.....	24
1.6.2 Adaptations hématologiques à l'entraînement.....	25
1.6.3 Adaptations cardiovasculaires à l'entraînement.....	25
1.6.4 Adaptations pulmonaires à l'entraînement.....	27
2) L'hypoxémie induite à l'exercice (HIE).....	29
2.1 Définition et mesure.....	29
2.2 Prévalence.....	33
2.3 Etiologie.....	37
2.3.1 Hypoventilation alvéolaire relative.....	38
2.3.2 Trouble des échanges gazeux.....	40
2.3.3 La théorie de l'œdème pulmonaire interstitiel et du stress failure.....	44
2.4 Conséquences de la HIE sur l'entraînement et la performance de l'athlète.....	47
3) L'altitude : un environnement particulier.....	51
3.1 Stress hypoxique et stimulus.....	51
3.2 Réponses pulmonaires à l'altitude.....	56

3.2.1	La réponse ventilatoire	56
3.2.2	Troubles des échanges gazeux	59
3.3	Réponses hématologiques et rhéologiques à l'altitude	62
3.4	Réponses cardiaques à l'altitude	65
3.4.1	Hypoxie aiguë.....	65
3.4.2	Hypoxie chronique	68
3.5	Réponses vasculaires : rôle de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique et de la pression artérielle pulmonaire	72
3.6	Apports et utilisation de l'O ₂	74
3.6.1	Evolution du contenu sanguin en O ₂	74
3.6.2	Apport et utilisation musculaire.....	75
3.6.3	Apport et utilisation cérébrale	78
3.7	Voies de signalisation et balance pro/antioxydant	81
3.8	Conséquences sur la performance aérobie	83
3.9	Evolution de la HIE en altitude.....	87

PARTIE III : Contribution personnelle (90-214)

Objectifs et hypothèses de travail.....	90
Méthodologie générale.....	93
1) Les participants.....	93
2) Stress hypoxique et design des études	94
3) Les tests incrémentaux maximaux.....	94
4) Paramètres physiologiques évalués.....	95
4.1 Les spirométries	95
4.2 La SpO ₂ et la détermination de la HIE.....	95
4.3 L'oxygénation musculaire et cérébrale.....	96
4.4 Les échanges gazeux.....	98
4.5 Les paramètres cardiaques (FC, VES et Qc).....	98
4.6 L'hémodynamique pulmonaire	99

4.7	La rhéologie sanguine.....	100
4.8	Les marqueurs de la balance pro-antioxydant	100
	Etude 1 : Oxygénation musculaire et cérébrale durant l'exercice chez les athlètes présentant une HIE : comparaison entre le niveau de la mer et l'hyposie aiguë modérée.	102
	Présentation étude 1 :	103
	Conclusions de l'étude 1 :	115
	Etude 2 : Réponses physiologiques au cours des premiers jours d'acclimatation à l'altitude chez l'athlète présentant une HIE	117
	Présentation de l'étude 2 :	118
	Conclusions de l'étude 2 :	143
	Etude 3 : Balance pro/antioxydant pendant l'exposition prolongée à l'altitude modérée chez des athlètes avec une HIE déterminée au niveau de la mer.	145
	Présentation de l'étude 3 :	146
	Conclusions de l'étude 3 :	167
	Etude 4 : Evolution de la rhéologie sanguine et relation avec l'hémodynamique pulmonaire durant les premiers jours d'exposition à l'altitude modérée	169
	Présentation de l'étude 4 :	170
	Conclusions de l'étude 4.....	180
	Etude 5 : Interaction entre hémodynamique et hémorhéologie chez l'athlète présentant une HIE, au niveau de la mer et lors de l'exposition en altitude modérée	182
	Présentation de l'étude 5 :	183
	Conclusions de l'étude 5 :	205
	Conclusions générales.....	208
	Perspectives	212

PARTIE IV : Références bibliographiques (215-242)

PARTIE V : Valorisation (243-245)

1) Publications.....	243
2) Communications	244

Liste abrégations

AO : antioxydants	O₂⁻ : anion superoxyde
AOPP : Advanced oxidation protein products	O₂Hb : oxyhémoglobine
ATP : adénosine triphosphate	OPHA : œdème pulmonaire de haute altitude
PB : pression barométrique	PaO₂ : pression artérielle en O ₂
Bpm : battements par minute	PAO₂ : pression alvéolaire en O ₂
CaO₂ : contenu artériel en O ₂	PACO₂ : pression alvéolaire en CO ₂
CvO₂ : contenu veineux en O ₂	PB : pression barométrique
CO₂ : dioxyde de carbone	Pap : pression artérielle pulmonaire
CAT : catalase	Pcap : pression capillaire pulmonaire
D(A-a)O₂ : différence alvéolo-artérielle en O ₂	PaCO₂ : pression artérielle en CO ₂
D(a-v)O₂ : différence artério-veineuse en O ₂	pH : potentiel hydrogène
DPG : diphosphoglycérate	PIO₂ : pression inspirée en O ₂
EPO : érythropoïétine	PO₂ : pression en O ₂
FC : fréquence cardiaque	POG : pression de l'oreillette gauche
FiO₂ : fraction inspirée d'O ₂ dans l'air	PpO₂ : pression partielle en oxygène dans l'air ambiant
FOP : foramen ovale perméable	PvO₂ : pression veineuse en O ₂
FR : fréquence respiratoire	PVR : résistances vasculaires pulmonaires (Pulmonary Vascular Resistances)
FRAP : Plasma ferric reducing antioxydant power	Qc : débit cardiaque
GPX : glutathion peroxydase	ROS : espèces réactives de l'oxygène (Reactive Oxygen Species)
GR : globules rouges	RVH : réponse ventilatoire à l'hypoxie
H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène	SaO₂ : saturation artérielle en oxygène
Hb : hémoglobine	SNC : système nerveux central
HIF : Facteur induit par l'hypoxie (Hypoxia Inducible Factor)	SpO₂ : saturation pulsée en oxygène
Hte : hématocrite	SOD : superoxyde dismutase
HHb : désoxyhémoglobine	THb : hémoglobine totale
HIE : hypoxémie induite à l'exercice	VA/Q : rapport ventilation-perfusion
η : viscosité	VE : ventilation globale
NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate	VES : volume d'éjection systolique
NO : oxyde nitrique	VO₂ : consommation d'oxygène
NOx : produits du métabolisme du NO	VO₂max : consommation maximale d'O ₂
·OH : radical hydroxyle	VPH : vasoconstriction pulmonaire hypoxique
O₂ : dioxygène	VT : volume courant

PARTIE I : Introduction

Les trois années qui viennent de s'écouler ont été ponctuées de performances d'endurance en tout genre : du record mondial du marathon pulvérisé par Eliud Kipchoge qui améliore le chronomètre de 1'18 en septembre 2018 à Berlin (33 mètres d'altitude), à Victor Campenaerts qui porte le record de l'heure en cyclisme à 55.089 kilomètres en avril 2019 à Aguascalientes (1 885 mètres d'altitude), en passant par Kilian Jornet qui gravit le mont Everest (8 848 mètres d'altitude) en mai 2017, à deux reprises et sans oxygène, le tout en une semaine.

A travers ces trois exemples, le constat est simple ; les activités d'endurance et les records qu'elles peuvent générer ont le vent en poupe. Le nombre de trails, courses sur route, run and bikes, aquathlons, duathlons, triathlons est en constante augmentation ces dernières années. Les courses les plus populaires sont désormais difficilement accessibles et requièrent un excellent niveau de pratique couplé à la chance de voir son nom sélectionné lors du tirage au sort tant le nombre de concurrents de haut niveau a augmenté. Les participants à ces événements suivent donc, s'ils veulent avoir la chance de participer aux épreuves reines, un entraînement rigoureux et chronophage les amenant à développer des adaptations spécifiques du métabolisme clef de la performance d'endurance : le métabolisme aérobie. Ce dernier est dépendant de l'apport et de l'utilisation de l'oxygène au niveau des muscles. Ainsi à force d'entraînement en endurance, les athlètes développent leurs systèmes cardiovasculaire et musculaire afin d'être le plus performant possible. On observe en effet dans cette population un débit cardiaque, accompagné d'un volume de globules rouges plus important témoignant d'un apport d'oxygène supérieur aux populations non entraînées en endurance. Mais aussi une capillarisation des muscles et des capacités oxydatives plus élevées qui permettent une plus grande utilisation musculaire de l'oxygène. En revanche, très peu de modifications sont observées au niveau du système respiratoire. L'entraînement d'endurance à un tel degré peut repousser les limites des systèmes cardiovasculaire et musculaire à des stades extrêmes à l'exercice, confrontant ainsi les athlètes aux limites du système respiratoire. Cette limite se traduit par une diminution de la quantité d'oxygène dans le sang au cours d'un exercice. Chez ces athlètes la demande en oxygène est telle, que les poumons ne sont pas en capacité de recharger convenablement le sang en oxygène. Ce phénomène particulier se nomme l'hypoxémie induite à l'exercice (HIE) (Dempsey et al. 1984; Dempsey and Wagner 1999). A partir de 1984, le phénomène

de la HIE a attiré l'attention des physiologistes de l'effort et a fait l'objet de diverses recherches. Il a par ailleurs été estimé que la HIE était présente chez environ 50% des athlètes d'endurance (Powers et al. 1988). Il apparaît donc que cette particularité est très répandue chez les athlètes et nécessite d'être prise en compte. De plus, la prévalence de la HIE a récemment été réévaluée et toucherait plus de 70% des athlètes très entraînés en endurance (Constantini et al. 2017a).

Parmi les pratiques d'endurance, le trail et l'ultra trail ont récemment connu une importante explosion démographique. En 2018 sur l'ensemble des courses organisées dans le cadre de l'ultra trail du Mont Blanc (UTMB), 21 700 demandes ont été enregistrées pour 8 600 places alors qu'il n'y avait que 4 400 participants en 2008. L'engouement pour ces courses amène de plus en plus d'athlètes à fréquenter de façon ponctuelle l'altitude modérée et sans acclimatation préalable. En effet, le profil de l'UTMB 2018 montre que les participants courent en moyenne à une altitude de 1 700 mètres avec un minimum de 808 mètres et un maximum de 2 570 mètres soit des variations de 1 762 mètres tout au long du parcours. Autre exemple parlant, cette fois-ci en cyclisme, le mythique col du Galibier franchi à plus de 30 reprises par le tour de France, débute à 702 mètres et termine à 2 662 mètres d'altitude après 35 kilomètres d'ascension. Or, l'élévation de l'altitude entraîne une diminution de la masse d'air et donc de la pression barométrique. C'est Paul Bert qui, en 1878, a mis en évidence que cette chute de pression barométrique diminuait la pression partielle en oxygène et limitait la diffusion de ce dernier dans l'organisme. Ainsi, il est maintenant bien admis que l'altitude impacte négativement la performance d'endurance car elle entraîne une diminution de la quantité d'oxygène dans le sang, soit une hypoxémie. Il est donc apparu légitime d'étudier les conséquences de l'hypoxémie induite par l'altitude chez des athlètes présentant déjà, une hypoxémie induite par l'exercice. Dans ce contexte, il a été confirmé que les athlètes présentant une HIE ont des performances encore plus diminuées par l'altitude que des athlètes sans HIE lors d'une exposition aiguë (de courte durée) en altitude modérée (Chapman et al. 1999; Gaston et al. 2016). Pour certains auteurs cette chute accrue de la performance est à mettre sur le compte d'une potentialisation de l'hypoxémie due à l'environnement par la HIE, qui diminue de façon plus importante la quantité d'oxygène dans le sang à l'exercice (Chapman et al. 1999; Grataloup et al. 2007). D'autres ont en revanche montré que si la chute de performance était bien présente, elle n'était pas liée à une réduction des apports en oxygène (Benoit et al. 2003; Gaston et al. 2016).

Les résultats rapportés étant contradictoires, et les précédentes études considérant uniquement les maillons pulmonaire et cardiovasculaire, il nous est apparu nécessaire d'explorer les maillons musculaire et cérébral dans l'espoir de comprendre la dualité des résultats de la littérature. Nous

nous sommes donc intéressés dans un premier temps aux conséquences de la HIE lors d'un exercice en hypoxie aiguë chez l'athlète d'endurance. Pour cela 25 athlètes ont effectué un test au niveau de la mer et un autre à une altitude simulée de 2 400 mètres pendant lesquels la saturation en O₂, les échanges gazeux et les oxygénations musculaire et cérébrale étaient mesurés.

La notion d'hypoxie aiguë se rapporte à des changements brutaux d'altitude qui peuvent être observés durant une même épreuve ou dans le cadre d'une compétition ponctuelle en altitude. Cependant, l'exposition chronique en altitude et les sports d'endurance sont également intimement liés. En effet, les compétitions se déroulent parfois en altitude ce qui incite les athlètes à s'exposer au préalable pour pouvoir performer de la meilleure des manières. De plus, l'entraînement en altitude et son apport bénéfique pour les efforts d'endurance reste une pratique bien ancrée dans le monde du sport, qu'il soit amateur ou professionnel. Historiquement, les athlètes étaient soumis à un entraînement en altitude dans le but d'augmenter leur capacité de transport d'oxygène en réponse à la diminution de la disponibilité de ce dernier. Grâce à ce mécanisme les athlètes devaient tirer bénéfice de leur stage en altitude lors de leur retour au niveau de la mer et améliorer leurs performances aérobies. Cependant, l'altitude étant délétère pour la performance d'endurance, les athlètes en stage n'étaient pas capables de maintenir des charges d'entraînement similaires à celles qu'ils ont au niveau de la mer. Il a donc fallu trouver l'équilibre entre adaptations bénéfiques et dés-entraînement. A la suite de l'avancée croissante de la recherche dans ce domaine de nouvelles modalités d'exposition en altitude ont fait leur apparition, comme le « live high-train low » qui permet de limiter les risques de dés-entraînement en effectuant les séances d'entraînement à l'altitude la plus basse possible, tout en bénéficiant des adaptations dues à l'altitude, en vivant le plus haut possible. Cependant, les études montrent tout de même que certains athlètes ne répondent pas à l'altitude et ne tirent aucun bénéfice de ce type de stage (Chapman et al. 1998; Levine and Stray-Gundersen 2005; Chapman 2013). Si les réponses à l'altitude aiguë varient en fonction de la présence ou non d'une HIE chez un athlète, il est facile d'émettre l'hypothèse que la HIE impacte également les réponses à l'exposition chronique en altitude et peut jouer un rôle sur les mécanismes d'acclimatation mis en place par l'organisme. Ainsi, la capacité d'un athlète à tirer parti d'un entraînement en altitude pourrait être en partie liée à la HIE. Malgré tout, nombre d'athlètes d'endurance continuent d'une part à s'exposer de façon chronique à l'altitude, quelles qu'en soient les raisons (préparation d'une compétition ou stage d'entraînement) et d'autre part à concourir en altitude sans savoir s'ils présentent, ou non, une HIE.

Nous avons donc voulu dans un deuxième temps, caractériser les conséquences de la HIE sur les premiers jours d'acclimatation lors d'un séjour prolongé en altitude ; mais également étudier l'interaction entre la HIE et l'altitude au cours d'un effort réalisé en hypoxie chronique. Dans ce but deux groupes d'athlètes (HIE et contrôles) ont effectué une batterie de tests au niveau de la mer puis ont suivi un séjour en altitude (2 400 mètres) de 5 jours. La batterie de tests a été répétée 24h et 5 jours après l'arrivée en altitude. Cette dernière évalue différents paramètres liés aux causes et conséquences de la HIE : les échanges gazeux, la saturation artérielle et les oxygénations musculaire et cérébrale d'une part, les liens entre hémorhéologie, hémodynamique pulmonaire et cardiaque d'autre part, ainsi que l'évolution de la balance pro/antioxydant.

Par conséquent, ce travail de thèse s'articule autour de cette double problématique. En effet si la chute de performance chez les athlètes HIE lors d'une exposition aiguë est confirmée, il nous a semblé intéressant de comprendre les mécanismes qui en sont à l'origine afin d'éventuellement pouvoir les anticiper et limiter leurs conséquences. De plus le phénomène HIE étant présent chez 70% des athlètes selon les estimations les plus récentes (Constantini et al. 2017a), il nous a paru nécessaire d'essayer de combler le manque de référence portant sur l'impact de la HIE lors de l'acclimatation en altitude prolongée.

PARTIE II : Revue de la littérature

1) Déterminants de la performance aérobie : notions de physiologie intégrée

Le corps humain peut être décrit comme un ensemble de systèmes interagissant les uns avec les autres pour permettre son fonctionnement. Ainsi, les cellules, organes et systèmes du corps humain communiquent via des voies complexes dans le but de coordonner ses fonctions physiologiques. Maintenir les échanges gazeux, faire battre notre cœur pour distribuer les nutriments et l'oxygène aux organes qui en ont besoin, se débarrasser des déchets, garantir le fonctionnement du cerveau sont autant de fonctions physiologiques assurées par les différents systèmes au repos. L'ensemble de ces fonctions est assuré en conservant l'homéostasie du milieu intérieur. Le repos est la situation de référence pour les différents systèmes qui se retrouvent sur-sollicités à l'arrivée d'un stress physiologique.

L'exercice physique, par les sollicitations qu'il induit au niveau des différents systèmes, représente un stress physiologique majeur, variable selon sa durée, son intensité et sa fréquence. Lors d'un effort prolongé, de type endurance, la capacité de réponse des différents systèmes va dépendre principalement du métabolisme aérobie qui implique nécessairement la consommation d'oxygène, mais aussi de la suffisance des apports en substrats énergétiques.

Dans la première partie de ce travail, nous nous proposons de décrire la façon dont les différents systèmes de l'organisme répondent à la sollicitation physiologique inhérente à un exercice physique d'endurance.

1.1 Métabolisme aérobie et rôle de l'oxygène

L'Homme est hétérotrophe, il produit de l'énergie à partir de molécules organiques synthétisées par d'autres organismes et apportées grâce à l'alimentation. Cependant des systèmes de couplage sont nécessaires afin de transformer l'énergie contenue dans les nutriments en énergie utilisable pour l'ensemble des réactions métaboliques du corps, y compris les contractions musculaires. C'est la molécule d'adénosine triphosphate (ATP) qui représente la source d'énergie de l'organisme

puisqu'elle se compose d'une adénine liée à trois phosphates dont le couplage est hautement riche en énergie. La dégradation de la molécule d'ATP va entraîner la production d'énergie chimique nécessaire au mouvement des filaments d'actine et de myosine responsables de la contraction musculaire. Les réserves musculaires en ATP étant limitées, l'ATP est sans cesse synthétisée par différentes voies afin de pouvoir maintenir un mouvement. La voie des phosphagènes permet une synthèse rapide de l'ATP à partir de la phosphocréatine mais ces réserves sont vite épuisées (3 à 15 secondes). Une autre façon de produire l'ATP se fait grâce au système glycolytique et à la dégradation du glucose ou du glycogène. Ce processus (voie anaérobie lactique) permet la synthèse d'ATP même lorsque la fourniture en O_2 est limitée. Cependant en l'absence d' O_2 , l'acide pyruvique produit final du système glycolytique avec l'ATP, est transformé en acide lactique dont l'accumulation va faire diminuer le pH de l'organisme. Cette acidification des muscles altère le fonctionnement enzymatique, la glycolyse et les contractions musculaires entraînant l'arrêt de l'exercice, et ce après seulement 2 minutes dans le cadre d'exercice intense. Il existe donc une troisième voie (métabolisme aérobie ou phosphorylation oxydative) permettant le maintien de l'effort mais uniquement en présence d' O_2 .

Le métabolisme aérobie utilise comme principaux substrats énergétiques les glucides et les lipides (**Figure 1**). En présence d' O_2 , le produit final du système glycolytique, l'acide pyruvique va entrer dans la mitochondrie pour être transformé en Acétyl-co A. L'Acétyl-co A entre ensuite dans le cycle de Krebs qui permet son oxydation complète et la production de 2 ATP par une série de réactions chimiques complexes. Parallèlement, le cycle de Krebs est couplé à une série de réactions connues sous le nom de chaîne de transport des électrons. Cette dernière utilise les protons libérés par le cycle de Krebs pour former des molécules d'eau tout en synthétisant de l'ATP. Ainsi, il est estimé que la dégradation d'une molécule de glucose ne produit que 2 ATP en l'absence d' O_2 , tandis que 38 ATP sont synthétisés lors de l'oxydation totale du glucose (donc en présence d' O_2). Les lipides représentent la source d'énergie la plus importante de l'organisme. Pour fournir l'énergie, ils doivent d'abord être convertis en Acétyl-co A pour ensuite rejoindre le même métabolisme que celui des glucides. Cette conversion se fait uniquement en présence d' O_2 par la β -oxydation. La quantité d'Acétyl-co A issue du métabolisme lipidique est bien plus importante que celle issue du métabolisme glucidique. A titre d'exemple, l'oxydation complète d'une molécule d'acide gras de 16 carbones permet la production de 129 ATP. Enfin il arrive qu'en cas de carence les protéines soient utilisées comme substrat énergétique pour entrer dans le cycle de Krebs ou former du glucose par néoglucogenèse.

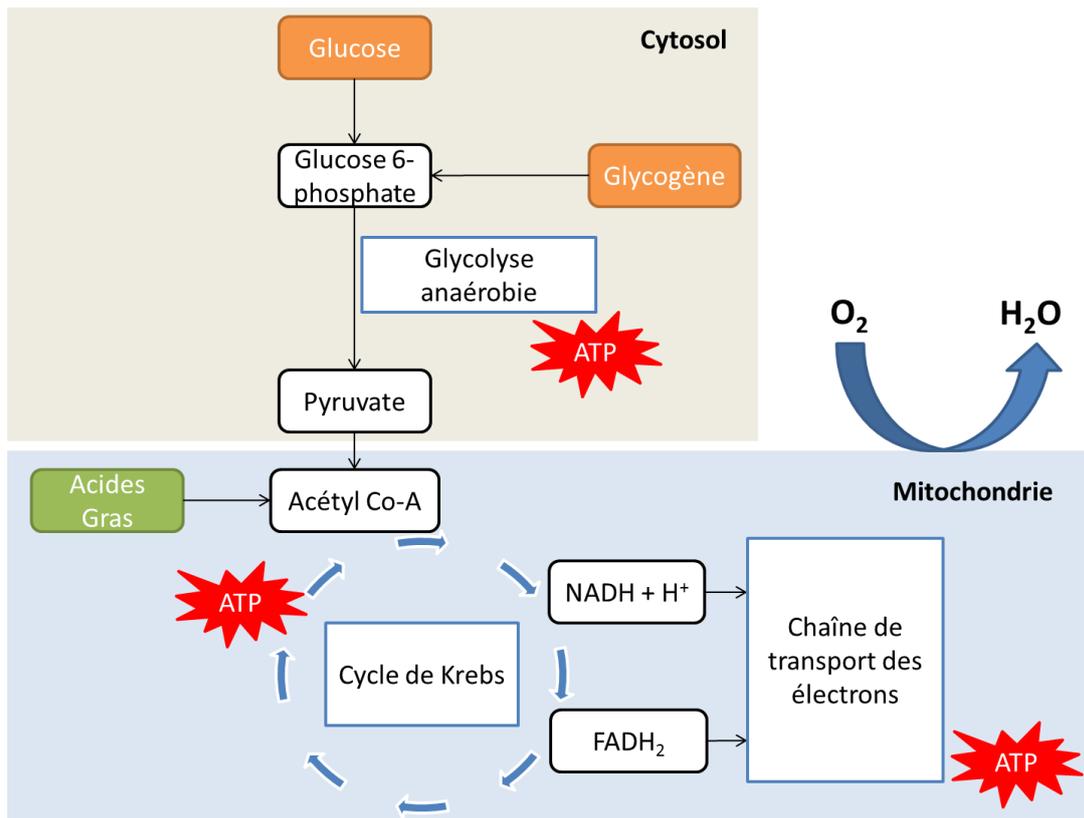


Figure 1 : Schéma de la fourniture énergétique grâce au métabolisme anaérobie et aérobie. Les réactions dans la mitochondrie dépendent de la présence d'O₂.

Il apparaît donc de façon assez claire que l'O₂ est indispensable à la fourniture énergétique à long terme de par son implication dans le devenir du pyruvate, le cycle de Krebs, la β -oxydation et surtout la chaîne de transport des électrons que ce soit au repos et encore plus dans le cadre d'un effort d'endurance. Ce dernier nécessite par ailleurs une augmentation drastique de la consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$) par les organes les plus actifs (muscles locomoteurs et cœur).

Synthèse :

Le métabolisme aérobie correspond à la dégradation des substrats en présence d'O₂. L'oxydation des glucides fait intervenir la glycolyse, le cycle de Krebs et la chaîne de transport des électrons. L'oxydation de lipides débute par la β -oxydation, se poursuit par le cycle de Krebs et la chaîne de transport des électrons. Elle fournit la majeure partie de l'énergie lors de l'exercice d'endurance. L'oxydation des lipides nécessite plus d'O₂ que celle des glucides.

1.2 Captation et diffusion de l'oxygène de l'air ambiant jusqu'au sang

L'O₂ n'est pas stocké dans le corps humain et afin d'assurer le bon fonctionnement de l'organisme, il doit d'abord être prélevé dans notre environnement, l'air ambiant. Les mouvements d'air entre les poumons et le milieu extérieur se font via la ventilation. Tout commence par un phénomène actif, c'est-à-dire nécessitant de l'énergie, l'inspiration. L'inspiration se fait par la contraction du diaphragme et des muscles intercostaux externes qui vont modifier la géométrie de la cage thoracique et augmenter son volume. A l'intérieur de cette dernière, la plèvre enveloppe les poumons, son feuillet pariétal tapisse la face interne de la cage thoracique tandis que son feuillet viscéral recouvre les poumons, incitant donc ces derniers à suivre les changements de volume de la cage thoracique. En réponse à l'augmentation du volume pulmonaire la pression à l'intérieur des poumons et donc la pression alvéolaire vont diminuer selon la loi de Boyle-Mariotte. La pression alvéolaire devient alors inférieure à celle de l'air ambiant, la pression barométrique (PB). Ainsi, les gaz s'écoulant des zones de haute pression vers les zones de basse pression, selon la loi d'écoulement des gaz, les poumons vont se remplir d'air, jusqu'à ce que la pression alvéolaire atteigne la PB. L'expiration en revanche, si elle n'est pas forcée, est un processus passif. En effet le relâchement des muscles inspiratoires entraîne une cascade d'évènements contraires à l'inspiration, à savoir, une diminution du volume de la cage thoracique, une augmentation de la pression alvéolaire qui devient supérieure à la PB, et aboutit à la sortie de l'air des poumons jusqu'à l'équilibre des pressions. Cependant elle peut être plus efficace grâce à la contribution de muscles auxiliaires (intercostaux internes, abdominaux) qui permettent une plus grande élévation de la ventilation nécessaire à l'exercice. Cette quantité d'air qui entre dans les poumons par unité de temps est la ventilation globale (\dot{V}_E , en l.min⁻¹). La ventilation est directement liée à deux paramètres ventilatoires : le volume courant (VT, en l) et la fréquence respiratoire (FR, en cycles respiratoires.min⁻¹), tel que : $\dot{V}_E = VT \times FR$. Lors d'un exercice, l'augmentation de FR et VT va augmenter la \dot{V}_E afin de faire parvenir plus d'air riche en O₂ dans les poumons et améliorer les échanges gazeux.

L'air qui entre dans les poumons est composé à 20,93% d'O₂, la fraction inspirée en O₂ est donc de 0,2093. La pression partielle en oxygène dans l'air ambiant (PpO₂) est pour sa part :

$$PpO_2 = \text{pression barométrique} \times \text{fraction inspirée en O}_2$$

Cependant à l'inspiration, l'air passe par les voies aériennes supérieures où il est réchauffé et humidifié par les muqueuses, ce qui contribue à diminuer la pression partielle des gaz contenus dans l'air ambiant et notamment celle de l'O₂ via l'augmentation de la pression partielle de la vapeur d'eau. La PIO₂ est donc définie par la formule suivante :

$$PIO_2 = (\text{pression barométrique} - \text{pression de vapeur d'eau}) \times \text{fraction inspirée en } O_2$$

Une première chute de la PpO_2 a donc lieu dans les voies aériennes supérieures mais cette dernière n'est pas la seule et va se répéter tout au long du trajet de l' O_2 dans l'organisme, c'est la cascade de l' O_2 (Figure 2).

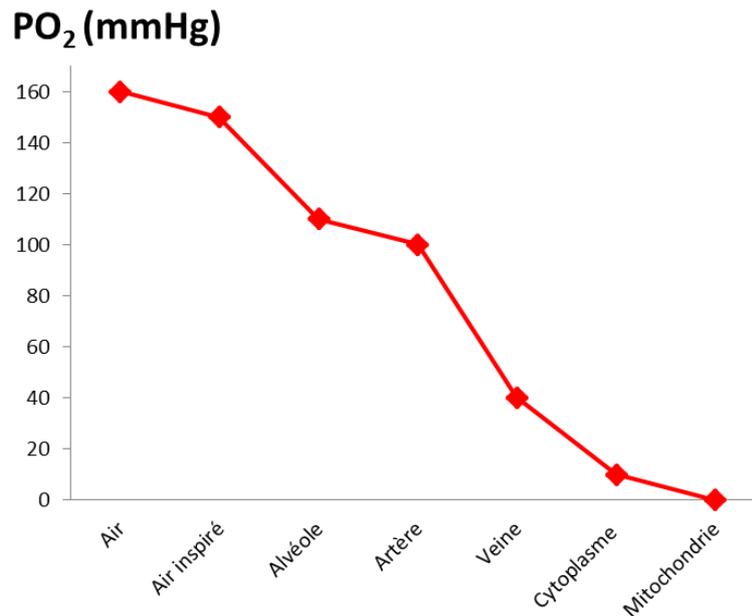


Figure 2 : Cascade de l' O_2 au cours de son trajet dans l'organisme

En effet, afin de pouvoir être acheminé aux différentes cellules de l'organisme, l' O_2 doit traverser la barrière gaz sang dans le cadre de la diffusion alvéolo-capillaire. La diffusion à travers un tissu se fait selon la loi de Fick, c'est-à-dire que « le débit de transfert d'un gaz à travers une couche de tissu est proportionnel à sa surface ainsi qu'à la différence de pression partielle du gaz entre ces deux surfaces, et inversement proportionnel à l'épaisseur du tissu ». La diffusion de l' O_2 est donc représentée par la formule suivante :

$$VO_2 = D \times \frac{s}{e} \times (PAO_2 - PaO_2)$$

Où D = constante de diffusion qui est fonction des propriétés du tissu et du gaz considéré ; s = surface de diffusion ; e = épaisseur de la membrane ; $PAO_2 - PaO_2$ = gradient de pression alvéolo-capillaire.

Une fois la barrière gaz sang franchie, l' O_2 se retrouve dans la circulation sanguine et va pouvoir être acheminé aux différents organes qui en ont besoin grâce au système cardiovasculaire.

Ainsi la diffusion des gaz à travers les divers compartiments du corps se fait grâce aux différences de pressions de part et d'autre des membranes qui conditionnent grandement l'efficacité des échanges gazeux (Figure 3).

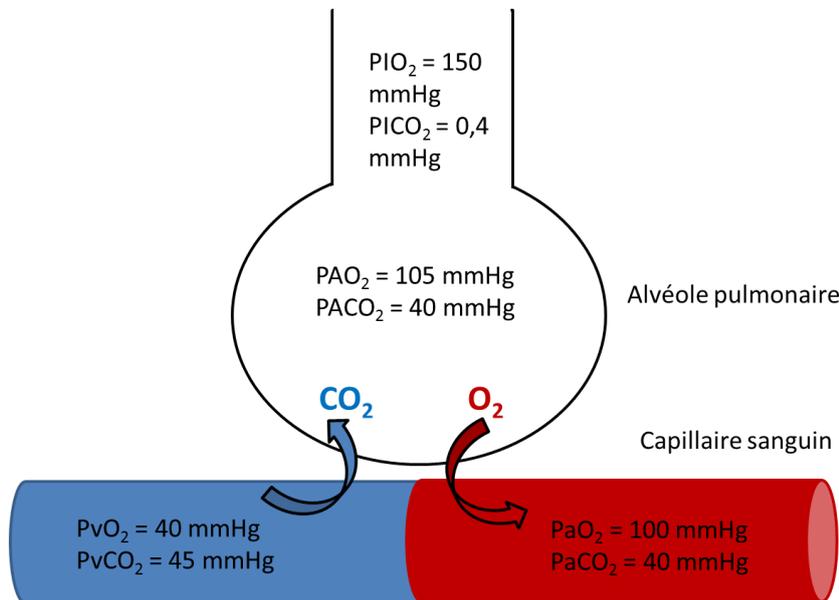


Figure 3 : Rôle des pressions partielles dans la diffusion pulmonaire

Les échanges gazeux sont conditionnés par le rapport qui existe entre la qualité de la ventilation alvéolaire ($\dot{V}_A = (V_T - \text{espace mort}) \times FR$) et la qualité de la perfusion sanguine des capillaires pulmonaires associés (\dot{Q}) : le \dot{V}_A/\dot{Q} . De par la structure du poumon et la gravité terrestre, ce rapport est rarement homogène. En effet le débit sanguin pulmonaire est distribué de façon inégale dans les poumons et dépend de la gravité et donc de la position dans laquelle le corps se trouve. La différence de pression sanguine entre la partie haute et la partie basse du poumon est telle qu'elle impacte le débit sanguin, surtout dans un système à basse pression comme la circulation pulmonaire. La ventilation alvéolaire elle, est inégale et dépend des pressions intrapleurales appliquées entre autres par les muscles respiratoires et le poids des poumons; ainsi les zones basses du poumon sont plus ventilées que les zones hautes. En conditions physiologiques normales, les échanges gazeux se font correctement entre les zones basses et hautes du poumon et assurent une pression artérielle en O₂ (PaO₂) suffisante au bon fonctionnement de l'organisme. La mauvaise adaptation de la ventilation et du débit sanguin au niveau des poumons entraîne une défaillance des échanges gazeux. Pour schématiser ceci, lorsque le rapport (\dot{V}_A/\dot{Q}) est diminué par un obstacle à la ventilation, la PAO₂ diminue alors que la pression alvéolaire en CO₂ (PACO₂) augmente. Dans un cas poussé à l'extrême, les pressions de part et d'autre de la barrière gaz sang s'équilibrent et la diffusion est annihilée. A l'inverse, si le \dot{V}_A/\dot{Q} est augmenté suite à la réduction du débit sanguin, la PaO₂ augmente et la PaCO₂

diminue se rapprochant des pressions des gaz dans l'alvéole, ce qui limite la diffusion des gaz selon le gradient de pression. La différence alvéolo-artérielle en O_2 ($D(A-a)O_2$) est un bon indicateur de la qualité des échanges gazeux. Sur l'ensemble du poumon elle est d'environ 5 mmHg au repos et témoigne d'un trouble des échanges gazeux lorsqu'elle dépasse les 25 mmHg. Lors de l'exercice, le rapport $\dot{V}A/\dot{Q}$ est plus homogène grâce à l'augmentation concomitante de la $\dot{V}A$ et de la pression artérielle qui va permettre le recrutement, et à la distension des capillaires pulmonaires augmentant ainsi le \dot{Q} . A l'exercice maximal, étant donné que la PAO_2 augmente, mais qu'en revanche, la PaO_2 peut diminuer légèrement, une augmentation de la $D(A-a)O_2$ d'environ 1,5 fois la valeur de repos est observée.

Synthèse :

**La $\dot{V}E$ dépend de la FR et du VT et son fonctionnement se fait grâce aux variations des volumes alvéolaires qui s'accompagnent de changements de pression.
La diffusion des gaz entre les alvéoles et le sang est proportionnelle à la surface d'échange ainsi qu'au gradient de pression de part et d'autre de la paroi et inversement proportionnelle à l'épaisseur de la barrière gaz-sang.**

1.3 Transport de l'oxygène jusqu'aux organes effecteurs

L' O_2 est présent et transporté dans le sang sous deux formes distinctes, une forme dissoute et une forme combinée avec l'hémoglobine. La forme dissoute suit la loi de Henry qui décrit que « le volume de gaz dissous est proportionnel à la pression partielle de ce gaz ». Le sang artériel normal a une PaO_2 de 100 mmHg, et 0,003 ml d' O_2 sont dissous dans le sang pour chaque mmHg de PO_2 , il contient donc seulement 0,3 ml d' O_2 dissous pour 100 ml de sang. La présence de l' O_2 dissous dans le sang est indispensable au bon fonctionnement des cellules mais bien entendu, l' O_2 transporté sous cette forme n'est pas suffisant pour subvenir aux besoins de l'organisme et un mode supplémentaire de transport est nécessaire.

Ainsi, l' O_2 forme avec l'hémoglobine (Hb) une combinaison aisément réversible et la majeure partie de l' O_2 est donc transportée sous une forme combinée. L'hémoglobine est une protéine présente dans les globules rouges (GR) qui peut se lier à 4 molécules d' O_2 . Sachant que le sang normal contient environ 15 grammes d'Hb pour 100 ml de sang et qu'un gramme d'Hb peut se lier à 1,39 ml d' O_2 ,

environ 20,8 ml d'O₂ sont transportés sous forme combinée pour 100 ml de sang. L'Hb combinée à de l'O₂ forme l'oxyhémoglobine (O₂Hb) par opposition à la désoxyhémoglobine (HHb). Le rapport entre, la quantité d'Hb combinée avec de l'O₂ et la quantité totale d'Hb, exprimé en pourcentage est la saturation artérielle (SaO₂). La fixation de l'O₂ par l'Hb se fait en fonction de la PaO₂ et de l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ et est représentée par la courbe de Barcroft (Figure 4). Cette relation n'est pas linéaire et traduit les possibilités de saturation pour différentes PO₂. La forme particulière de la courbe présente des avantages physiologiques, ainsi pour des changements de PO₂ compris entre 100 et 70 mmHg (territoire pulmonaire) la SaO₂ change peu et la prise en charge de l'O₂ par l'Hb est peu affectée. Alors que pour des diminutions de PO₂ entre 50 et 10 mmHg (tissus périphériques) la dissociation de l'O₂ et de l'Hb se fait plus rapidement permettant aux tissus de prélever de grandes quantités d'O₂. Plusieurs phénomènes peuvent entraîner un déplacement vers la droite ou la gauche de la courbe de Barcroft. Par exemple à l'exercice, l'augmentation de la température, la libération de 2,3 diphosphoglycérate (DPG) et la diminution du pH vont décaler la courbe vers la droite. Par conséquent, pour une même PaO₂, l'affinité de l'Hb pour l'O₂ est diminuée, ce qui facilite le prélèvement d'O₂ au niveau tissulaire mais défavorise la fixation de l'O₂ sur l'Hb au niveau pulmonaire.

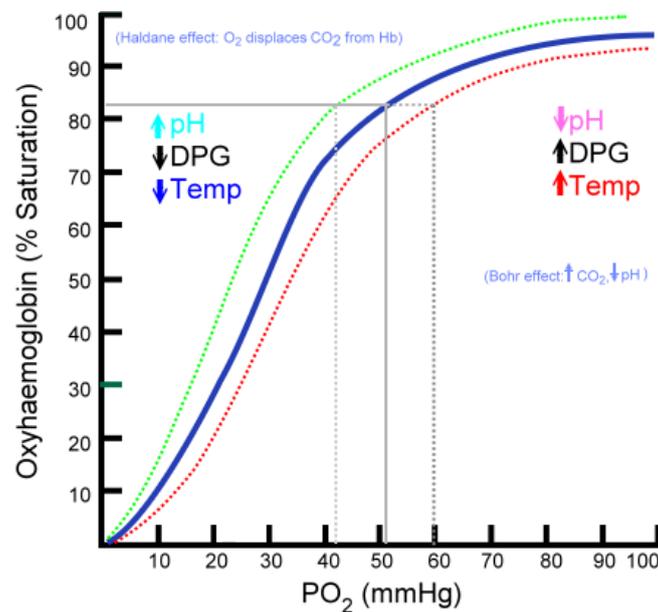


Figure 4. Courbe de Barcroft

Les GR, cellules du sang qui contiennent l'Hb ont donc un rôle essentiel dans la distribution de l'O₂ dans l'organisme. Pour assurer la fourniture en O₂, le sang est distribué dans tout le corps humain par un muscle, le cœur. Mais son rôle ne s'arrête pas là, en effet le sang transporte également le

Revue de la littérature : Déterminants de la performance aérobie : notions de physiologie intégrée

dioxyde de carbone (CO₂), les substrats énergétiques, les sous-produits du métabolisme et de nombreux messagers cellulaires ; il intervient aussi dans la régulation du pH et de la température. Le cœur est un muscle particulier qui possède la capacité de se contracter tout seul. Il se compose de 4 cavités (2 oreillettes et 2 ventricules) et il est possible de le considérer comme deux pompes distinctes travaillant séparément. En effet le cœur droit achemine le sang pauvre en O₂, du ventricule droit jusqu'aux poumons où les échanges gazeux se produisent par l'intermédiaire des artères pulmonaires, avant de le ramener à l'oreillette gauche par les veines pulmonaires, c'est la circulation pulmonaire. Le cœur gauche lui, éjecte le sang riche en O₂ par l'aorte puis le distribue aux tissus périphériques, avant qu'il ne retourne dans le cœur et l'oreillette droite via les veines caves.

L'acheminement du sang aux tissus périphériques est conditionné par le débit cardiaque (\dot{Q}_c , en l.min⁻¹) c'est-à-dire la quantité de sang éjectée par chaque ventricule par minute. L'évolution du \dot{Q}_c est dépendante de deux paramètres : la fréquence cardiaque (FC, en battements par minute (bpm)) et le volume d'éjection systolique (VES, en l). La fréquence cardiaque correspond au nombre de révolutions cardiaques par minute. Au repos, ses valeurs dépendent de nombreux facteurs (stress, moment de la journée...) et varient en fonction des individus. Par exemple chez les athlètes, la FC de repos est diminuée par rapport à des sédentaires. Le VES lui, correspond au volume de sang éjecté par un ventricule à chaque systole. Il dépend de plusieurs facteurs : la contractilité du myocarde, la précharge (plus la quantité de sang qui rentre dans les ventricules est importante, plus le ventricule peut se contracter, mécanisme de Franck-Starling) et de la postcharge (les forces contre lesquelles le ventricule doit lutter pour éjecter le sang). Les résistances à l'écoulement du sang et sa fluidité jouent donc un rôle essentiel dans la distribution de ce dernier. Ainsi il est possible de définir le débit d'un liquide selon la loi de Poiseuille :

$$Q = \frac{\Delta P \times \pi \times r^4}{8 \times L \times \eta}$$

Où Q correspond au débit du liquide, ΔP à la différence de pression entre l'entrée et la fin du tube, r le rayon du tube, L la longueur du tube et η la viscosité du fluide. Cette loi est validée uniquement pour des fluides newtoniens, ce qui n'est pas le cas du sang, et la valeur fixe du rayon d'un tube ne permet pas de décrire ce qui se passe dans un vaisseau sanguin, où les propriétés rhéologiques du sang et l'activité vasomotrice vont être étroitement liées. Malgré ces limites, le principe de Poiseuille est toujours très largement utilisé dans le domaine cardiovasculaire. Le débit sanguin est donc limité par les résistances ($R = \eta L / r^4$) et peut donc être défini par :

$$Q = \Delta P / R$$

Les résistances dépendent par conséquent en grande partie de la lumière des vaisseaux sanguins et les capacités de vasoconstriction et vasodilatation des vaisseaux jouent donc un rôle prédominant

dans la distribution du sang aux tissus périphériques. Mais les résistances varient également en fonction de la viscosité (η) du sang (Figure 5). La η est influencée par différents facteurs :

- La viscosité du plasma qui se comporte comme un fluide newtonien, et qui évolue majoritairement en fonction de la concentration et de la nature des protéines qui le composent.
- L'hématocrite (Hte) qui correspond au volume occupé par les éléments figurés du sang. L'Hte est le principal déterminant de la η sanguine dans les vaisseaux les plus larges et affecte grandement la η pour de faibles vitesses de cisaillement.
- La déformabilité des GR, qui leur permet de traverser la microcirculation où les conditions hémodynamiques sont parfois extrêmes.
- Et enfin l'agrégation des GR, qui est la capacité des GR à former des agrégats qui peuvent perturber la circulation notamment dans les plus petits capillaires s'ils ne sont pas rompus.

L'ensemble de ces paramètres hémorhéologiques (Baskurt and Meiselman 2003; Baskurt 2007) peut donc jouer un rôle déterminant dans l'apport d'oxygène aux muscles et autres organes.

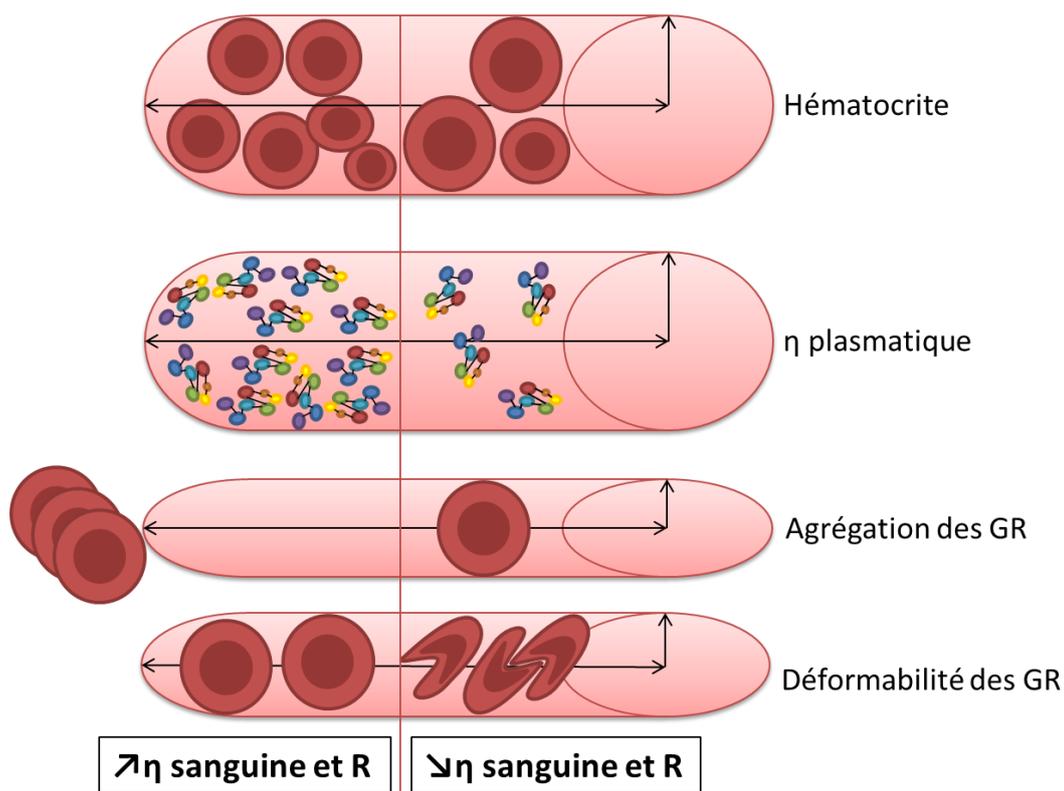


Figure 5 : Facteurs influençant la η sanguine et par conséquent les résistances vasculaires

Synthèse :

L'oxygène est transporté dans le sang sous forme dissoute mais essentiellement sous forme combinée avec l'Hb.

La liaison particulière entre l'Hb et l'O₂, illustrée par la forme en S de la courbe de Barcroft, facilite la captation de l'O₂ au niveau des poumons et le relargage au niveau des territoires désoxygénés, et en particulier au niveau des muscles à l'effort. A l'exercice, la diminution du pH, l'augmentation de température et de DPG améliorent le relargage de l'O₂.

1.4 Consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$)

Lors d'un exercice physique les muscles responsables du mouvement sont les plus grands consommateurs d'O₂. L'O₂ transporté par le système cardiovasculaire arrive au niveau des capillaires musculaires où il diffuse dans les cellules musculaires pour atteindre les mitochondries, site du métabolisme aérobie. Cette voie de production fournit 95% de l'ATP lors d'exercices d'intensité légère à modérée et de longue durée, comme lors d'exercices d'endurance. La $\dot{V}O_2$ augmente de façon proportionnelle avec l'intensité de l'exercice jusqu'à l'atteinte de la consommation maximale d'O₂ ($\dot{V}O_{2max}$) (Lupton 1923). Elle dépend de la capacité du système ventilatoire à prélever l'O₂, du système cardiovasculaire à transporter l'O₂ et du système musculaire à utiliser l'O₂ pour synthétiser de l'ATP, et est décrite par l'équation de Fick :

$$\dot{V}O_2 = \dot{Q}_c \times (CaO_2 - CvO_2) = FC \times VES \times (CaO_2 - CvO_2)$$

Avec \dot{Q}_c : débit cardiaque (l.min⁻¹) ; CaO₂, CvO₂ : contenus artériel et veineux en O₂ (ml.kg⁻¹.min⁻¹) ; FC : fréquence cardiaque (bpm) ; VES : volume d'éjection systolique (ml.bat⁻¹).

Chacune des étapes de la chaîne de transport de l'O₂ peut contribuer à limiter la $\dot{V}O_{2max}$, et elles doivent toutes être considérées dans leur ensemble (Wagner 2011). La $\dot{V}O_{2max}$ est connue pour être un déterminant primordial de la performance d'endurance (Lundby and Robach 2015) car plus elle est élevée et plus la production d'ATP est importante, ce qui signifie que l'organisme aura plus d'énergie pour fonctionner. Les déterminants de la $\dot{V}O_{2max}$ ne sont pas les mêmes en fonction de la masse musculaire requise pour l'exercice. Lors d'un exercice aérobie mobilisant une grande masse musculaire, une des principales limitations de la $\dot{V}O_{2max}$ est la limitation de l'apport en oxygène aux muscles en activité (di Prampero and Ferretti 1990; Wagner 1996; Bassett and Howley 2000). Ainsi,

Di Prampero (di Prampero 2003) estime que 70 à 75% des limitations de la $\dot{V}O_2$ max sont dues au système cardiovasculaire. Tandis que le reste des limitations est lié à la perfusion musculaire, à la diffusion de l' O_2 à travers le muscle et à l'activité oxydative mitochondriale. Ce n'est que récemment que des études ont mis en évidence la limitation de la $\dot{V}O_2$ max par l'intermédiaire du système pulmonaire (Amann 2012; McKenzie 2012) qui était auparavant considérée comme négligeable (Mitchell et al. 1958; Bassett and Howley 2000).

1.4.1 Oxygénation musculaire à l'effort

L'apport d' O_2 aux muscles représente un aspect primordial pour l'augmentation de la $\dot{V}O_2$. A l'exercice, l'irrigation des muscles augmente tout comme la diffusion de l' O_2 jusqu'aux mitochondries (Pittman 2000). La spectrométrie dans le proche infra-rouge (NIRS : Near infra-red spectroscopy) est une technique non invasive de mesure permettant d'évaluer l'équilibre entre l'apport et la consommation d' O_2 à un niveau local. La NIRS repose sur la loi de Beer-Lambert afin d'évaluer les concentrations d'un milieu grâce à l'émission et la réception d'une lumière dans le spectre du proche Infra-Rouge à la surface de la peau de la zone étudiée. Ceci permet de déterminer, grâce au coefficient d'absorption et à la dispersion des photons, la concentration tissulaire des chromophores d'intérêts, ceci en fonction de la longueur d'onde du rayonnement émis. Dans le cas de l'oxygénation d'un tissu, il s'agit de l'Hb exprimée sous ses deux formes : O_2Hb et HHb dont les coefficients d'absorption sont respectivement 760 nm et 850 nm (Wray et al. 1988).

Ainsi les premières études sur l'oxygénation musculaire en réponse à l'exercice remontent aux années 1990 (Belardinelli et al. 1995; Bhambhani et al. 1997; Grassi et al. 1999), et depuis cette dernière a fait l'objet de nombreuses recherches. A l'exercice sous maximal, l'oxygénation musculaire diminue (diminution de O_2Hb et augmentation de HHb) avec l'intensité d'exercice jusqu'à 80 % de $\dot{V}O_2$ max malgré une augmentation du volume total d'Hb (THb) (Grassi et al. 2003; Legrand et al. 2007; Subudhi et al. 2007; Rupp et al. 2008; Boone et al. 2016). L'augmentation de THb, qui reflète le volume sanguin, est liée à la vasodilatation locale entraînée par l'exercice (MacDonald et al. 1999; Grassi et al. 1999; Hiroyuki et al. 2002). Quant à la diminution de l'oxygénation musculaire, elle s'explique par une augmentation de l'extraction d' O_2 par le muscle (Spencer et al. 2012; Murias et al. 2013; Boone et al. 2015, 2016).

A l'exercice maximal, les auteurs rapportent des résultats plus controversés. Pour certains, l'oxygénation musculaire diminuerait progressivement jusqu'à l'atteinte d'un plateau correspondant

au deuxième seuil ventilatoire (Maehara et al. 1997; Bhambhani et al. 1997, 2007; Grassi et al. 1999; Neary et al. 2001; Hiroyuki et al. 2002; Legrand et al. 2007; Subudhi et al. 2007; Rupp et al. 2008; Rissanen et al. 2012; Boone et al. 2016). Ce plateau est interprété comme l'atteinte des capacités maximales d'extraction en O₂ du muscle. D'autres en revanche, rapportent une diminution accrue d'O₂Hb à l'exercice maximal, qui est attribuée à une accélération de l'effet Bohr facilitant la dissociation de l'Hb et de l'O₂ (Figure 6) (Chance et al. 1992; Miura et al. 1998; Bhambhani et al. 1999; Grassi et al. 1999). Concernant THb, pour des valeurs proches de $\dot{V}O_{2max}$, il présente soit un plateau, témoin d'une perfusion musculaire maximale, soit une diminution (Grassi et al. 1999; Hiroyuki et al. 2002; Bhambhani 2004; Legrand et al. 2007; Subudhi et al. 2007; Rupp et al. 2008). La diminution de THb reflète une vasoconstriction locale (Legrand et al. 2007) qui peut avoir plusieurs origines : la redistribution du flux sanguin vers d'autres territoires (Harms et al. 1997; Saltin et al. 1998; Harms et al. 1998b), ou une diminution de la perfusion microvasculaire induite par les pressions intramusculaires élevées durant l'exercice maximal (Henderson et al. 2012).

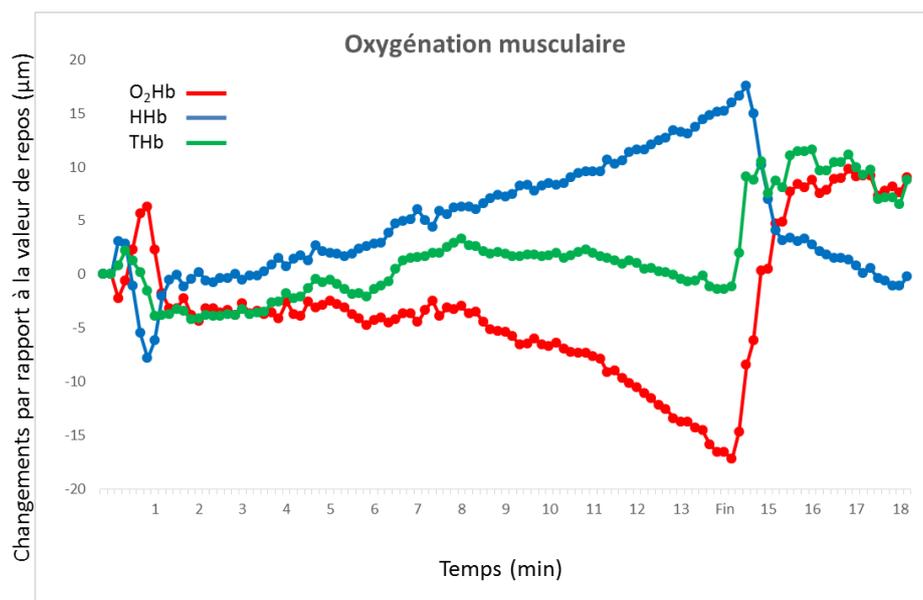


Figure 6 : Signaux individuels de l'oxygénation musculaire du vaste latéral de la cuisse lors d'un exercice incrémental suivi des trois premières minutes de récupération, en rouge l'O₂Hb, en bleu l'HHb et en vert le THb.

1.4.2 Balance pro/antioxydant lors de l'augmentation de la $\dot{V}O_2$

Tout en étant indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, l'O₂ est également la source de produits dérivés qui peuvent causer des dégâts aux cellules. En conditions physiologiques normales, la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS : Reactive Oxygen Species), est compensée par les antioxydants (AO) afin de maintenir l'homéostasie. Lorsque la balance pro/antioxydant est

équilibrée, et que les ROS sont présents en concentrations modérées, ils jouent un rôle physiologique important dans les processus apoptotiques (Buttke and Sandstrom 1994) et phagocytaires (Rahal et al. 2014), dans la transmission du signal en général (Duracková 2010) mais également dans la contraction musculaire. En effet Reid et al. (Reid 2001) ont proposé l'existence d'un milieu redox optimal permettant le développement d'une force de contraction maximale. Cependant, si la production de ROS devient trop abondante et que les systèmes antioxydants sont dépassés, la balance oxydante se déséquilibre ce qui aboutit à l'état de « stress oxydant » (Sies 2015). Ce dernier peut survenir dans des conditions physiologiques particulières telles que l'exercice physique (Fisher-Wellman and Bloomer 2009) ou l'hypoxie (Miyata et al. 2011). La répétition des attaques oxydantes provoque des dommages cellulaires et tissulaires, stimule les processus inflammatoires et est ainsi impliquée dans les dommages musculaires induits par l'activité physique (Dekkers et al. 1996; Bejma and Ji 1999). L'anion superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle ($\cdot OH$) font partis des principaux ROS et leurs sources de production sont diverses (Figure 7):

- Chaîne de transport des électrons : La principale source de production des ROS est la mitochondrie. L'être humain puise une grande partie de son énergie dans la respiration mitochondriale. Au cours de ce processus, une fuite d'électrons est observée au niveau des complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire, ce phénomène va alors être à l'origine de la réduction de l' O_2 en O_2^- (Lenaz 1998).
- La voie de la xanthine oxydase : La xanthine oxydase, qui catalyse l'oxydation d'hypoxanthine en xanthine puis celle de la xanthine en acide urique tout en produisant du peroxyde d'hydrogène et l'anion superoxyde, est une source de production de ROS lors des cycles d'ischémie reperfusion (Sies and Jones 2007).
- La voie de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase : la NADPH oxydase, complexe impliqué dans la phagocytose via le transfert d'électrons à travers les membranes pour réduire l' O_2 en O_2^- est également un producteur de ROS (Paravicini and Touyz 2008).
- Découplage de la NO synthase endothéliale : L'oxyde nitrique (NO) est une espèce radicalaire qui est sécrétée naturellement par l'endothélium. Il joue un rôle primordial dans la répartition des flux sanguins grâce à son effet vasodilatateur. La production de NO, par les enzymes NO synthases, se fait à partir de L-arginine et d'oxygène. Cependant la réduction de la concentration de L-arginine ou de cofacteur BH_4 mène à un découplage du flux d'électrons qui entraîne la formation d' O_2^- plutôt que de NO (Alkaitis and Crabtree 2012). L' O_2^- réagit également avec le NO pour former du péroxynitrite ($ONOO^-$) dérivé toxique du NO.

Pour lutter contre les ROS il existe trois enzymes au pouvoir antioxydant, la superoxyde dismutase (SOD), le glutathion peroxydase (GPX) et la catalase (CAT) (Fridovich 1995; Sies 1997; Kirkman and Gaetani 2007). Le glutathion réductase qui intervient dans le mode d'action de GPX peut également être considéré comme une enzyme aux effets antioxydants (Figure 7).

L'exercice physique, comme toute situation dans laquelle la consommation en oxygène augmente, est susceptible d'entraîner une production accrue de ROS (Vollaard et al. 2005). Au cours de l'exercice, la demande énergétique conduit à une suractivité de la chaîne respiratoire mitochondriale et de la NADPH oxydase, ainsi qu'à l'activation de la xanthine oxydase, suite à des épisodes d'ischémie/reperfusion localisés qui génèrent une surproduction de ROS. De plus, le stress mécanique subi par les fibres musculaires au cours de l'effort induit des microlésions amorçant des processus inflammatoires et oxydants en post-exercice (Bloomer and Goldfarb 2004).

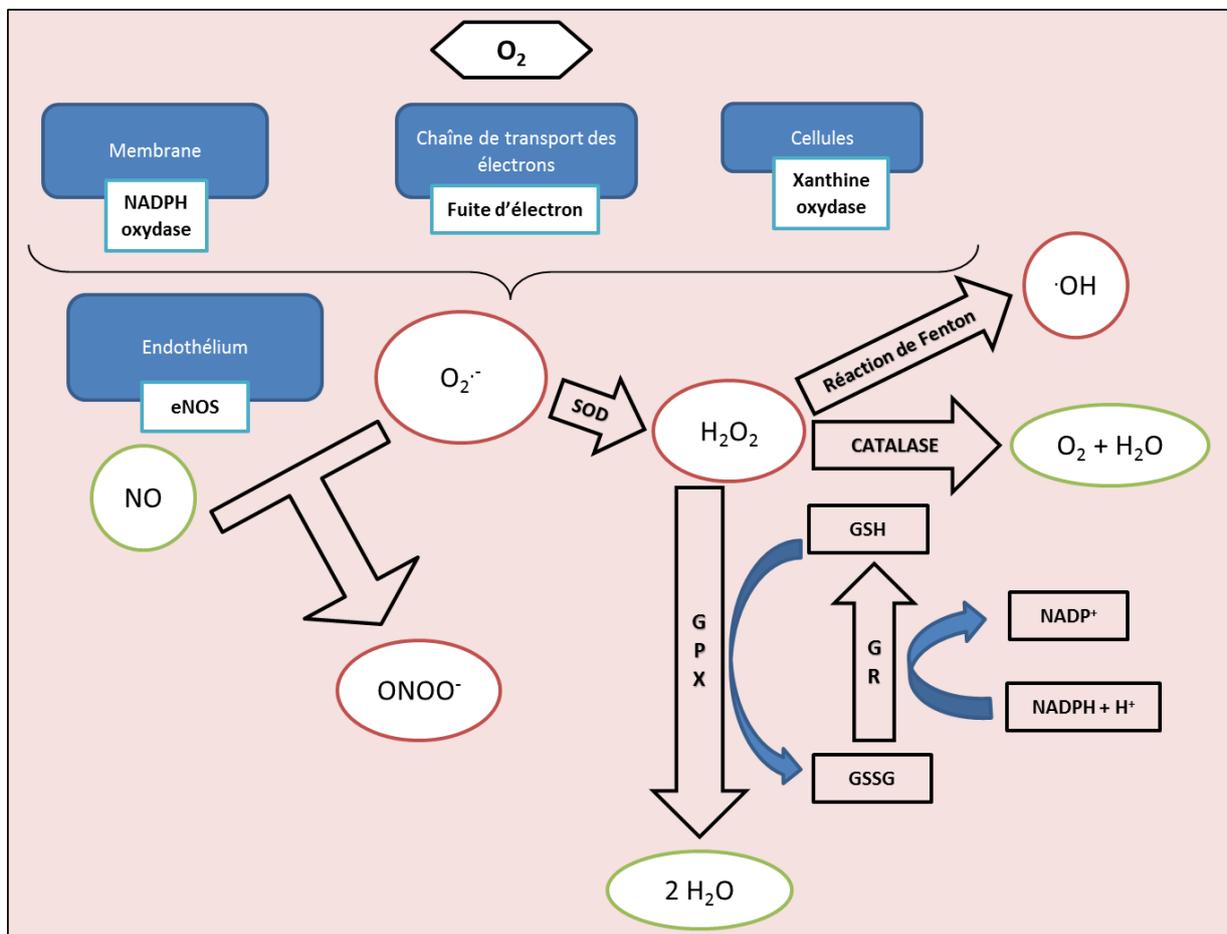


Figure 7 : Schéma des voies de production de ROS et des défenses enzymatiques de l'organisme où GSH : glutathion réduit, GSSG : glutathion oxydé et GR : glutathion réductase.

Synthèse :

A l'exercice les muscles sont les plus grands consommateurs d'O₂. L'activité métabolique augmente avec l'intensité de l'exercice jusqu'à une limite : la $\dot{V}O_{2max}$. La plupart du temps, cette dernière est limitée par le système cardio-vasculaire.

L'augmentation de la $\dot{V}O_2$ entraîne une surproduction de ROS qui jouent un rôle de messagers, et sont impliqués dans la contraction musculaire. Cependant l'excès de ROS peut causer des dommages cellulaires et tissulaires.

1.5 Commande centrale et oxygénation cérébrale à l'exercice

A l'origine des contractions musculaires dans le cadre d'un exercice physique, il y a un ordre du système nerveux. Et il s'avère que le cerveau est lui-même un organe très actif sur le plan métabolique. En effet sa masse ne représente en moyenne que 2% du corps, alors qu'il est responsable d'environ 20% de la consommation d'O₂ au repos. Etant donné ces besoins élevés en O₂, le débit sanguin cérébral représente 15% du \dot{Q}_c de repos, et fait l'objet d'une régulation complexe pour assurer un apport suffisant en O₂ en toutes circonstances et surtout pendant l'exercice (Lassen 1959; Ogoh and Ainslie 2009). Lors de l'exercice, l'activation corticale des aires motrices et sensorimotrices entraîne une augmentation localisée du débit sanguin cérébral (Secher et al. 2008). Cette hyperémie fonctionnelle est un phénomène fondamental des fonctions cérébrales découvert à la fin du XIX^{ème} siècle (Mosso 1880; Roy and Sherrington 1890). Aujourd'hui, elle se définit par la dilatation des artérioles et des capillaires dans une région précise du cerveau. Dans le même temps, une autre zone du cerveau éloignée connaît une constriction des vaisseaux sanguins afin de maintenir un apport en oxygène adéquat dans la zone active, c'est le concept du couplage neuro-vasculaire (Perrey 2008). Ainsi il est possible d'évaluer l'activité cérébrale par le biais de l'oxygénation et de la NIRS. Lors d'un exercice, plusieurs zones cérébrales sont activées comme les cortex, préfrontal, pré-moteur et moteur. Si le cortex préfrontal n'est pas une aire corticale contribuant directement au contrôle neuronal du mouvement comme les aires motrices, il est impliqué indirectement dans la commande motrice. En effet, il est responsable de la programmation des zones pré-motrices, de la planification du mouvement, des stratégies de stimulation, de la prise de décisions, y compris celle de mettre un terme à l'effort (Sahyoun et al. 2004; Suzuki et al. 2004). De par sa facilité d'accès et son intérêt physiologique, le cortex préfrontal est l'une des zones du

cerveau les plus étudiées à l'aide de la NIRS lors d'exercices aérobie mettant en jeu une grande masse musculaire. De plus, une étude explorant l'ensemble des cortex, préfrontal, pré-moteur et moteur à l'aide d'une NIRS possédant plusieurs sondes montre que l'oxygénation cérébrale est fortement corrélée dans ces trois zones (Subudhi et al. 2009).

Lors d'intensités d'exercice sous maximales, l'oxygénation cérébrale augmente en réponse à une demande en O₂ et à une activation neuronale plus élevée (Ide et al. 1999; Colier et al. 1999; Bhambhani et al. 2007; Subudhi et al. 2007, 2008, 2009; Rupp et al. 2008). Puis à l'approche de l'intensité maximale d'exercice, l'oxygénation cérébrale diminue, se traduisant par une chute d'O₂Hb et une augmentation d'HHb (Subudhi et al. 2007, 2008, 2009; Rupp et al. 2008; Boone et al. 2016) (**Figure 8**). Les études rapportent en revanche des résultats contradictoires sur le THb qui selon les cas, diminue, reste stable ou augmente légèrement à l'exercice maximal (Bhambhani et al. 2007; Subudhi et al. 2007, 2008, 2009; Rupp et al. 2008). La réduction de l'oxygénation cérébrale peut s'expliquer par un déséquilibre entre débit sanguin cérébral régional et métabolisme cérébral (González-Alonso et al. 2004). La diminution de l'oxygénation cérébrale est en partie liée, à l'effet vasoconstricteur de l'hypocapnie induite par l'hyperventilation inhérente à l'exercice d'intensité maximale (Bhambhani et al. 2007; Subudhi et al. 2007; Vogiatzis et al. 2011).

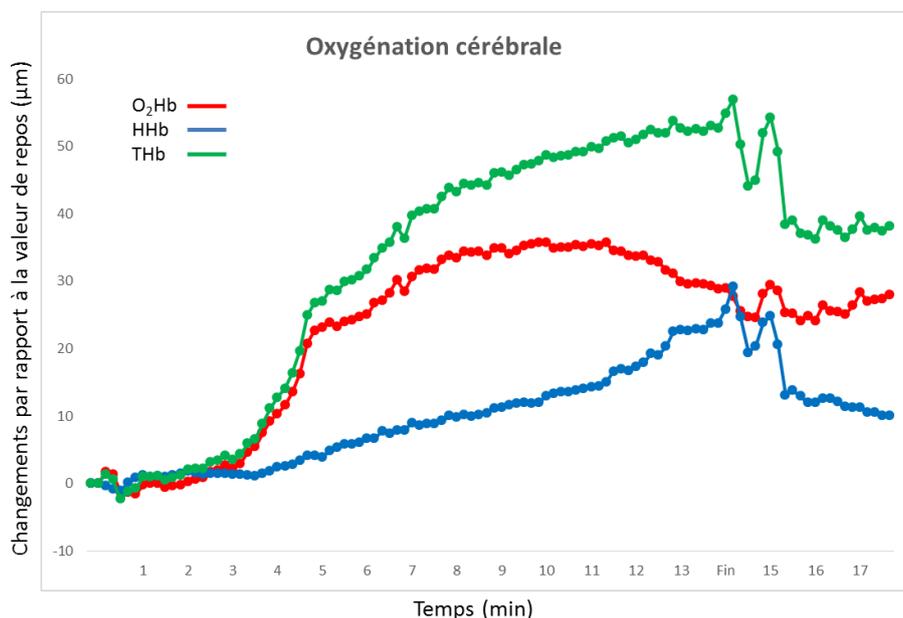


Figure 8 : Signaux individuels de l'oxygénation du cortex préfrontal lors d'un exercice incrémental suivi des trois premières minutes de récupération, en rouge l'O₂Hb, en bleu l'HHb et en vert le THb.

Ainsi, compte tenu de l'implication de l'activité corticale dans le mouvement, une diminution de la disponibilité en O₂ au niveau cérébral pourrait être un mécanisme de limitation physiologique à l'effort.

1.6 Impact de l'entraînement en endurance

La performance d'endurance peut être définie comme la capacité à maintenir une puissance ou une vitesse le plus longtemps possible (Jones and Carter 2000). Ainsi, lorsque la notion de durée est abordée, elle va de pair avec le métabolisme aérobie qui est le seul en mesure de fournir l'énergie nécessaire au cours d'un effort prolongé. Les déterminants physiologiques de la performance d'endurance dépendent donc de la $\dot{V}O_2\text{max}$, qui est conditionnée entre autre par l'efficacité du métabolisme aérobie, mais pas uniquement (Figure 9) (Coyle 1999).

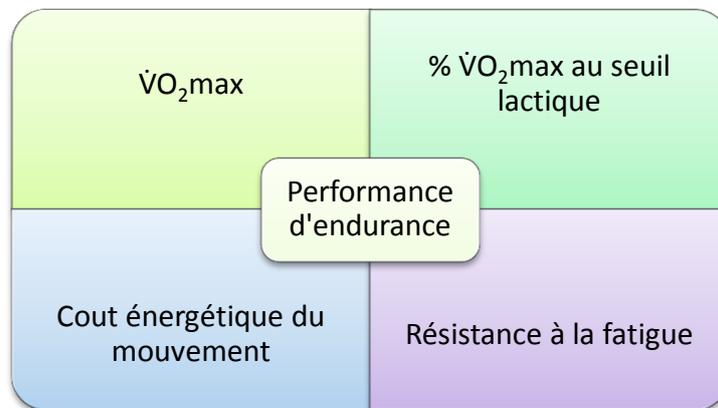


Figure 9 : Les déterminants physiologiques de la performance d'endurance : la $\dot{V}O_2\text{max}$, le pourcentage de $\dot{V}O_2\text{max}$ auquel une accumulation de lactate apparait, l'économie de mouvement, la résistance à la fatigue (contribution du système nerveux central).

L'entraînement consiste en des répétitions régulières d'exercice afin de stimuler des adaptations des différents systèmes impliqués dans la performance. Ainsi, les athlètes entraînés présentent des caractéristiques physiologiques différentes par rapport aux sujets non entraînés et représentent donc une population spécifique. Chez les athlètes d'endurance ces adaptations se font principalement au niveau des déterminants de la $\dot{V}O_2\text{max}$. Comme vu précédemment, la $\dot{V}O_2\text{max}$ est dépendante de l'interaction entre différents systèmes et varie en fonction : de la capacité de diffusion pulmonaire, du débit cardiaque maximal, de la capacité de transport de l' O_2 par le sang et des capacités d'extraction de l' O_2 et d'oxydation au niveau musculaire (Bassett and Howley 2000). L'entraînement en endurance regroupe de nombreuses modalités de pratique où l'intensité et le volume sont très variables allant de l'entraînement continu à l'interval-training (Kubukeli et al. 2002). Quelle que soit la modalité choisie, de multiples adaptations au niveau des différents systèmes vont

survenir dans le but d'améliorer la $\dot{V}O_2\text{max}$ et de repousser le plus loin possible l'accumulation de lactate.

1.6.1 Adaptations musculaires à l'entraînement

Au niveau des muscles, l'entraînement provoque une série de modifications structurelles qui permettent l'amélioration de la performance. En effet, la taille des fibres musculaires les plus impliquées dans le métabolisme (fibres I) aérobique augmente. Le pourcentage de fibre I et II varie en revanche peu avec l'entraînement en endurance bien que les fibres II puissent développer des caractéristiques plus oxydatives (Marcell et al. 2003). Une augmentation du nombre de capillaires par fibre musculaire est également observée. Le nombre de capillaires peut être augmenté jusqu'à 15% après un entraînement aérobique (Marcell et al. 2003). Grâce à cela, la surface disponible pour les échanges gazeux au niveau musculaire est agrandie et la diffusion de l' O_2 est améliorée. De plus les échanges de nutriments et de chaleur sont optimisés. Le contenu en myoglobine peut lui être augmenté de 75% grâce à l'entraînement. La myoglobine dont la structure est proche de l'Hb permet le transfert de l' O_2 jusqu'aux mitochondries et permet également aux muscles de fixer l' O_2 et d'augmenter leur capacité oxydative. La production d'énergie aérobique ayant lieu dans la mitochondrie, ces dernières sont également sujettes à des modifications structurelles, en effet, leur taille et leur nombre sont grandement accrus avec l'entraînement en endurance.

L'ensemble de ces modifications structurelles entraîne ou s'accompagne de modifications fonctionnelles. L'activité des enzymes oxydatives mitochondriales est ainsi plus élevée chez les personnes entraînées (Mujika et al. 2009; Hughes et al. 2018). Ces adaptations ont des conséquences métaboliques et vont permettre de repousser l'apparition du seuil lactique et d'épargner les stocks de glycogène. Si elles participent à l'élévation de la $\dot{V}O_2\text{max}$, il semblerait en revanche que les capacités d'oxydation mitochondriale ne soient pas limitantes pour cette dernière, puisque malgré l'augmentation constante de l'activité des enzymes au cours d'une période d'entraînement, la $\dot{V}O_2\text{max}$ atteint tout de même un plafond (Costill et al. 1979). Ce plafonnement est donc probablement lié aux apports en O_2 .

1.6.2 Adaptations hématologiques à l'entraînement

Au niveau hématologique, l'entraînement aérobie va augmenter la volémie grâce à deux mécanismes ; l'augmentation du volume plasmatique ainsi que celle du volume de GR. Le volume plasmatique est accru grâce à l'élévation des concentrations en protéines plasmatiques qui régulent la pression osmotique et entraînent un appel d'eau des tissus vers le sang. La synthèse de nouvelles protéines participe également à l'élévation du volume plasmatique tout comme la production de vasopressine et d'aldostérone favorisant la rétention de sodium et donc d'eau au niveau des reins. Si l'augmentation de la masse et du volume de GR à la suite d'un entraînement en endurance sont admis dans la littérature, leurs causes ne sont en revanche pas clairement établies (Mairböurl 2013).

Quoiqu'il en soit, l'augmentation concomitante de ces deux paramètres permet d'améliorer le transport de l'O₂, sans pour autant augmenter l'Hte et donc la η sanguine. En effet l'augmentation du VES décrite ci-dessous compensera la diminution de la concentration d'hémoglobine dans le sang. Chez les athlètes très entraînés, l'Hte atteint même parfois des valeurs basses rencontrées dans l'anémie. Ces valeurs ne sont pas dues à un manque de GR bien au contraire, mais à une hémodilution induite par l'augmentation du volume plasmatique. Ainsi, l'hypervolémie sans élévation de la η sanguine compense l'hémodilution grâce à ses avantages pour la thermorégulation, la facilitation du remplissage des cavités du cœur et la diminution des résistances périphériques (Mujika et al. 2009; Hellsten and Nyberg 2015).

1.6.3 Adaptations cardiovasculaires à l'entraînement

C'est au niveau cardiaque que les plus grandes adaptations sont observées. De nombreuses modifications structurelles ont lieu au niveau du cœur afin d'augmenter le \dot{Q}_{max} par une augmentation du VES.

En réponse à l'augmentation de la charge de travail induite par l'entraînement, apparaît une augmentation de la masse et du volume du cœur. L'augmentation de la masse témoigne d'un épaississement des parois et celle du volume est liée à l'agrandissement de la cavité cardiaque la plus déterminante pour le \dot{Q}_c , le ventricule gauche (Hellsten and Nyberg 2015). A l'instar d'un muscle squelettique, l'entraînement aérobie implique une hypertrophie du myocarde. Dans ces circonstances, puisqu'elle s'accompagne d'un agrandissement du ventricule gauche, elle n'est pas pathologique. L'augmentation du ventricule gauche et donc du VES découle directement de

l'élévation de la volémie qui contribue à accroître le volume télédiastolique qui va étirer les parois du ventricule et permettre une meilleure restitution élastique. De plus l'augmentation de la taille du myocarde permet une plus grande force de contraction qui joue sur le VES. Ces modifications s'accompagnent d'améliorations fonctionnelles au niveau de la contractilité cardiaque et des résistances périphériques (Mujika et al. 2009; Hellsten and Nyberg 2015).

L'augmentation du VES est visible au repos, à l'exercice sous maximal et à l'exercice maximal. Au repos et à l'exercice sous maximal, la FC va être impactée par les changements de VES. En effet, pour une intensité non maximale, les besoins vont être les mêmes qu'avant l'entraînement, le \dot{Q}_c n'est pas modifié mais la contribution du VES dans ce dernier est plus grande et donc la FC est diminuée. Cependant, le ralentissement du rythme cardiaque permet également d'augmenter le temps de remplissage des ventricules ce qui accroît le VES. Ainsi la chute de FC permet d'améliorer le VES, et la hausse du VES contribue à faire diminuer la FC (Mujika et al. 2009; Hellsten and Nyberg 2015). Il est, dans ces conditions, difficile de savoir lequel des deux phénomènes apparaît en premier. En revanche la FC_{max} semble moins impactée par l'entraînement en endurance que la FC de repos ou la FC sous maximale. Cependant, certaines études rapportent une diminution de la FC_{max} suite à une période d'entraînement aérobie (Costill et al. 1988), et une augmentation de cette dernière après une période de désentraînement (Houmard et al. 1992). Les mécanismes à l'origine de la baisse de la FC_{max} chez les athlètes d'endurance seraient une augmentation de l'influence du système nerveux parasympathique, une augmentation du volume plasmatique nécessitant un temps de remplissage des ventricules plus long, une régulation du baroréflexe, une augmentation du volume du cœur et une diminution de ses capacités chronotropes (Zavorsky 2000). Au final, la moindre chute de FC_{max} et l'augmentation du VES_{max} vont permettre une nette augmentation du \dot{Q}_{cmax} . Comme nous l'avons précédemment évoqué, les apports en O_2 étant plus limitants que les capacités d'extraction ou les capacités oxydatives, cette hausse de \dot{Q}_{cmax} va grandement améliorer la $\dot{V}O_{2max}$ et donc in fine la performance.

L'augmentation du \dot{Q}_{cmax} n'est pas sans conséquence sur la fonction ventriculaire droite. En effet, l'augmentation du VES va entraîner un stress sur le ventricule droit qui aboutit à différentes adaptations structurelles et fonctionnelles poussées parfois jusqu'à l'extrême (La Gerche et al. 2014). Il est même avancé que le ventricule droit serait proportionnellement la cavité cardiaque la plus impactée par l'entraînement en endurance. Il en résulte des changements au niveau de la circulation pulmonaire avec une augmentation de la pression pulmonaire accompagnée d'un recrutement capillaire pulmonaire (Heinonen et al. 2013). Un remodelage vasculaire pulmonaire a également été mis en évidence tout récemment avec une dilatation des artères pulmonaires (Domenech-Ximenes

et al. 2019). Cependant dans certains cas, ce remodelage peut amener à une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires.

1.6.4 Adaptations pulmonaires à l'entraînement

Enfin, quelle que soit l'efficacité des systèmes cardiovasculaire et musculaire, la $\dot{V}O_2\text{max}$ ne peut être améliorée que si le système respiratoire est capable de saturer le sang en O_2 afin de satisfaire la demande. A l'exercice, pour assurer la fourniture en O_2 nécessaire à l'organisme, le système respiratoire va augmenter sa $\dot{V}E$ via l'élévation du VT et de la FR. Ce mécanisme permet d'amener plus d'air riche en O_2 dans les poumons, la ventilation alvéolaire est donc augmentée. Cette dernière, couplée à l'augmentation du volume sanguin pulmonaire permet d'homogénéiser le $\dot{V}A/\dot{Q}$ à l'effort. Le système respiratoire n'est généralement pas considéré comme limitant puisque la $\dot{V}E$ peut atteindre des valeurs 20 fois supérieures aux valeurs de repos lors de l'exercice, témoignant d'une grande réserve pour satisfaire les demandes en O_2 . Quelques améliorations fonctionnelles liées à l'entraînement sont rapportées, comme une meilleure diffusion pulmonaire à l'exercice maximal grâce à un flux sanguin pulmonaire accru, ou une augmentation de la force et de l'endurance des muscles respiratoires. L'entraînement en endurance permet une amélioration du VT qui aboutit donc à une contribution moindre de la FR pour des intensités sous maximales. De plus, une étude rapporte qu'un volume capillaire et une vasoréactivité pulmonaires élevés sont des prédicteurs d'une grande $\dot{V}O_2\text{max}$ (Lalande et al. 2012). Une récente étude, rapporte, elle, que c'est la capacité de diffusion de la membrane qui est améliorée chez les athlètes (Tedjasaputra et al. 2016). Dans ces études ou des athlètes sont comparés à des personnes non entraînées, il est difficile de faire la part des choses entre les modifications induites par l'entraînement et les prédispositions morphologiques et physiologiques des athlètes. Et il semblerait que l'entraînement ne mène à aucune modification structurelle du poumon selon plusieurs auteurs (Mujika et al. 2009; McKenzie 2012).

La plupart du temps, le maillon pulmonaire n'est donc pas considéré comme un facteur limitant la performance d'endurance et sa structure semble en adéquation avec les demandes en O_2 inhérentes à l'exercice (Mitchell et al. 1958; Bassett and Howley 2000). Néanmoins, il existe certaines conditions physiologiques, uniques aux athlètes entraînés en endurance, où les demandes liées à l'exercice exposent le système pulmonaire comme étant le « maillon faible » de la chaîne cardio-respiratoire. En effet, plusieurs auteurs rapportent que lorsque les limites des systèmes cardiovasculaire et musculaire sont repoussées, les demandes en O_2 peuvent dépasser les capacités structurelles du poumon (Dempsey et al. 1977, 1984). Il apparaît à présent de façon claire, que dans des conditions

physiologiques spécifiques, le système respiratoire limite le transport de l'O₂ jusqu'au muscle par l'intermédiaire de divers mécanismes (Amann 2012; McKenzie 2012) :

- L'hypoxémie induite à l'exercice
- La bronchoconstriction induite par l'effort
- Les limitations du débit expiratoire et l'augmentation de la pression expiratoire positive intrinsèque
- Le métaboréflexe des muscles respiratoires

Synthèse :

L'entraînement en endurance induit de nombreuses adaptations pour améliorer la performance notamment par le biais de la hausse de la $\dot{V}O_2$ max. Les systèmes musculaire et cardiovasculaire subissent ainsi des modifications pour accroître le transport et l'utilisation de l'O₂. En revanche, peu d'évolutions sont constatées au niveau du système respiratoire, puisqu'il est considéré à juste titre comme non limitant chez les personnes saines. Cependant, chez l'athlète très entraîné en endurance, les adaptations des systèmes cardiovasculaire et musculaire sont poussées à un tel point qu'elles confrontent l'athlète aux limites du système respiratoire. Ces limites se caractérisent par une chute de la quantité d'O₂ dans le sang à l'effort, c'est l'hypoxémie induite à l'exercice.

2) L'hypoxémie induite à l'exercice (HIE)

C'est dans les années 1940 à 1960 que plusieurs auteurs ont fait état de PaO₂ plus basse que la moyenne chez des athlètes réalisant un exercice maximal (Asmussen and Nielsen 1946; Lilienthal and Riley 1946; Holmgren and Linderholm 1958). D'autres auteurs remarquèrent une chute importante uniquement chez certains athlètes (Filley et al. 1954). Finalement, c'est en 1984 que Dempsey et al. s'intéressent aux caractéristiques de cette hypoxémie induite à l'exercice grâce à la généralisation des mesures des gaz du sang. Suite à cette publication pionnière, l'hypoxémie induite à l'exercice (HIE) a suscité l'intérêt de divers groupes de recherche jusqu'à la moitié des années 2000. De nombreuses études sur les mécanismes à l'origine de ce phénomène ont permis d'avoir une vision globale de sa physiopathologie sans pour autant pouvoir conclure sur les causes exactes de son apparition. Au-delà des causes, les conséquences de la HIE ne sont pas clairement établies alors même qu'elle impacte le transport de l'O₂ et touche très majoritairement des athlètes spécialistes d'endurance.

2.1 Définition et mesure

Dans des conditions normales d'exercice, au niveau de la mer, chez des sujets sains, les adaptations des différents systèmes à l'exercice permettent le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur et des gaz du sang, maintenant ainsi la PaO₂. Chez les athlètes d'endurance, la notion d'athlète extrême au sens physiologique du terme est associée au concept de la HIE : à force d'entraînement, les athlètes sont capables d'atteindre des $\dot{V}O_2$ très élevées, repoussant ainsi les limites de leur fonction cardiovasculaire jusqu'à faire apparaître un trouble de leur fonction respiratoire (Dempsey 1986; Prefaut et al. 2000). Dans une telle configuration, les échanges gazeux sont perturbés et l'homéostasie des gaz du sang ne peut être maintenue, y compris lors d'un exercice en plaine. C'est l'hypoxémie qui en découle qui caractérise la HIE. Ainsi différentes études ont rapporté des valeurs de PaO₂ entre 90 et 70 mmHg en fin d'exercice (Dempsey et al. 1984; Caillaud et al. 1993; Anselme et al. 1994; Préfaut et al. 1994; Aguilaniu et al. 1995; Gore et al. 1996; Durand et al. 1999; Rice et al. 1999b; Durand et al. 2000; Harms et al. 2000; Mucci et al. 2000; Hopkins et al. 2000; Edwards et al. 2000; Mucci et al. 2001; Dominelli et al. 2013). La relation de Barcroft (**Figure 4**), indique que les

chutes de PaO₂ s'accompagnent d'une désaturation artérielle et de nombreux auteurs ont mesuré chez l'athlète HIE des SaO₂ comprises entre 94% et 87% (Powers et al. 1984, 1988; Brown et al. 1993; Harms and Stager 1995; Lama et al. 1996; Gore et al. 1996; Turcotte et al. 1997; Mucci et al. 1998; Harms et al. 1998a; St Croix et al. 1998; McKenzie et al. 1999; Chapman et al. 1999; Harms et al. 2000; Sheel et al. 2000a, 2001; Walls et al. 2002; Stewart et al. 2003; Benoit et al. 2003; Nourry et al. 2004; Richards et al. 2004; Guenette et al. 2004; Durand et al. 2004a; McKenzie et al. 2005; Legrand et al. 2005; Grataloup et al. 2005, 2007; Stewart and Pickering 2007; Connes and Boucher 2010; Kyparos et al. 2012; Dominelli et al. 2013; Gaston et al. 2016; Selcen and Metin 2018).

Ainsi la HIE est définie par une chute de PaO₂ et de SaO₂, plus précisément entre le repos et l'exercice maximal et selon les critères suivants :

- Au moins 10 mmHg par rapport aux valeurs de repos (Dempsey et al. 1984; Powers et al. 1992; Harms et al. 1998a; Dempsey and Wagner 1999; Préfaut et al. 2000). Sachant que dans le cadre d'une pathologie la définition d'une hypoxémie de repos est une chute de 5 mmHg (Préfaut et al. 1988), la valeur de 10 mmHg retenue pour la détermination de la HIE tient compte de l'erreur liée à la température dans la mesure de PaO₂ qui est de 2 à 3 mmHg (Holmgren and Mcilroy 1964). En effet le décalage vers la droite de la courbe de Barcroft inhérent à l'exercice et à l'augmentation de la température peut mésestimer la valeur de PaO₂.
- La HIE peut également se déterminer à partir de la SaO₂. Les premières études à utiliser la SaO₂ comme outil de mesure de la HIE considéraient une SaO₂ < 94% comme anormale et ont fixé des seuils avec une certaine marge d'erreur : SaO₂ < 91% (Powers et al. 1988), SaO₂ < 92% (Powers et al. 1989), SaO₂ < 90% (Harms and Stager 1995). Après avoir montré que la $\dot{V}O_2$ max diminuait lorsque la SaO₂ atteignait des valeurs inférieures à 95%, Dempsey et Wagner (1999) ont proposé la classification suivante : HIE faible (SaO₂ = 95-93%), HIE modérée (SaO₂ = 93-88%), HIE sévère (SaO₂ < 88%). Cependant, ces diverses définitions ne prennent pas en compte le fait qu'il existe des différences interindividuelles dans les valeurs de repos de SaO₂. Ainsi à l'instar de la PaO₂, il est plus raisonnable de caractériser la HIE par une chute au cours de l'exercice plutôt que par une valeur seuil (Massé-Biron et al. 1990; Mucci et al. 1998; Nielsen 2003). En prenant en compte le déplacement vers la droite de la courbe de Barcroft inhérent à l'exercice, et la précision de mesure des oxymètres, Préfaut et al. (2000) ont défini la HIE comme un delta de chute de la SaO₂ d'au moins 4% entre le repos et l'exercice. En outre, étant donné qu'il existe des chutes de SaO₂ transitoires durant un exercice (Préfaut et al. 1994), le caractère persistant de la désaturation doit être pris en compte. Ainsi la définition la plus adaptée se caractérise par une chute d'au moins 4% de la SaO₂ ayant lieu au

minimum durant les 3 derniers paliers d'un exercice incrémental maximal (Durand et al. 2000; Prefaut et al. 2000).

Quelle que soit la mesure utilisée (PaO_2 ou SaO_2), ces dernières nécessitent la mesure des gaz du sang, méthode de référence pour déterminer une hypoxémie. En plus de la PaO_2 et de la SaO_2 elle permet la mesure de plusieurs composantes relatives à la HIE comme la pression artérielle en CO_2 (PaCO_2), le pH et la D(A-a)O_2 . Malgré tout il s'agit d'une méthode invasive car elle requiert la pose d'un cathéter artériel.

Il existe une technique non invasive qui permet la mesure de la SaO_2 , l'oxymétrie de pouls. Exactement comme pour la NIRS, l'oxymétrie repose sur l'absorption de lumières à des longueurs d'ondes spécifiques. Et une fois encore les différences d'absorption entre l' O_2Hb et la HHb rendent possible la mesure de la SaO_2 . Cette mesure indirecte de la SaO_2 se fait au niveau des vaisseaux du doigt ou de l'oreille et se nomme la saturation pulsée en oxygène (SpO_2).

Plusieurs études ont montré la fiabilité de cette méthode par rapport à l'analyse des gaz du sang (Breuer et al. 1990; Martin et al. 1992; Trivedi et al. 1997; Yamaya et al. 2002; Mollard et al. 2010). Il existe une corrélation entre les mesures de SaO_2 par gaz du sang et les mesures de SpO_2 au niveau de l'oreille, au repos tout comme à l'exercice, et dans différents environnements (plaine et altitude) (Mollard et al. 2010). Ces études affirment que l'oxymétrie de pouls assure l'évaluation de la SaO_2 pour des valeurs supérieures à 75%. En dessous, et bien qu'il s'agisse de valeurs exceptionnelles dans le cadre de la HIE, la corrélation entre SpO_2 et SaO_2 diminue et la SpO_2 est moins fiable. Cependant, une étude rapporte qu'il est nécessaire d'avoir un suivi continu de la SpO_2 car une mesure ponctuelle peut entraîner une erreur allant jusqu'à 4% (Nitzan et al. 2014).

L'association de l'hypoxémie à une augmentation de la différence alvéolo-artérielle en O_2 (D(A-a)O_2) reflète un trouble des échanges gazeux caractéristique. Grâce à cette mesure, il est possible d'évaluer l'intégrité des capillaires alvéolaires et de la barrière gaz sang. En effet des valeurs supérieures à 25 mmHg témoignent d'un trouble moyen des échanges gazeux, alors que des valeurs supérieures à 35 mmHg sont synonymes de troubles sévères (Dempsey and Wagner 1999). Or, plusieurs études ont montré que les athlètes HIE peuvent atteindre des valeurs de D(A-a)O_2 supérieures à 30 mmHg (Dempsey et al. 1984; St Croix et al. 1998; Rice et al. 1999b; Dominelli et al. 2013) révélant un important trouble des échanges gazeux chez ces athlètes.

Traditionnellement décrite comme une chute de PaO_2 et/ou SaO_2 entre l'exercice maximal et le repos, la HIE n'est pas un phénomène présent uniquement à l'exercice maximal et peut apparaître dès l'exercice sous maximal (Durand et al. 2000) (Figure 10). Ainsi elle semble se composer de 2 phases (Durand et al. 2000; Prefaut et al. 2000; Dominelli and Sheel 2018) :

- Une phase précoce pour des intensités allant jusqu'aux alentours de 75% $\dot{V}O_2$ max dans laquelle on note une chute de PaO_2 et une augmentation de $D(A-a)O_2$
- Une phase tardive ou l'hypoxémie est accentuée et associée à un trouble des échanges gazeux marqué en relation avec l'augmentation accrue de $D(A-a)O_2$

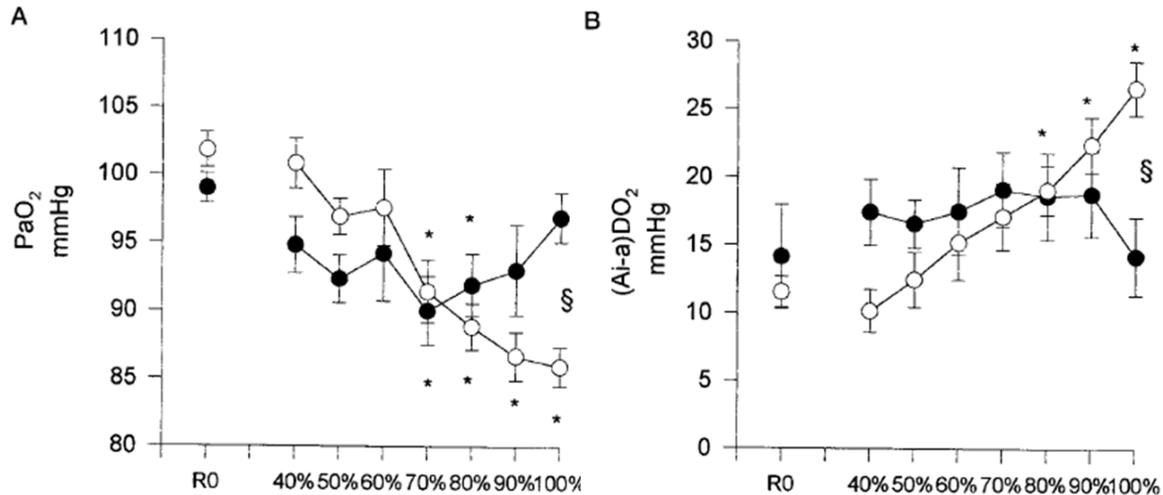


Figure 10 : Evolution de la PaO_2 et de la $D(A-a)O_2$ ($(A-i)DO_2$) lors d'un exercice maximal chez des athlètes HIE (cercles blancs) et non-HIE (cercles noirs). § différence entre athlète HIE et non-HIE, * différence par rapport aux valeurs de repos. A partir de 75% de $\dot{V}O_2$ max, la PaO_2 chute uniquement chez les athlètes HIE entraînant une hausse de la $D(A-a)O_2$ (d'après Durand et al. 2000).

Synthèse :

La HIE se mesure par la présence d'une chute en O_2 dans le sang. Ainsi, il est possible de la déterminer à partir de deux mesures différentes mais intimement liées, la PaO_2 et la SaO_2 . Une chute de 10 mmHg pour l'utilisation de la PaO_2 et une chute de 4% pour la SaO_2 durant au moins les trois derniers paliers d'un exercice maximal témoignent de la présence de la HIE. Dans les deux cas la HIE est un phénomène qui est présent au niveau de la mer et il est primordial de la déterminer dans des conditions normoxiques. En effet l'altitude entraîne, par la chute de PB, des troubles des échanges gazeux conduisant à une hypoxémie qui est aggravée pendant l'effort. Afin de pouvoir clairement identifier la cause de l'hypoxémie qui survient à l'exercice, l'évaluation de la HIE se fait en plaine.

2.2 Prévalence

La HIE est un phénomène d'autant plus curieux qu'il se produit chez des sujets sains qui ne présentent aucune pathologie respiratoire. En effet, les athlètes entraînés en endurance sont, comme nous l'avons déjà dit, les principaux concernés par la HIE. Bien qu'il soit généralement admis qu'une chute de SaO_2 à l'effort existe chez les athlètes atteignant des hauts niveaux de $\dot{V}O_2\max$ (Powers et al. 1988; Dempsey and Wagner 1999), le phénomène marqué de la HIE n'est pas présent chez tous les athlètes entraînés en endurance. Peu d'études se sont finalement intéressées à la prévalence du phénomène. La première, menée par Powers et al. (1988) portait sur 25 sujets et a montré une prévalence de 52% chez des sportifs hommes avec des $\dot{V}O_2\max > 68 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$. Cette prévalence de 52% est par la suite devenue un standard de la littérature et a été citée à plus de 100 reprises depuis sa publication (Constantini et al. 2017a). Elle ne repose cependant que sur une seule étude avec un effectif relativement réduit (25 athlètes), et malgré le fait que des études sur la HIE rapportent des chiffres qui confirment cette prévalence (Turcotte et al. 1997; Durand et al. 2000; Mucci et al. 2000; Connes et al. 2004a; Grataloup et al. 2005, 2007; Gaston et al. 2016), d'autres rapportent des chiffres plus contradictoires avec des prévalences plus élevées (60-75%) (Dempsey et al. 1984; Brown et al. 1993; Connes et al. 2004b; Guenette et al. 2004; Connes and Boucher 2010) ou plus faibles (30-35%) (Sheel et al. 2000a; Alis et al. 2015). Ainsi, Constantini et al. (2017) se sont tout récemment intéressés à la prévalence de la HIE en regroupant les données de plus de 124 tests d'effort maximaux réalisés dans leur laboratoire entre 1993 et 2007. Les sujets devaient être sains et âgés de 18 à 40 ans, avoir réalisé un test maximal incrémental sur tapis roulant et avoir une $\dot{V}O_2\max > 60 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ pour pouvoir être inclus dans l'analyse. La SpO_2 a été mesurée avec le même oxymètre lors de l'ensemble des tests d'effort pour limiter les biais. Afin de comparer leurs résultats avec ceux de Powers et al. (1988), les auteurs ont désigné une sous cohorte avec les mêmes caractéristiques aérobies ($\dot{V}O_2\max > 68 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) et la même définition de la HIE ($SaO_2 \leq 91\%$). Il s'avère que dans cette sous cohorte de 79 athlètes la prévalence de la HIE était de 70% et donc bien supérieure à la précédente valeur. De plus, les résultats sur l'ensemble de la cohorte de l'étude montrent que lorsque la HIE est définie selon la classification de Dempsey et Wagner (1999), 57% des athlètes présentent une HIE modérée ($SaO_2 = 93-88\%$) et 27% présentent une HIE sévère ($SaO_2 < 88\%$), ce qui représente un total de 84% des athlètes.

Les différences entre ces deux études centrées sur la prévalence de la HIE peuvent s'expliquer d'une part par le nombre limité de sujets présents dans l'étude de Powers et al. (1988), et d'autre part par

la différence de modalité d'exercice. En effet, dans l'étude de Powers et al. (1988) les athlètes effectuaient un test incrémental sur ergocycle alors que dans l'étude de Constantini et al. (2017) le test se faisait sur tapis roulant. Ainsi ce résultat confirme que la HIE tout comme la $\dot{V}O_2\text{max}$ sont plus importantes lors d'un exercice de course par rapport à un exercice sur cycle (Gavin and Stager 1999; Hopkins et al. 2000; Rice et al. 2000; Galy et al. 2005). En effet, la course à pied engage une masse musculaire plus importante et donc une plus grande extraction d' O_2 . La pression veineuse en O_2 (PvO_2) plus basse est de fait plus difficile à compenser avec un trouble des échanges gazeux. Au-delà des exercices de course ou de vélo, la HIE apparaît également au cours d'exercices sur rameur (Nielsen et al. 1999; Durand et al. 2004a; Kyparos et al. 2012). Ces études rapportent des résultats contradictoires concernant la prévalence de la HIE dans cette spécialité, allant de 50% à 100%. Il semblerait cependant que le mouvement spécifique de regroupement en aviron induise une limite ventilatoire d'ordre mécanique capable en théorie de favoriser la survenue de la HIE (Cunningham et al. 1975; Szal and Schoene 1989; Smith et al. 1994). Une étude a également montré la présence de la HIE chez les nageurs sans pour autant renseigner sur sa prévalence (Spanoudaki et al. 2004). Dans cette étude, la HIE apparaissait chez des nageurs avec de fortes $\dot{V}O_2\text{max}$ ($5,3 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$) alors qu'elle n'était pas présente chez des pratiquants de natation dont la $\dot{V}O_2\text{max}$ était plus faible ($3,4 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$). Ainsi, il semblerait qu'au-delà des modalités de pratique, le niveau soit également déterminant dans la prévalence de la HIE.

En effet plusieurs études ont montré une corrélation négative entre la $\dot{V}O_2\text{max}$ et la SaO_2 ou la PaO_2 en fin d'exercice (Williams et al. 1986; Lama et al. 1996; Nielsen 2003; Hopkins 2006; Dominelli et al. 2013). Ainsi, plusieurs auteurs rapportent que pour des $\dot{V}O_2\text{max}$ moyennes de $62\text{-}63 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, la SaO_2 moyenne est de 91% (Durand et al. 2004a; Legrand et al. 2005; Grataloup et al. 2007; Gaston et al. 2016) tandis que pour des $\dot{V}O_2\text{max}$ plus élevées ($66\text{-}71 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) la SaO_2 chute à 88%. Pedersen et al. (1996) rapportent même une SaO_2 moyenne de 80% pour des valeurs de $\dot{V}O_2\text{max}$ de $75 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$. Cependant ces résultats restent à nuancer puisqu'il existe de fortes différences de chute de SaO_2 pour une même $\dot{V}O_2\text{max}$ atteinte (Nielsen 2003). A titre d'exemple, pour une SaO_2 de 90% atteinte sur ergocycle, les auteurs trouvent des valeurs de $\dot{V}O_2\text{max}$ correspondantes de $77 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ (Gore et al. 1996), $71 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ (Lama et al. 1996), $69 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ (Sheel et al. 2000a), $67 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ (Brown et al. 1993) ou encore $65 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ (Connes and Boucher 2010). De plus dans leur étude, Constantini et al. (2017) n'ont pas réussi à démontrer de corrélation entre $\dot{V}O_2\text{max}$ et SaO_2 malgré leur nombre élevé de sujets (**Figure 11**). Dans cette étude, les athlètes avaient des $\dot{V}O_2\text{max}$ moyennes de $70.2 \pm 5.3 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ et répondaient à des critères spécifiques (mâle, $\dot{V}O_2\text{max} > 60 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) qui en font une population homogène ne représentant pas l'ensemble de la population de sportifs susceptibles de développer une HIE.

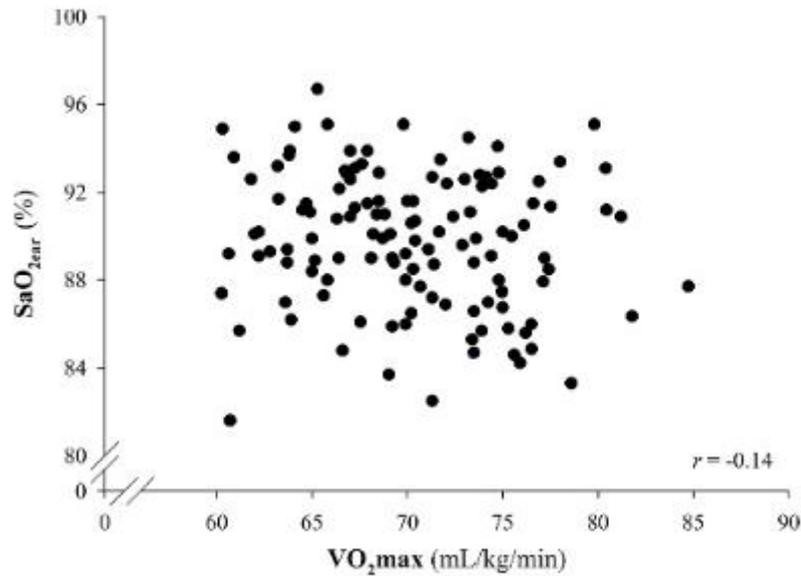


Figure 11 : Relation entre SaO₂ et VO₂max (d'après Constantini et al. 2017)

Les dernières études semblent donc indiquer que la prévalence de la HIE est comprise entre 70% et 84% mais uniquement chez des athlètes masculins de très haut niveau pendant un effort de course à pied. Au-delà du niveau d'entraînement et de la modalité d'exercice, il semblerait que d'autres facteurs influencent la prévalence de la HIE :

- Plusieurs études avancent que les femmes développent plus souvent la HIE et ce avec une sévérité plus importante que les hommes (65-75%), (Figure 12), (Harms et al. 1998a; St Croix et al. 1998; Wetter et al. 2001; Richards et al. 2004; Dominelli et al. 2013). Au contraire, d'autres ne montrent aucun impact du genre sur la HIE (Hopkins et al. 2000; Olfert et al. 2004). Cependant, ces comparaisons sur la prévalence reposent sur le chiffre de Powers et al. (1988) et non sur celui avancé par Constantini et al. (2017), et il est possible que la réévaluation du chiffre de la prévalence de la HIE efface les différences homme-femme. En revanche, les femmes ayant des capacités de travail moins importantes que les hommes, la HIE apparaît dans cette population pour des $\dot{V}O_2$ max plus faibles, pouvant même être inférieures à $50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ (Guenette et al. 2004). Guenette et Sheel (2007) rapportent que les hommes développent une HIE pour des valeurs de $\dot{V}O_2$ max qui sont 150% supérieures aux valeurs de $\dot{V}O_2$ max prédictives dans cette même population, à savoir des athlètes très entraînés. Alors que chez les femmes, la HIE peut se développer pour des valeurs de $\dot{V}O_2$ max 15% à 20% en dessous des valeurs prédictives (Harms et al. 1998a; Richards et al. 2004). Si au regard des dernières publications (Constantini et al. 2017a), il n'est pas garanti que la prévalence de la HIE soit plus importante chez les femmes que chez les hommes, elle survient tout de même pour des niveaux de $\dot{V}O_2$ max plus faibles chez ces dernières. Ainsi, les

athlètes féminines seraient plus à même de développer une HIE avec des niveaux d'entraînement plus faibles. L'une des principales hypothèses explicatives repose sur les différences anatomiques entre genres qui aboutissent à des volumes pulmonaires moins importants chez les femmes (Dominelli and Sheel 2018).

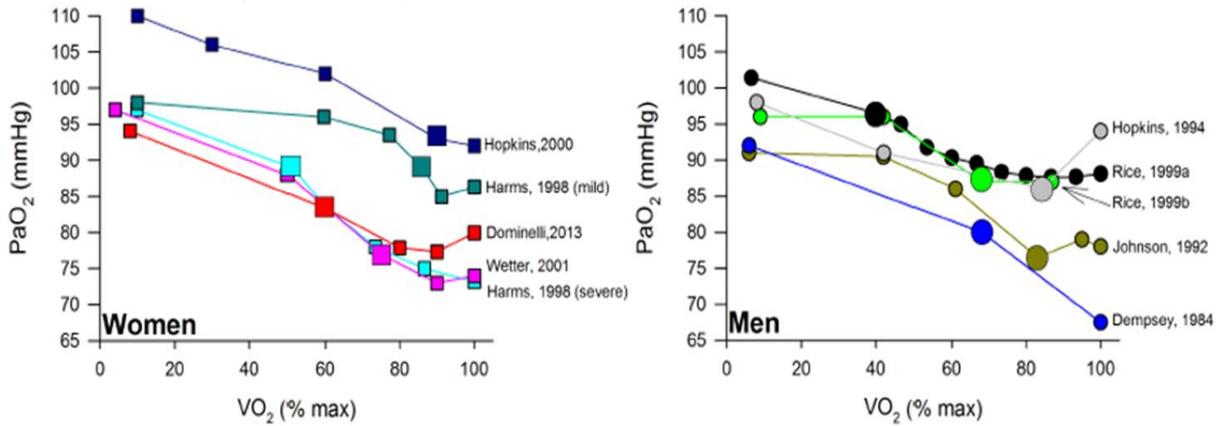


Figure 12 : Cinétique de la HIE chez les hommes et les femmes (Dominelli and Sheel, 2018)

- L'âge semble avoir un impact sur la prévalence de la HIE. Il a été démontré que la HIE peut aussi bien être présente chez des athlètes pré pubères (Nourry et al. 2004), que chez des athlètes seniors de bon niveau (60-70 ans). Ainsi Nourry et al. (2004) rapportent une prévalence de 29% chez les jeunes athlètes quand une prévalence de 70% (Massé-Biron et al. 1990) à 100% (Préfaut et al. 1994; Aguilaniu et al. 1995) est montrée chez des athlètes âgés et ce malgré des $\dot{V}O_2\text{max}$ réduites allant de 32 à 44 ml.min⁻¹.kg⁻¹ (Anselme et al. 1994; Préfaut et al. 1994, 1997; Mucci et al. 1998). Basée sur le fait que l'âge entraîne un déclin de la fonction pulmonaire, avec par exemple l'augmentation des contraintes mécaniques de la ventilation, une diminution des capacités de diffusion et une hausse de la pression artérielle et capillaire, la prévalence de la HIE paraît donc augmenter à mesure que l'âge avance (Préfaut et al. 1994), mais aucune étude n'a à ce jour démontré ce phénomène.
- Il semblerait que la charge d'entraînement et les modalités de ce dernier soient impliquées dans la prévalence de la HIE. Une différence de volume d'entraînement entre athlètes HIE et non-HIE a été montrée (Durand et al. 2000). De plus, la désaturation à l'exercice est plus importante lors de périodes où la charge d'entraînement est élevée (13 heures/semaine) par rapport à une période où elle est plus faible (6 heures/semaine) (Galy et al. 2003). Plusieurs études montrent d'ailleurs une aggravation de la chute de saturation à l'exercice après une période de 3 mois d'entraînement intensif (Figure 13) (Rowell et al. 1964; Miyachi and Katayama 1999). Il a également été montré qu'un entraînement de type interval-training

intensif pendant seulement 8 semaines (140% de la vitesse maximale aérobie, 3 séances par semaine) augmentait l'apparition ou renforçait la HIE chez des athlètes initialement non entraînés en endurance (Mucci et al. 2004). L'élévation de la prévalence de la HIE avec la charge d'entraînement semble intimement liée au fait que le maillon pulmonaire soit le moins entraînable de la chaîne de transport et d'utilisation de l'O₂.

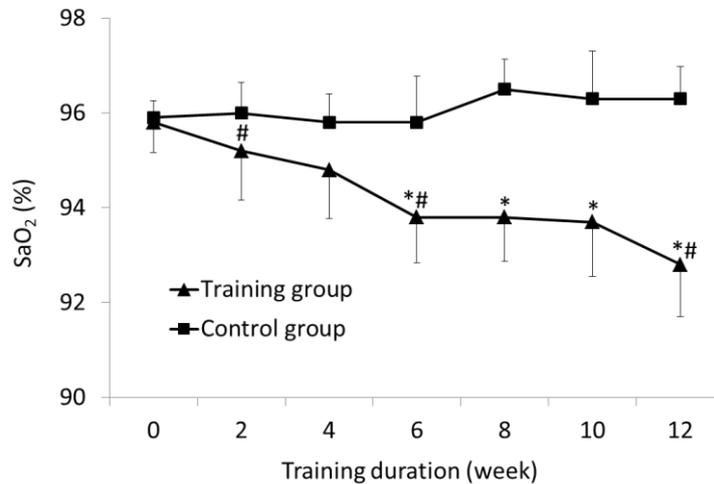


Figure 13 : Diminution de la SaO₂ au cours d'une période de 12 semaines d'entraînement (triangles) par rapport à un groupe contrôle (carrés) (d'après Miyachi & Katayama, 1999). * différence par rapport au groupe contrôle, # différence par rapport à la valeur de la semaine précédente.

Synthèse :

La prévalence de la HIE se situe aux alentours de 70% lors d'un effort de course à pied chez des athlètes masculins mais pourrait être inférieure lors d'un effort se déroulant sur vélo (50%).

Cependant, elle est influencée par un certain nombre de facteurs à prendre en compte : l'âge, le sexe, le niveau de pratique, la modalité d'exercice ainsi que la charge et le type d'entraînement de l'athlète. Ainsi, ce sont potentiellement autant de prévalences différentes qui peuvent être avancées en fonction de la population étudiée.

2.3 Etiologie

Si l'entraînement en endurance permet l'augmentation de la $\dot{V}O_2\text{max}$ (Thomas et al. 1984; Hoppeler and Lindstedt 1985; Saltin 1985), cette dernière se fait en grande partie aux niveaux cardiovasculaire

et musculaire laissant le système pulmonaire face à ses limites (Saltin et al. 1968a). Appréhender l'étiologie de la HIE, c'est s'intéresser aux limites de ce système et garder en tête que le phénomène de la HIE à l'exercice maximal se décompose en deux phases, comme nous l'avons précédemment rapporté (Durand et al. 2000) :

- Une phase précoce caractérisée par une hypoxémie essentiellement attribuée à une hypoventilation relative (Hopkins et al. 1994; Durand et al. 2000; Dominelli and Sheel 2018)
- Une phase tardive où l'hypoxémie s'aggrave et s'accompagne de troubles des échanges qui peuvent avoir plusieurs origines (Dempsey et al. 1984; Johnson et al. 1992; Hopkins et al. 1994, 2000; Harms et al. 1998a; Rice et al. 1999a, 1999b; Wetter et al. 2001; Nielsen 2003; Dominelli et al. 2013).

2.3.1 Hypoventilation alvéolaire relative

Au cours d'un exercice le système respiratoire répond aux sollicitations métaboliques en augmentant sa $\dot{V}E$ pour maintenir l'homéostasie des gaz du sang et fournir l' O_2 nécessaire à la resynthèse de l'ATP. En condition physiologique normale, l'augmentation de la $\dot{V}E$, que l'on nomme hyperventilation, se traduit par une augmentation de la PAO_2 proportionnelle à une diminution de la $PaCO_2$ et permet d'assurer le maintien de la PaO_2 et de la SaO_2 malgré l'augmentation de la $\dot{V}O_{2max}$. Une hypoventilation alvéolaire relative décrit une augmentation inadaptée de la ventilation alvéolaire en réponse à l'élévation de la demande métabolique. L'hypoventilation alvéolaire relative est définie par une chute de PAO_2 qui est associée à une augmentation de $PaCO_2$. La mesure de ces deux paramètres nécessite, comme pour la PaO_2 , une gazométrie, geste invasif. Ainsi l'étude des équivalents respiratoires en O_2 ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$) et en CO_2 ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) qui représentent respectivement le nombre de litres d'air qu'il faut ventiler pour consommer 1 litre d' O_2 et pour rejeter 1 litre de CO_2 permet une évaluation non invasive du rendement de l'appareil respiratoire.

Plusieurs études ont ainsi rapporté des $PaCO_2$ plus élevées chez les athlètes HIE par rapport à des personnes sans HIE (Dempsey et al. 1984; Caillaud et al. 1993; Préfaut et al. 1994; Gore et al. 1996; McConnell and Semple 1996) pour une même sollicitation métabolique confirmant le rôle de l'hypoventilation dans l'apparition de la HIE. De plus, Power et al. (1984, 1988) ont suggéré un rôle de $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ sur la SaO_2 mettant en avant l'implication d'une hypoventilation relative dans l'hypoxémie. Cette relation a été confirmée par d'autres études, qui ont de plus montré des relations similaires entre $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ ou $PaCO_2$ sur PaO_2 ou SaO_2 (Caillaud et al. 1992; Harms and Stager 1995; Rice et al. 1999b; Benoit et al. 2003; Hopkins 2006). L'implication de l'hypoventilation dans la HIE a encore

récemment été confirmée (Constantini et al. 2017a). Dans cette étude portant sur 124 athlètes de haut niveau ($\dot{V}O_2\text{max} > 60 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$), les équivalents respiratoires étaient plus faibles chez les athlètes HIE. Miyachi et Tabata (1992) estiment que 50% de la chute de SaO_2 seraient expliqués par une hypoventilation relative.

Si l'implication de l'hypoventilation relative dans la phase précoce de la HIE n'est pas remise en cause (Durand et al. 2000; Dominelli and Sheel 2018), son implication dans la phase tardive fait l'objet de résultats contradictoires. En effet certains auteurs ne montrent aucune différence entre athlètes HIE et athlètes contrôles au regard des marqueurs d'hypoventilation relative à l'exercice maximal (Chapman et al. 1999; Rice et al. 1999b; Durand et al. 2000). En revanche, d'autres rapportent qu'une hypoventilation relative est présente à l'exercice maximal chez les athlètes présentant les HIE les plus sévères (Dempsey et al. 1984; Harms et al. 1998a). Ces études rapportent des valeurs de PAO_2 inférieures et de PaCO_2 supérieures chez les athlètes présentant une HIE sévère par rapport à une HIE légère ou pas de HIE. Une diminution de la sensibilité des chémorécepteurs (Miyachi and Tabata 1992; Harms and Stager 1995) semble être le principal facteur de l'hypoventilation relative chez les athlètes HIE bien que d'autres études montrent des résultats contradictoires (Hopkins and McKenzie 1989; Guenette et al. 2004). Il faut garder en tête que l'entraînement en endurance entraîne l'oxydation préférentielle des lipides, ce qui induit une diminution de la production de CO_2 pour une charge donnée. De plus, la chémosensibilité semble être diminuée chez les athlètes entraînés en endurance qui régulent la PaCO_2 pour des valeurs plus élevées que les personnes sédentaires (Scoggin et al. 1978; Miyamura and Ishida 1990). La HIE étant liée à un dépassement des limites cardiovasculaire et musculaire, il se pourrait que chez ces athlètes, la chémosensibilité soit réduite expliquant en partie la survenue de ce phénomène. Un autre facteur explicatif concerne la contrainte mécanique du débit expiratoire. En effet, Derchak et al. (2000) ont montré que la chute de SaO_2 à l'effort est corrélée à une diminution de la sensibilité des chémorécepteurs uniquement en l'absence de limitation mécanique du débit expiratoire. Cependant ces contraintes mécaniques ne sont atteintes que pour de hauts niveaux de ventilation et il semble peu probable qu'elles interviennent aussi tôt lors de l'exercice sous maximal ($\approx 75\% \dot{V}O_2\text{max}$). En revanche, lors d'exercices d'endurance à haute intensité, les résistances au flux expiratoire peuvent être impliquées dans l'apparition de la HIE, d'autant plus qu'elles entraînent une fatigue accrue des muscles respiratoires (Johnson et al. 1993; McKenzie 2012).

2.3.2 Trouble des échanges gazeux

Au regard de l'augmentation de la $D(A-a)O_2$ lors de la phase tardive de la HIE, la présence d'un trouble des échanges gazeux ne fait pas de doute (Dempsey et al. 1984; St Croix et al. 1998; Rice et al. 1999b; Durand et al. 2000; Dominelli et al. 2013). Trois mécanismes peuvent théoriquement être à l'origine de troubles des échanges gazeux : les shunts, l'inégalité du rapport et la limitation de la diffusion alvéolo-capillaire.

a. Inégalité du rapport ventilation-perfusion

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1.2, la répartition du $\dot{V}A/\dot{Q}$ est inhomogène dans le poumon. Cependant à l'effort, cette dernière tend à s'uniformiser grâce à l'élévation concomitante de la $\dot{V}E$ et du $\dot{Q}c$ qui ne se font en revanche pas dans les mêmes proportions (**Figure 14**). En effet, l'augmentation du débit sanguin permet le recrutement et la distension des capillaires pulmonaires. Ceci améliore la perfusion, notamment dans les zones hautes du poumon où la pression alvéolaire peut être supérieure à la pression capillaire et limiter la perfusion. Cependant, l'inégalité du $\dot{V}A/\dot{Q}$ est connue pour augmenter légèrement à l'exercice et ce chez l'athlète entraîné ou bien le sujet sédentaire (Gale et al. 1985; Wagner et al. 1986; Hopkins et al. 1994; Hopkins and Harms 2004). Les travaux de Hopkins (1994, 1998) sur l'inégalité du $\dot{V}A/\dot{Q}$ chez les athlètes montrent qu'elle n'explique qu'une partie (entre 60% et 70%) de la $D(A-a)O_2$, ce qui confirme les résultats d'une précédente étude (Hammond et al. 1986). L'ensemble de ces études indique en contrepartie que l'inégalité du $\dot{V}A/\dot{Q}$ explique la quasi-totalité de la $D(A-a)O_2$ à l'exercice sous maximal ($< 65\% \dot{V}O_2$) ou pour des niveaux métaboliques peu élevés ($\dot{V}O_{2max} < 2,5 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$). Plus récemment, il a été montré que l'inégalité du $\dot{V}A/\dot{Q}$ observée à l'exercice est responsable de l'intégralité de l'augmentation de la $D(A-a)O_2$ chez l'athlète ne présentant pas de HIE, mais n'explique que 50% de la $D(A-a)O_2$ chez les athlètes HIE (Hopkins 2006). Les causes de l'inégalité du $\dot{V}A/\dot{Q}$ à l'exercice restent floues, et Dempsey et Wagner (1999) proposent plusieurs hypothèses explicatives :

- Des différences structurelles mineures des voies aériennes et des vaisseaux sanguins chez les personnes avec de fortes inégalités du $\dot{V}A/\dot{Q}$
- Une bronchoconstriction qui altère la distribution de la ventilation
- Des sécrétions des voies aériennes irritées par l'écoulement de l'air parfois froid et sec qui peuvent affecter la distribution de la ventilation

- Une modulation du tonus des voies aériennes et du tonus vasculaire affectant la distribution de la ventilation et la perfusion
- La formation d'un œdème interstitiel modifiant la distribution de la ventilation et la perfusion via la compression des voies aériennes et/ou des capillaires sanguins

Lorsque la distribution de la ventilation est perturbée, certaines alvéoles sont de moins en moins ventilées, voire ne le sont plus. Dans ces conditions, l'hématose du sang perfusant ces alvéoles n'est pas complète et du sang pauvre en oxygène se déverse dans les artères systémiques, c'est l'effet shunt.

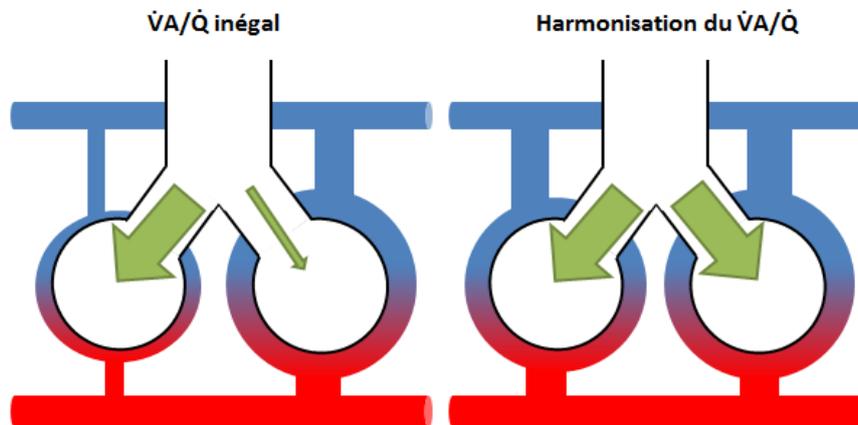


Figure 14 : Schéma illustrant l'inégalité du \dot{V}_A/\dot{Q} (à gauche) surtout entre les zones hautes et basses du poumon, et son harmonisation lorsque la \dot{V}_A et le \dot{Q} sont distribués de façon adéquate (à droite). Sont représentés, en rouge : le sang riche en O_2 , en bleu : le sang pauvre en O_2 , et en vert la ventilation alvéolaire.

b. Shunts

Décrit pour la première fois en 1879 (Sappey 1879), un shunt se rapporte au sang pauvre en O_2 qui pénètre dans la circulation systémique sans être passé par les régions ventilées du poumon. Ainsi dans un poumon normal, le sang des artères bronchiques drainé après perfusion par les veines pulmonaires constitue un shunt au même titre que le sang veineux coronarien qui retourne au ventricule gauche par la veine de Thébésius. Les shunts contribuent ainsi à l'abaissement de la PaO_2 . Mais il existe également des shunts intra-pulmonaires qui s'ouvrent parfois uniquement à l'effort, et dans ce cas, le lit capillaire est directement court-circuité par une communication entre artère et veine pulmonaire. L'existence d'un tel phénomène a été montré chez l'Homme (Tobin 1966; Lovering et al. 2007). En revanche, le débat concernant l'implication des shunts dans le trouble des échanges gazeux est toujours d'actualité et aucun consensus n'a été établi (Hopkins et al. 2009a, 2009b; Lovering et al. 2009a, 2009b; Jones 2009). Il a été montré, en utilisant l'équation de Bergman, qu'un

shunt de seulement 2% du \dot{Q}_c pouvait augmenter la $D(A-a)O_2$ à l'exercice (Lovering et al. 2005). De plus, une corrélation entre les shunts intra-pulmonaires et l'augmentation de la $D(A-a)O_2$ à l'exercice chez l'Homme sain a été rapportée (Stickland et al. 2004). A contrario, Hopkins et al. (2009) soutiennent que les shunts sont peu impliqués dans l'augmentation de la $D(A-a)O_2$. Selon plusieurs de leurs études les shunts pourraient être responsables au maximum de 7% de l'augmentation de la $D(A-a)O_2$ (Podolsky et al. 1996; Hopkins et al. 1998; Rice et al. 1999b; Olfert et al. 2004; Jonk et al. 2007). Plus spécifiquement chez les athlètes HIE, Rice et al. (1999a) ont montré que la chute de la PaO_2 dans cette population pouvait être expliquée à hauteur de 3% par les shunts et Vogiatzis et al. (2008) ont également confirmé que les shunts pulmonaires ne participaient pas de manière significative à la chute de PaO_2 chez des athlètes entraînés durant l'exercice maximal.

Au-delà des shunts intra-pulmonaires, la question des shunts intracardiaques reste à élucider. En effet la prévalence des foramen ovaux perméables (FOP) est d'environ 35% dans la population générale (Hagen et al. 1984; Woods et al. 2010). Cette malformation asymptomatique pourrait être à l'origine de troubles des échanges gazeux. De façon surprenante, il a été montré dans une population de sujets sains (âge moyen = 28 ans) que les FOP détériorent les échanges gazeux au repos mais pas à l'exercice (Lovering et al. 2011). Cependant, une récente étude montre que les FOP ont également une influence sur la régulation de la température pendant l'exercice et impactent la SaO_2 par le biais d'un décalage vers la droite de la courbe de Barcroft (Davis et al. 2015). Malheureusement l'impact des shunts intracardiaques chez l'athlète HIE n'a encore jamais été étudié. Le mécanisme des shunts est schématisé dans la **Figure 15**. Si le débat sur la contribution des shunts dans la HIE est toujours ouvert il semblerait qu'il ne soit pas la principale cause du trouble des échanges gazeux apparaissant durant la phase tardive.

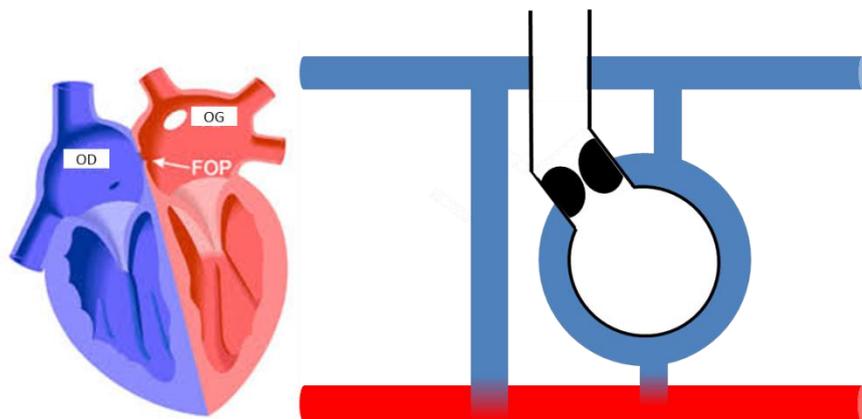


Figure 15 : Les différentes origines des shunts. Sont représentés, en rouge : le sang riche en O_2 et en bleu : le sang pauvre en O_2 . A gauche est représenté un foramen ovale perméable ou shunt intracardiaque, soit une communication entre le cœur droit et le cœur gauche. A droite, les shunts pulmonaires peuvent avoir différentes origines : la communication directe entre artériole et veine pulmonaire sans passage par le réseau capillaire (anastomose), ou l'arrivée dans les veines pulmonaires de sang irriguant des alvéoles mal ou non ventilées du poumon (effet shunt).

c. Limitation de la diffusion alvéolo-capillaire

La diffusion de l'O₂ de l'alvéole au capillaire sanguin se fait selon la loi de Fick. Elle est proportionnelle au gradient de pression en O₂ de part et d'autre de la membrane, à la surface des échanges gazeux, et inversement proportionnelle à l'épaisseur de la membrane. Ainsi lors d'un exercice physique, l'augmentation du Qc permet le recrutement de capillaires pulmonaires tout comme leur distension inhérente à l'augmentation des pressions, ce qui augmente le volume sanguin capillaire d'une part (Stokes et al. 1981). D'autre part, les adaptations du système respiratoire augmentent la ventilation alvéolaire (Kutchai 1975). Par ces mécanismes, la surface d'échange entre le sang et l'air est accrue entraînant une augmentation de la diffusion des gaz à l'exercice. En outre, plusieurs études rapportent des chutes de la diffusion après des exercices d'endurance (Manier et al. 1991; Caillaud et al. 1995; Sheel et al. 1998; McKenzie et al. 1999, 2005; Zavorsky et al. 2014a). Mais de façon surprenante, très peu se sont intéressées au lien entre diffusion et HIE. Afin d'évaluer les capacités de diffusion du poumon, les monoxydes de carbone et d'azote sont les gaz utilisés pour mesurer d'une part, la capacité de diffusion de la membrane, et d'autre part le volume sanguin capillaire ; cette mesure est la DLCO-NO. Une étude a montré qu'il n'y avait pas de différence de diffusion pulmonaire (uniquement mesurée avec du monoxyde de carbone) entre athlètes HIE et non-HIE (Turcotte et al. 1997) alors qu'une chute de la DLCO-NO associée à une diminution significative de PaO₂ (chute de 14 mmHg) (Hanel et al. 1994) ou de SaO₂ (McKenzie et al. 1999) a été trouvée à l'exercice maximal. Différentes études montrent que les limitations de la diffusion expliquent entre 30 et 60% de l'augmentation de la D(A-a)O₂ à l'effort (Hammond et al. 1986; Wagner et al. 1986; Hopkins et al. 1994). De la même façon, Rice et al. (1999a) estiment que la diffusion explique 1/3 de la diminution de PaO₂ à l'exercice chez le sujet HIE.

La chute de la diffusion retrouvée après l'exercice maximal peut être due à plusieurs facteurs :

- Un temps de transit des GR trop court dans le capillaire pulmonaire. Cependant, aucune amélioration de la PaO₂ ou de la D(A-a)O₂ n'a été trouvée après avoir augmenté le temps de transit des GR (Zavorsky et al. 2002). De la même façon il a été montré que l'augmentation du temps de transit des GR ne pouvait expliquer que 7 à 9% de l'augmentation de la D(A-a)O₂ chez l'athlète HIE (Warren et al. 1991; Hopkins et al. 1996). De plus, sachant que les limitations à la diffusion peuvent perdurer jusqu'à 24 heures après l'effort (Rasmussen et al. 1992; Sheel et al. 1998), le rôle du temps de transit dans ces dernières paraît associé à un autre mécanisme.

- Selon l'équation de Fick, l'épaisseur de la membrane est également déterminante pour la diffusion. L'accumulation de liquide dans le milieu interstitiel pourrait épaissir la membrane alvéolo-capillaire ce qui limiterait la diffusion. Ceci caractérise un œdème pulmonaire interstitiel et expliquerait la persistance des troubles de la diffusion jusqu'à 24h après l'effort. A l'instar de l'inégalité du \dot{V}_A/\dot{Q} , un œdème semble être une cause des limitations de la diffusion.

2.3.2 La théorie de l'œdème pulmonaire interstitiel et du stress failure

Plusieurs études font état d'observation d'un œdème pulmonaire interstitiel suite à un exercice d'endurance (McKechnie et al. 1979; Caillaud et al. 1995; Ghio et al. 2006; Pingitore et al. 2011; Ma and Dutch 2013; Zavorsky et al. 2014b, 2014a; Yamanashi et al. 2015). Ainsi, la prévalence d'un œdème pulmonaire interstitiel après un test incrémental maximal est estimée à 65% (Zavorsky 2007).

Un œdème pulmonaire interstitiel se caractérise par une accumulation inappropriée de fluides dans les cellules des poumons et la matrice extracellulaire. Il peut être d'origine hémodynamique et dû à l'augmentation des pressions exercées sur l'endothélium (Staub 1978) ou alors d'origine inflammatoire avec une augmentation de la perméabilité de l'endothélium liée aux mécanismes de l'inflammation et à la libération d'histamine (White 1990). La théorie du stress failure regroupe les deux origines, hémodynamique et inflammatoire (West 2000). Un œdème hémodynamique se formerait dans un premier temps, puis sous l'effet des pressions entraînerait un étirement voire une rupture au niveau de la paroi des capillaires, étant donné que cette dernière est très fine pour faciliter les échanges gazeux (Tsukimoto et al. 1991). La réaction inflammatoire qui s'ensuit augmenterait ensuite la perméabilité de la membrane (West et al. 1991). West et Mathieu-Costello (1995) ont suggéré que le mécanisme de « stress failure » serait la cause de la formation d'un œdème pulmonaire interstitiel à l'exercice, notamment via l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire (Pap) (Reeves et al. 1988). Cette théorie a été, dans un premier temps mise en avant chez le cheval pour comprendre les hémorragies pulmonaires observées chez les chevaux de course (West and Mathieu-Costello 1994). Il est estimé qu'une pression capillaire supérieure à 25 mmHg dans les capillaires pulmonaires est suffisante pour le développement de « stress failure », or chez l'athlètes entraînés en endurance, la Pap peut atteindre des valeurs de 40 mmHg, entraînant une Pcap de 25 mmHg (Wagner et al. 1986; Prefaut et al. 2000). Avec l'augmentation de la Pap, les changements opérés au niveau des pressions hydrostatiques entraînent une fuite de fluide vers le milieu extravasculaire voire une lésion sur l'endothélium. C'est la genèse du stress failure.

Bien qu'aucune étude n'ait réellement pu mettre directement en évidence le lien entre la HIE qui intervient durant l'exercice chez des athlètes très entraînés, et la théorie du stress failure, des preuves indirectes plaident en la faveur d'un œdème pulmonaire interstitiel d'origine mixte en partie responsable de la HIE. En effet, des diminutions du facteur atrial natriurétique (Durand et al. 2004b) et du NO (Verges et al. 2005), tous deux vasodilatateurs pulmonaires, ont été rapportées chez les athlètes HIE par rapport à des athlètes non-HIE ou des sédentaires à l'exercice maximal. Ainsi l'augmentation des résistances pulmonaires liée à une moindre vasodilatation entraînerait des PAP plus élevées chez les athlètes HIE, qui seraient donc plus exposés à un œdème pulmonaire interstitiel. Le groupe de Préfaut, a par ailleurs montré le lien étroit entre la HIE et la libération d'histamine (médiateur de l'inflammation) à l'exercice (Anselme et al. 1994; Préfaut et al. 1997; Durand et al. 1999; Mucci et al. 1999, 2000, 2001). Malgré tout, une étude n'a pas montré de limitation de la diffusion au repos quand un œdème pulmonaire interstitiel était créé grâce à l'injection de solution saline (Prisk et al. 2010). Tandis que Zavorsky et al. (2014a, 2014b) n'ont pas trouvé de lien entre diminution de la diffusion post exercice et scores d'œdème des participants de tout niveau à un marathon.

Le rôle des propriétés rhéologiques du sang

La contribution des propriétés rhéologiques du sang dans le développement de la HIE a été avancée par certains auteurs (Préfaut et al. 2000; Caillaud et al. 2002). En effet la plupart du temps, la η sanguine augmente au cours d'un exercice physique (Connes et al. 2013), et la déformabilité des GR peut diminuer en fonction de son intensité, de sa durée et des modalités d'effort (Signorelli et al. 1985; Galea and Davidson 1985; Martin et al. 1985; Bouix et al. 1998; Nader et al. 2018). Une augmentation de η sanguine peut accroître les contraintes appliquées sur l'endothélium et participer à la formation d'un œdème (Nihill et al. 1976; Caillaud et al. 2002). Une augmentation de la rigidité des GR participe aux troubles des échanges gazeux en perturbant la microcirculation. Des investigations pionnières ont d'ailleurs souligné une diminution de la HIE chez des athlètes âgés après un régime riche en acides gras polyinsaturés, connu pour diminuer la rigidité des GR (Aguilaniu et al. 1995, 1997).

Plus tard, Connes et al. (Connes et al. 2004a) ont rapporté une η sanguine plus importante à l'exercice maximal chez les athlètes HIE par rapport à des athlètes contrôles. Dans les deux groupes l'augmentation de l'Hte et de la η plasmatique était identique. En revanche, une diminution de la déformabilité des GR, calculée grâce à l'indice de rigidité des GR, était observée uniquement chez les

athlètes non-HIE. Cette déformabilité des GR à l'exercice semble être une adaptation unique chez les sujets entraînés (Yalcin et al. 2000; Connes et al. 2004c). A l'exercice sous maximal, les η sanguine et plasmatique, ainsi que l'Hte augmentent de la même manière chez les athlètes HIE par rapport aux athlètes contrôles alors que la rigidité des GR ne change pas (Connes et al. 2004b). De plus, une étude a montré des évolutions similaires dans les propriétés rhéologiques après un exercice de course à pied et de vélo chez des triathlètes alors que la SpO_2 et la PaO_2 étaient plus basses lors de la course (Galy et al. 2005). Ainsi, l'augmentation de la η sanguine à l'effort contribue uniquement en partie au développement de la HIE.

Cependant la mesure de la déformabilité des GR par calcul de l'indice de rigidité des GR n'est plus recommandée et la technique d'ektacytométrie lui est préférée (Baskurt et al. 2009; Vent-Schmidt et al. 2013). Ainsi, une étude utilisant cette technique montre des résultats inverses à ceux rapportés précédemment (Alis et al. 2015). Dans cette étude, les sujets non entraînés et les athlètes non-HIE présentaient une diminution de la déformabilité des GR après l'exercice alors que les athlètes HIE maintenaient les mêmes niveaux. Cette étude suggère d'ailleurs, au vu des connaissances actuelles sur les liens entre la forme désoxygénée de l'Hb et les propriétés de la membrane des GR (Stefanovic et al. 2013; Chu et al. 2016), que les capacités de déformabilité des GR différentes, entre athlètes HIE et non-HIE, seraient une conséquence plutôt qu'une cause de ce phénomène. Ces résultats ont été confirmés par une récente étude montrant une η sanguine et une agrégation des GR plus faible, ainsi qu'une meilleure déformabilité des GR lors d'un exercice de course à pied entraînant une chute de SpO_2 plus importante que lors d'un exercice de vélo (Nader et al. 2018). Ainsi, il semblerait que des interactions entre hémorhéologie et HIE existent mais que la relation entre les deux n'est pas encore très claire.

Synthèse :

L'hypoventilation alvéolaire relative est donc responsable de la phase précoce de la HIE mais interviendrait dans la phase tardive uniquement chez les athlètes présentant les désaturations les plus importantes.

Les mécanismes à l'origine de la phase tardive de la HIE sont : l'inégalité du $\dot{V}A/\dot{Q}$ qui explique jusqu'à 50% de l'augmentation de $D(A-a)O_2$ et les limitations de la diffusion avéolo-capillaire.

Le rôle de l'hémorhéologie, tout comme la contribution des shunts, est controversé chez les athlètes HIE dans les limitations de la diffusion. La théorie du stress failure est l'hypothèse préférentielle

2.4 Conséquences de la HIE sur l'entraînement et la performance de l'athlète

L'incidence de la HIE lors de l'entraînement des athlètes n'a jamais été spécifiquement étudiée et les études dans des conditions de compétition sont rares. Comme précédemment énoncé, la HIE apparaît également pour des intensités d'effort sous maximal d'environ 60% de $\dot{V}O_2\text{max}$ et non pas uniquement à l'exercice maximal (Dempsey et al. 1984; Anselme et al. 1994; Préfaut et al. 1994; Rice et al. 1999a; Dominelli et al. 2013). Récemment, Gaston et al. (2016) ont confirmé une chute de SaO_2 significative chez des athlètes HIE dès 40% par rapport à des athlètes non HIE et dès 60% par rapport à un groupe contrôle sédentaire. La HIE intervient aussi pour des exercices à charge constante d'intensité sous maximale. Et plusieurs études avancent qu'au-delà de 80% de $\dot{V}O_2\text{max}$, une chute de SaO_2 et de PaO_2 apparaît dès le début de l'effort et se maintient jusqu'à la fin (Dempsey et al. 1984; Williams et al. 1986; Powers et al. 1992; Gore et al. 1997; Wetter et al. 2001). Si les preuves de l'apparition de la HIE lors d'exercice sous maximaux sont indéniables, la question de son incidence durant les séances d'entraînement et la compétition reste à élucider.

Une étude, simulant des conditions de compétition, rapporte que les désaturations à l'effort chez des athlètes HIE étaient moins importantes lors des tests à charge constante et de temps limite par rapport à un test incrémental maximal (Stewart and Pickering 2007). Pour ce faire, un premier test incrémental maximal était réalisé, puis les participants couraient pendant 60 minutes à une intensité constante correspondant à 95% de leur deuxième seuil ventilatoire avant d'effectuer dans la foulée un test de temps limite à une intensité supérieure de 95% de $\dot{V}O_2\text{max}$. Leurs résultats montrent que seuls les athlètes courant au-dessus d'une intensité relative de 73% de $\dot{V}O_2\text{max}$ présentaient une chute de SaO_2 significative lors de la première phase du test. Au regard des intensités relativement faibles pour lesquelles une chute de SaO_2 est observée, il est tout à fait possible que la HIE soit répétée lors des séances d'entraînement. La répétition des épisodes hypoxémiques durant les entraînements pourrait donc entraîner des réponses spécifiques permettant aux athlètes d'atteindre des performances élevées malgré la chute de SaO_2 . En effet plusieurs études ayant évalué les volumes d'entraînement rapportent que pour un même volume horaire, les athlètes HIE atteignent des $\dot{V}O_2\text{max}$ tout aussi élevées que des athlètes non-HIE (Legrand et al. 2005; Gaston et al. 2016). Cependant le volume d'entraînement n'est pas le seul paramètre à prendre en compte, et pour un

même volume, la charge de ce dernier peut drastiquement varier en fonction de l'intensité des séances.

Il reste le fait qu'au-delà d'une chute de 4% chez les hommes (Powers et al. 1993), et de 3% chez les femmes (Harms et al. 2000) chaque perte supplémentaire de 1% de SaO_2 entraîne une diminution de 1% de la $\dot{V}O_2\text{max}$. La réversibilité de la HIE durant un effort et ses conséquences sur la $\dot{V}O_2\text{max}$ et la performance ont été étudiées à de nombreuses reprises grâce à l'utilisation de l'hyperoxie (Powers et al. 1989; Nielsen et al. 1998, 1999; Harms et al. 2000; Grataloup et al. 2005; Amann et al. 2006a). Elles ont permis de montrer une augmentation de la $\dot{V}O_2\text{max}$ grâce au maintien de la SaO_2 via l'hyperoxie. Plus spécifiquement, le gain de $\dot{V}O_2\text{max}$ était plus élevé chez les athlètes HIE (12%) que chez des athlètes non-HIE (4%) (Grataloup et al. 2005). En effet l'hypoxémie, et la diminution des apports en O_2 qu'elle entraîne au niveau des muscles, diminue leur $\dot{V}O_2$ et réduit donc la performance.

La chute de SaO_2 ou de PaO_2 impacte le CaO_2 et va in fine avoir des effets délétères sur le muscle, comme la diminution de ses apports en O_2 . Afin d'élucider l'impact de la HIE sur le maillon musculaire, Legrand et al. (2007) ont eu recours à la NIRS pour étudier ce dernier. Leurs résultats montrent une désoxygénation musculaire plus importante à la fin de l'exercice chez les athlètes HIE par rapport à des non-HIE (**Figure 16**). Cependant les niveaux de performance et de $\dot{V}O_2\text{max}$ atteints étaient les mêmes entre les deux groupes. Les auteurs ont donc émis l'hypothèse que les athlètes HIE présentent des capacités oxydatives et d'extraction musculaire de l' O_2 supérieures aux athlètes contrôles permettant de compenser la diminution du CaO_2 . Ce phénomène pourrait témoigner d'une mobilisation maximale de la réserve diffusionnelle entre le sang et les muscles, à l'instar de ce qu'il se passe lors d'un exercice ralenti en altitude (Wolfel et al. 1998). Ce potentiel mécanisme pourrait être à l'origine du gain de $\dot{V}O_2\text{max}$ qui était plus élevé chez les athlètes HIE lors de l'exercice en hyperoxie (Grataloup et al. 2005). De futures études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse car il s'agit à ce jour de la seule étude portant sur l'oxygénation musculaire et la HIE.

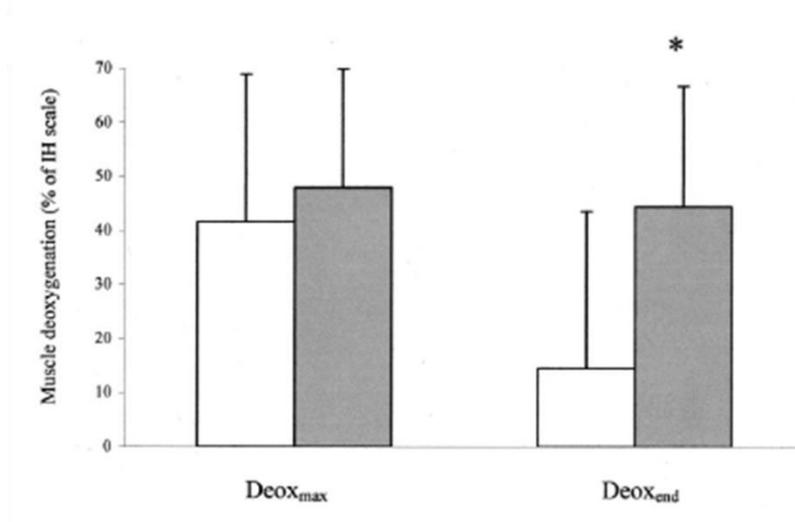


Figure 16 : Désoxygénation musculaire à l'exercice maximal (Deox_{max}) et à la fin de l'exercice (Deox_{end}) chez des athlètes HIE (barre grise) et des athlètes contrôles (barre blanche). * différence par rapport au groupe contrôle (d'après Legrand et al. 2005).

Au-delà de son impact sur le muscle, la HIE pourrait également avoir une influence sur l'oxygénation cérébrale et le fonctionnement du cerveau à l'exercice. D'ailleurs Nielsen et al. (1999) ont montré que l'hyperoxie permettait le maintien de l'oxygénation cérébrale mais pas de l'oxygénation musculaire par rapport à la normoxie. Ce résultat est confirmé par une étude ne montrant aucun impact de l'hyperoxie sur la diminution du flux sanguin et l'oxygénation musculaire (Pedersen et al. 1999). Ces résultats signifient que l'amélioration de la performance observée serait due à un mécanisme central et non périphérique. La diminution du niveau d'oxygénation cérébrale peut entraîner une plus grande fatigue des muscles locomoteurs et une réduction du recrutement musculaire (Amann et al. 2006a; Amann and Calbet 2008). Une étude en hyperoxie sur les athlètes HIE montre que si la SaO₂ est supérieure à 94%, la fatigue musculaire est absente (Romer et al. 2006). Cette dernière apparaît pour des SaO₂ inférieures à 92% et s'aggrave lorsque la SaO₂ atteint 88%. Une diminution de la SaO₂ de plus de 5% pourrait accentuer le développement de la fatigue périphérique (Amann et Calbet, 2008). Il semblerait donc que la HIE qui est définie par une chute d'au moins 4 points de SaO₂ puisse induire une fatigue des muscles locomoteurs importante par une diminution de la SaO₂. Cependant la relation entre l'oxygénation cérébrale, la fatigue musculaire et la chute de SaO₂ n'est pas clairement établie.

Malgré tous ces éléments, l'impact de la HIE sur la capacité d'exercice maximal reste controversé. Une étude a montré que la simulation d'une hypoxémie (SaO₂ < 87%) par l'inhalation d'un gaz hypoxique chez les sujets non-HIE induisait une diminution de la capacité d'exercice associée à une augmentation de l'acidose métabolique alors qu'une hypoxémie (SaO₂ > 90%) n'avait aucun impact

(Koskolou and McKenzie 1994). De plus, Nielsen et al. (1998) ont trouvé une amélioration de la $\dot{V}O_2\text{max}$ via l'inhalation d'un gaz hyperoxique sans augmentation de la capacité de travail. Ces résultats suggèrent que l'augmentation de $\dot{V}O_2\text{max}$ est due à l'élévation de la consommation d' O_2 par d'autres tissus non sollicités dans la réalisation de l'exercice en normoxie, et non pas aux muscles locomoteurs. Ils suggèrent également que la suppression de la HIE n'améliore pas toujours la performance.

Synthèse :

Les études ayant annihilé la HIE par l'utilisation d'hyperoxie semblent indiquer que cette dernière est délétère pour la performance. En effet, le gain de performance liée à l'hyperoxie est supérieur chez les athlètes HIE. Cependant, la répétition des phénomènes hypoxémiques dans cette population pourrait entraîner des réponses compensatrices spécifiques à l'exercice permettant l'atteinte de haut niveau de performance. Ces dernières restent à ce jour à caractériser.

3) L'altitude : un environnement particulier

Ces dernières années, l'engouement pour les activités de pleine nature a connu une véritable croissance, et en particulier pour les sports se déroulant en montagne comme par exemple le trail. En effet, la participation à ce genre d'évènements est de plus en plus importante, amenant de nombreux athlètes d'endurance à fréquenter l'altitude (Hoffman et al. 2010; Joslin et al. 2015).

En 1963, le choix de Mexico (2 300 m) comme ville organisatrice des Jeux Olympiques de 1968 a développé la recherche sur les effets de l'altitude sur la performance. Les premières études menées ont rapporté que la performance d'endurance était diminuée lors de l'exposition aiguë mais qu'elle s'améliorait ensuite au cours de l'exposition chronique, suggérant des adaptations bénéfiques à la performance (Fulco et al. 2000). A partir de ce constat, l'entraînement en altitude est devenu une pratique en plein essor, y compris dans le but d'améliorer les performances au niveau de la mer. Cependant, si elle entraîne des adaptations hématologiques et musculaires favorables à la performance d'endurance, l'altitude diminue également la charge d'entraînement et mène à un déconditionnement physique. Pour éviter cela, de nombreuses recherches ont fait évoluer les modalités de l'entraînement en altitude vers des stages de type « living high – training low ».

Aujourd'hui, la pratique des sports d'endurance en altitude est courante que ce soit dans le cadre d'une compétition se déroulant en altitude ou de la préparation de cette dernière, ou de celui d'un stage d'entraînement visant à améliorer la performance.

3.1 Stress hypoxique et stimulus

En altitude, la proportion des gaz qui composent l'air est inchangée et il y a toujours 20,93% d'O₂. En revanche plus on s'élève à une distance importante au-dessus du niveau de la mer, plus la pression barométrique décroît, et ce de manière relativement exponentielle (**Figure 17**) (Dill and Evans 1970). A 5 500 m, la PB est diminuée de moitié (380 mmHg) par rapport au niveau de la mer, et elle l'est de trois quarts (252 mmHg) au sommet du Mont Everest (8 848 m). Comme nous l'avons vu précédemment, la P_{IO₂} dépend de la fraction inspirée d'O₂ dans l'air (F_{IO₂}), de la PB et de la pression de la vapeur d'eau formée lors de la respiration. En altitude le pourcentage et la pression de la

vapeur d'eau ne vont pas changer mais la chute de PB va avoir des répercussions sur la PIO_2 et entraîner sa diminution de façon proportionnelle. La chute de PIO_2 qui conditionne l'ensemble des pressions en O_2 tout au long de son trajet dans l'organisme va donc entraîner une diminution de sa disponibilité en altitude (Cerretelli 1976; Bärtsch and Saltin 2008; Calbet and Lundby 2009; Dempsey and Morgan 2015). En conséquence, la PAO_2 sera impactée et sa diminution entraînera à son tour la diminution de la $D(A-a)O_2$. Si ce gradient de pression diminue, la diffusion de l' O_2 jusqu'au sang est limitée, tout comme la vitesse d'équilibration des pressions de part et d'autre de la barrière gaz-sang, ce qui entraîne in fine une chute de la PaO_2 . Comme illustré par la courbe de Barcroft, lorsque la PaO_2 diminue, la SaO_2 diminue également, et c'est donc le CaO_2 qui est réduit. La diffusion de l' O_2 du sang jusqu'aux mitochondries des muscles se fait également suivant un gradient de pression et va donc être impactée par la chute de PIO_2 . Cette diminution de la quantité d' O_2 utilisable par les cellules constitue un stress au véritable sens physiologique : c'est le stress hypoxique.

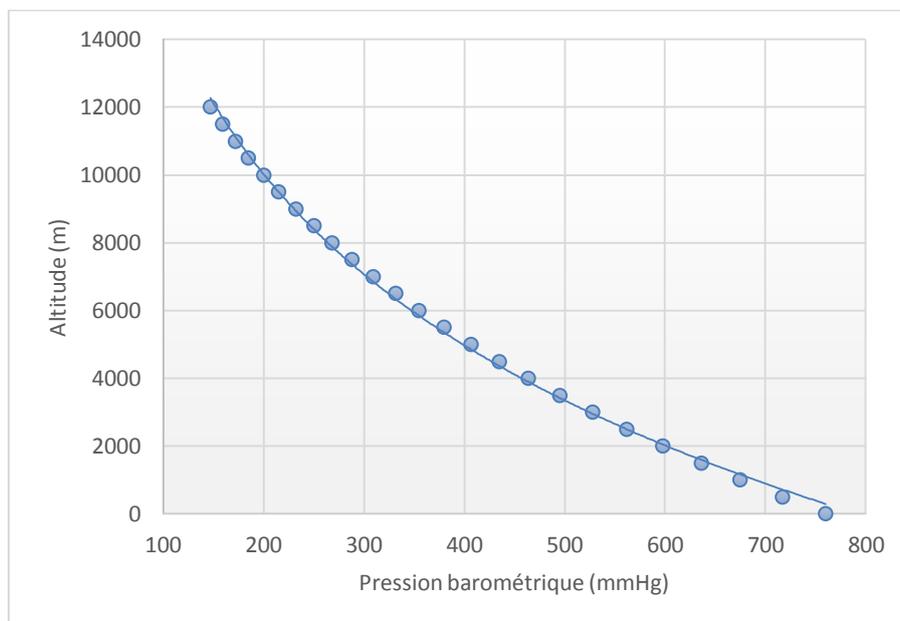


Figure 17 : Relation entre l'altitude et la pression barométrique

Le stress hypoxique dépend de l'altitude d'exposition et de sa durée (Figure 18). Ainsi Bärtsch et Saltin (2008) ont proposé de classifier différentes altitudes en fonction de leur effet sur l'organisme :

- Niveau de la mer ou proche de ce dernier (0-500 m) : Pas d'effet sur le bien être ou sur la performance sportive.
- Faible altitude (500-2000 m) : Pas d'effet de l'altitude sur le bien-être mais diminution de la performance observée surtout chez les athlètes entraînés et au-dessus de 1 500 m. La performance peut être restaurée en grande partie suite à l'acclimatation.

- Altitude modérée (2 000-3 000m) : Effet de l'altitude sur le bien être des personnes non acclimatées avec des troubles légers du sommeil et des symptômes mineurs du mal aigu des montagnes (MAM) après 6 h d'exposition. Les symptômes sont transitoires et cessent après quelques jours. La performance aérobie diminue de manière significative avec une grande variabilité interindividuelle chez les athlètes très entraînés, cependant elle peut être grandement rétablie par l'acclimatation au-delà de 4 semaines.
- Haute altitude (3 000-5 500 m) : A ces altitudes, le MAM est présent chez la majorité des personnes non acclimatées lors des premiers jours d'exposition. Chez les individus susceptibles, un œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA) se développe dès 3 000 m et un œdème cérébral de haute altitude dès 5 000 m, ce qui doit nécessiter une redescente. Une ascension progressive est recommandée pour éviter ces effets. La performance est considérablement réduite y compris après acclimatation.
- Altitude extrême (au-delà de 5 500 m) : Il semblerait que 5 500 m soit la limite supérieure pour les adaptations humaines à long terme. La vie permanente au-delà de 5 semaines y est impossible.

Si l'exposition à l'altitude est la façon la plus commune de créer un stress hypoxique, plusieurs autres méthodes peuvent être utilisées. Il est ainsi possible de créer la même hypoxie que lors de la mise en altitude (hypoxie hypobare) grâce à un dispositif permettant de diminuer la pression atmosphérique (chambre hypobare). Il est tout aussi possible de réduire la FiO_2 à un pourcentage défini, par extraction d' O_2 ou ajout de diazote, pour atteindre la PIO_2 ciblée sans diminuer la pression atmosphérique : c'est l'hypoxie normobare.

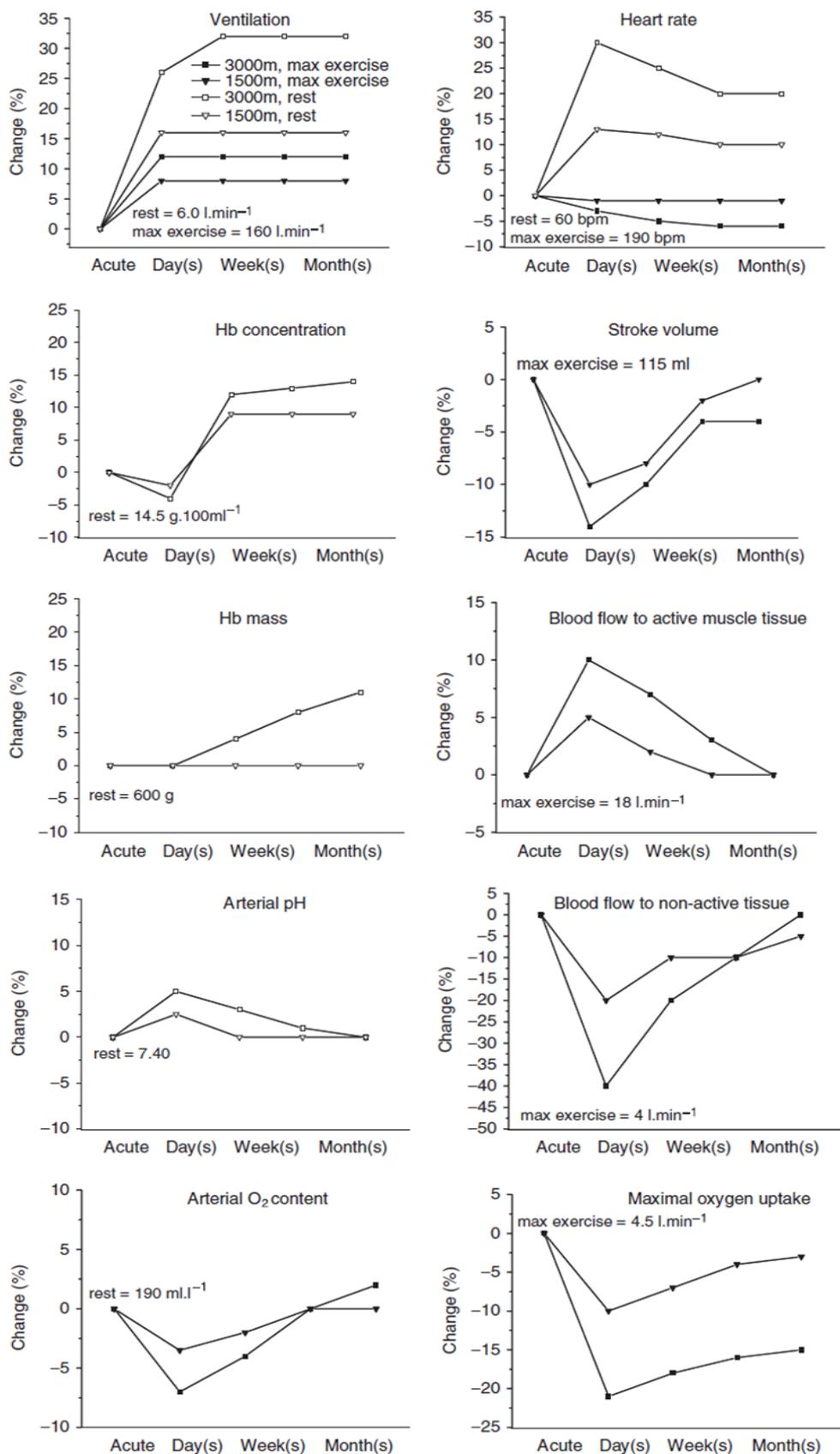


Figure 18 : Principaux changements physiologiques en fonction de la durée de l'exposition à l'altitude à deux hauteurs distinctes : 1 500 m (triangles blancs au repos et noirs à l'exercice maximal), 3 000 m (rectangles blancs au repos et noirs à l'exercice maximal) (d'après Bärtsch & Saltin, 2008).

Au même titre que le stress représenté par l'entraînement, le stress hypoxique va entraîner une série d'adaptations de la part de l'organisme afin de maintenir un apport en O₂ suffisant pour les cellules et essayer de maintenir une $\dot{V}O_2$ max la plus haute possible. Il semblerait cependant que la nature du stress hypoxique, c'est-à-dire une hypoxie normobare ou hypobare, entraîne des réponses un peu différentes. Récemment, de nombreuses études se sont penchées sur les différences physiologiques induites par ces deux types d'exposition (DiPasquale 2017). Des réponses différentes sont rapportés au niveau du métabolisme du NO (Hemmingsson and Linnarsson 2009; Faiss et al. 2013), de la fonction cardiaque (DiPasquale et al. 2015; Mourot and Millet 2019), de la ventilation (Loeppky et al. 1997), et du stress oxydant (Faiss et al. 2013; Ribon et al. 2016). La performance est également plus diminuée lors d'une exposition hypobare, suggérant que ce type d'hypoxie entraîne un stress plus important (Saugy et al. 2016). En revanche l'augmentation de la masse d'Hb est similaire entre les deux types d'hypoxie (Hauser et al. 2016, 2017). De plus, un autre facteur de modulation des réponses de l'organisme doit être considéré : la durée du stress. Le meilleur exemple est celui de l'adaptation hématologique : l'augmentation du nombre de GR a longtemps été recherchée par les athlètes lorsqu'ils se rendaient en altitude. Cependant, cette adaptation n'est pas immédiate et nécessite une exposition prolongée à l'altitude (Lundby et al. 2006; Schmidt and Prommer 2008). Deux phases d'adaptations sont donc à distinguer. Dans un premier temps l'organisme va mettre en place des mécanismes rapides mais parfois coûteux ne pouvant être maintenus indéfiniment afin de contrebalancer la chute de PIO_2 pour répondre à l'exposition aiguë, c'est la phase d'accommodation. La durée de cette phase n'est pas clairement définie, elle peut aller de quelques heures à 7 jours pour certains auteurs (Millet and Schmitt 2011). Pour l'ensemble de ce document, l'hypoxie aiguë est définie pour une période d'exposition allant jusqu'à 24h. Quand l'exposition en altitude se prolonge au-delà de cette période, c'est l'hypoxie chronique. Dans cette situation l'organisme va mettre en place des procédés moins coûteux et pouvant être maintenus dans le temps afin d'assurer une fourniture adéquate en O₂ pour les cellules, c'est la phase d'acclimatation (Richalet et al. 1999).

Synthèse :

L'intensité du stress hypoxique dépend de 3 paramètres :

- **La hauteur d'exposition qui entraîne une chute de PIO_2 puis de PaO_2 proportionnelle. L'importance de cette dernière conditionne de nombreuses adaptations physiologiques à l'altitude.**
- **La durée de l'exposition. L'hypoxie aiguë entraîne des réponses rapides mais couteuses, alors que l'hypoxie chronique implique des adaptations pouvant être maintenues à long terme**
- **Le type d'exposition : hypobare ou normobare**

3.2 Réponses pulmonaires à l'altitude

3.2.1 La réponse ventilatoire

La première réponse à la diminution de la PaO_2 en altitude est la réponse ventilatoire (Schoene 1997). D'après la courbe de Barcroft, en dessous de 60 mmHg la chute de PaO_2 entraîne une chute de SaO_2 , principale forme de transport de l' O_2 et donc une augmentation de la \dot{V}_E (Rahn and Otis 1949; Dempsey and Forster 1982). En effet, afin de maintenir des niveaux convenables de PaO_2 , la \dot{V}_E augmente pour accroître la PAO_2 et conserver un gradient de pression nécessaire à la diffusion alvéolo-capillaire de l' O_2 (Dempsey et al. 1977; Rice et al. 1999b; Bisgard and Forster 2011). L'hyperventilation qui est déclenchée par la chute de la PaO_2 est une adaptation primordiale, car plus elle est élevée et plus l'hypoxémie est limitée (Schoene et al. 1984; Benoit et al. 1995; Harms and Stager 1995; Mollard et al. 2007a), il s'agit de la réponse ventilatoire à l'hypoxie (RVH). Une augmentation de la RVH est bénéfique car elle limite la chute de SaO_2 pendant l'effort en altitude (Benoit et al. 1995). L'hyperventilation se met en place dans les secondes qui suivent la chute de PaO_2 , impliquant une hyperpnée (hausse de l'amplitude des mouvements respiratoires) et une hypocapnie progressive pendant les 2-3 premières minutes d'exposition (Bisgard and Forster 2011). L'hyperventilation se maintient avant de décliner progressivement après 30-60 minutes d'exposition jusqu'à un niveau légèrement supérieur au niveau de base (Figure 19) ; c'est la dépression ventilatoire

hypoxique (Kagawa et al. 1982; Georgopoulos et al. 1989, 1990b). Les mécanismes responsables des adaptations ventilatoires diffèrent donc selon la durée de l'exposition.

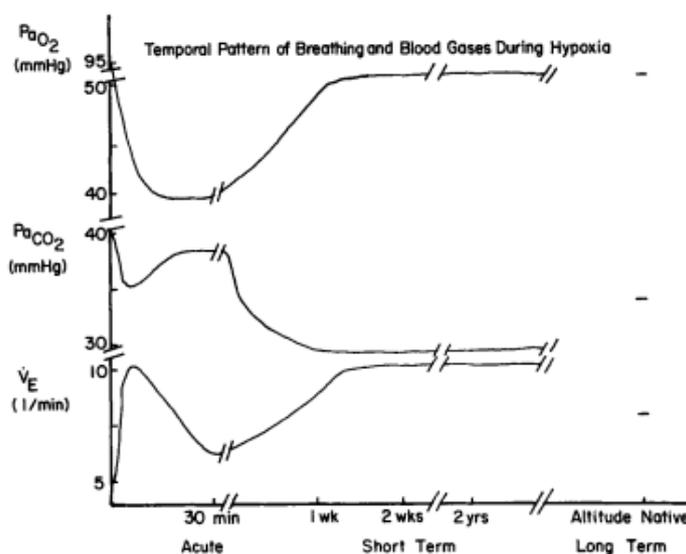


Figure 19 : Evolution de la \dot{V}_E , de la PaO₂ et de la PaCO₂ au cours de l'exposition en altitude à 4 300 m (d'après Bisgard & Forster, 2011).

a. Mécanismes impliqués en hypoxie aiguë

L'augmentation de la \dot{V}_E se fait par une augmentation du VT via la stimulation des muscles respiratoires sous l'impulsion des centres respiratoires situés dans le tronc cérébral (Dempsey and Forster 1982). L'élévation de la FR elle, a lieu pour des stress hypoxiques très importants (altitude > 6 000 m). La majeure partie de l'hyperpnée lors des premières minutes d'hypoxémie est médiée par les chémorécepteurs carotidiens sensibles aux variations de PaO₂ (Hornbein et al. 1961; Daly and Ungar 1966; Lahiri et al. 1980). Cependant une partie de l'hyperpnée reste médiée par les chémorécepteurs aortiques, sensibles aux variations de SaO₂ (Daly and Ungar 1966; Lahiri et al. 1981), en particulier lorsque la chute de PaO₂ continue et impacte la SaO₂ (Daly and Ungar 1966; Lahiri et al. 1981; Hopp et al. 1991). Enfin une partie de l'augmentation de la \dot{V}_E semble directement contrôlée par le système nerveux central (SNC) puisque des études suggèrent que certains neurones de l'hypothalamus et de l'hippocampe sont sensibles à l'hypoxémie (Jiang and Haddad 1991; Dillon and Waldrop 1992, 1993).

Si les mécanismes responsables de l'hyperpnée sont connus, ceux à l'origine de la dépression ventilatoire hypoxique restent plus flous mais plusieurs hypothèses sont envisagées. Premièrement,

un changement de la mécanique pulmonaire qui pour une même activité des muscles respiratoires entraîne une chute progressive de la $\dot{V}E$ (LaFramboise et al. 1981). Deuxièmement, un contrôle direct de la dépression ventilatoire par l'activité des chémorécepteurs carotidiens (Bisgard and Forster 2011). Troisièmement, une réduction de la stimulation des chémorécepteurs centraux due à l'hypocapnie et/ou à l'alcalose inhérente à l'hyperventilation (Dempsey and Forster 1982; Georgopoulos et al. 1990a). La réponse ventilatoire aiguë en hypoxie est donc influencée positivement par la chémosensibilité périphérique aortique mais négativement par la chémosensibilité centrale. Enfin la dernière hypothèse est appelé « dépression hypoxique cérébrale » (Bisgard and Forster 2011). Elle regroupe une inadéquation métabolique des neurones respiratoires (Neubauer et al. 1990), une augmentation des neurotransmetteurs inhibiteurs (adénosine-GABA-dopamine) ou une diminution des neurotransmetteurs excitateurs (Long and Lawson 1984), une acidose cérébrale (Neubauer et al. 1988), et une diminution de la demande métabolique totale liée à l'hypoxie (Robinson and Haymes 1990; Frappell et al. 1992).

b. Mécanismes impliqués en hypoxie chronique

Comme illustré par la **Figure 19**, la phase qui suit la dépression ventilatoire hypoxique, est une nouvelle augmentation puis une stabilisation de la $\dot{V}E$. Pour qu'une telle $\dot{V}E$ soit maintenue, un certain nombre d'adaptations sont nécessaires. Car en plus de son rôle dans les échanges gazeux, la $\dot{V}E$ régule l'équilibre acido-basique du corps. L'hyperventilation s'accompagne d'une chute de la $PACO_2$ et donc de la $PaCO_2$ qui via le pouvoir tampon des bicarbonates va diminuer le taux d'ions H^+ et entraîner une alcalose (Dempsey and Forster 1982). Ainsi, l'hyperventilation est restreinte par les chémorécepteurs centraux sensibles à la $PaCO_2$ jusqu'à ce que les reins entrent en action et réduisent le taux de bicarbonates dans le corps via les urines. Cependant cette régulation est lente et va dépendre de l'altitude d'exposition. Rahn et Otis (1949) ont montré que l'acclimatation ventilatoire était complète après 4 jours à 2800 m. En revanche, il faudrait environ 10 jours à 4 300 m (Forster et al. 1975), quand il en faudrait plus de 30 pour des altitudes supérieures à 8 000 m (West 1988). En plus de son rôle lors de la réponse à l'hypoxie aiguë, la RVH est également corrélée à l'acclimatation ventilatoire en hypoxie chronique (Huang et al. 1984). Ainsi, il semblerait que d'autres mécanismes comme la sensibilité accrue du corpuscule carotidien à l'hypoxie interviennent dans l'acclimatation ventilatoire. En effet, des études ont observé une augmentation du poids et de la taille des corps carotidiens lors de l'exposition en hypoxie chronique qui pourrait accompagner une augmentation de la sensibilité de ces derniers (Arias-Stella and Valcarcel 1976; Heath et al. 1985).

L'acclimatation ventilatoire permet in fine d'augmenter la PaO_2 malgré une diminution de la $PaCO_2$ mais l'espace mort physiologique (zone où il n'y a pas d'échange gazeux) et la chute de PIO_2 ne permettent cependant pas de maintenir la PaO_2 à un niveau comparable à celui de la mer (Wagner et al. 1986).

c. Evolution lors de l'exercice en hypoxie

Pour une même intensité d'exercice sous maximal, la $\dot{V}E$ est augmentée par rapport au niveau de la mer que ce soit en moyenne ou haute altitude (Dempsey et al. 1977; Calbet 2003). A l'exercice maximal certaines études rapportent chez les athlètes, des chutes de la $\dot{V}E$ (Benoit et al. 1995), ou aucune différence à 3 000 m (Lawler et al. 1988), quand une autre rapporte une tendance ($p = 0.07$) à une augmentation entre 300 et 2 800 m (Wehrlein and Hallén 2006). A 5 300 m, la $\dot{V}E_{max}$ est diminuée de 22% (Calbet et al. 2003a). Ces résultats s'accordent sur le fait que la RVH à l'exercice est interindividuelle en dessous de 3000 mètres alors qu'elle est limitée au-delà de 3000 mètres. Deux mécanismes peuvent expliquer ce dernier résultat :

- Un coût énergétique des muscles respiratoires trop important qui risque de concurrencer les muscles locomoteurs pour la demande en O_2 (Schoene 2005). La balance entre le maintien d'une PaO_2 et la consommation d' O_2 engendrée par les muscles respiratoires ne serait pas assez intéressante pour l'organisme
- Une RVH atténuée. En effet des études montrent que la RVH est plus faible chez des athlètes que chez des personnes sédentaires (Mollard et al. 2007a, 2007b).

Lors d'un exercice en hypoxie chronique, la $\dot{V}E$ est la même qu'en hypoxie aiguë pour les exercices sous maximaux (Lundby et al. 2004a). En ce qui concerne la $\dot{V}E_{max}$, elle est similaire au niveau de la mer (Calbet 2003; Lundby et al. 2004a).

3.2.2 Troubles des échanges gazeux

Il est bien admis que les échanges gazeux sont perturbés par l'exposition en altitude. Si ces troubles, reflétés par une augmentation de la $D(A-a)O_2$, ne sont pas visibles au repos (Wagner et al. 2002), l'élévation de la $D(A-a)O_2$ à l'exercice en altitude est bien documentée (Torre-Bueno et al. 1985; Wagner et al. 1987; Calbet et al. 2003a; Lovering et al. 2008). Plus la masse musculaire mise en jeu

est importante, plus la demande métabolique est grande et plus la $D(A-a)O_2$ augmente (Calbet and Lundby 2009). Les mécanismes à l'origine des troubles des échanges gazeux sont les mêmes que pour la HIE. : shunts, inégalité du $\dot{V}A/\dot{Q}$ et limitation de la diffusion ; l'implication de ces différents mécanismes variant considérablement. Ainsi, il a été montré que les shunts pulmonaires ne représentaient qu'une très faible partie du \dot{Q}_c lors de l'exercice en altitude (0.1%). De fait, leur effet sur les troubles des échanges est donc limité et induirait une augmentation de moins de 2 mmHg de la $D(A-a)O_2$ (Podolsky et al. 1996; Hopkins et al. 1998; Olfert et al. 2004; Jonk et al. 2007).

Grâce à l'hyperventilation et à la vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH) qui entraîne une redistribution pulmonaire sanguine, l'inégalité du $\dot{V}A/\dot{Q}$ est diminuée en altitude (Capen and Wagner 1982). Sa contribution dans le trouble des échanges gazeux en altitude est donc faible, surtout pour les intensités d'exercice sous maximales (Torre-Bueno et al. 1985; Wagner et al. 1987). Il faut cependant noter que si la perfusion, sous-tendue par la VPH que nous étudierons plus tard, est inadéquate, l'inégalité du $\dot{V}A/\dot{Q}$ grandit et s'aggrave à l'effort (Gale et al. 1985; Wagner et al. 1986).

Une fois encore, la limitation de la diffusion alvéolo-capillaire représente le mécanisme le plus important dans la survenue de troubles des échanges gazeux (Wagner et al. 1986, 1987). Elle expliquerait entre 50% et 60% de la $D(A-a)O_2$ à l'exercice sous maximal et encore plus lors de l'exercice maximal en altitude (Torre-Bueno et al. 1985). Les limitations de la diffusion alvéolo-capillaire sont d'autant plus importantes que l'altitude est grande car la chute de PB diminue la PIO_2 . Chaque diminution de 1 mmHg du gradient de pression alvéolo-capillaire représente 23 ml d' O_2 en moins qui traversent la barrière gaz-sang. Ainsi l'équilibre des pressions est plus compliqué à atteindre et l'enrichissement en O_2 du sang n'est pas complet.

Comme vu précédemment, l'épaisseur de la membrane et la surface d'échange jouent également un rôle sur les limitations de la diffusion alvéolo-capillaire. Or, l'altitude entraîne une hémococoncentration et donc une accumulation de fluide dans le milieu extravasculaire. Un sub-œdème pulmonaire interstitiel est alors observé en réponse à l'hypoxie (Milledge 1985; Welsh et al. 1993). En revanche, avec la montée à des altitudes supérieures à 2 500 m, la prévalence de l'OPHA est considérablement augmentée (Stream and Grissom 2008). Les causes de l'OPHA sont encore floues, mais il semblerait que la hausse des pressions pulmonaires joue un rôle dans son développement. En effet, la VPH entraîne une augmentation de la pression artérielle pulmonaire (Pap) et de la pression capillaire pulmonaire (Pcap), qui pourrait être liée à l'apparition de l'OPHA (Hultgren et al. 1971; Kawashima et al. 1989; Durand and Préfaut 2000). Ainsi, les personnes développant des OPHA à 4 559 m ont des Pap plus élevées que celles qui n'en développent pas (19 mmHg contre 13 mmHg) (Maggiorini et al. 2001). L'OPHA se développerait alors selon la théorie du

stress failure : sous l'effet de l'augmentation de la pression trop importante, la barrière alvéolo-capillaire subirait des altérations structurelles et deviendrait plus perméable. Il s'en suivrait une rupture des membranes endothéliales et/ou épithéliales des capillaires pulmonaires entraînant alors une fuite de fluides et de solutés ainsi qu'une réaction inflammatoire. La fuite de fluides qui crée l'œdème interstitiel va augmenter l'épaisseur de la barrière gaz-sang et ainsi limiter la diffusion et diminuer la surface d'échange en augmentant l'hétérogénéité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} (Podolsky et al. 1996). Cette théorie est une de celle proposée dans la physiopathologie de la HIE, mais elle correspond à une réalité physiologique dans le cas de l'OPHA. L'OPHA est responsable d'une profonde altération des échanges gazeux avec des valeurs de P_{aO_2} et de S_{aO_2} diminuant jusqu'à 30 mmHg et 70% (Bärtsch et al. 2001). Lorsque la P_{aO_2} et la S_{aO_2} atteignent des valeurs critiques, ce type d'œdème peut être fatal.

L'augmentation de l'hémodynamique cardiaque et pulmonaire peut aussi entraîner une diminution du temps de transit des GR dans les capillaires pulmonaires. Cependant, une augmentation de 10% du \dot{Q}_c n'entraîne pas d'augmentation de la $D(A-a)O_2$ en haute altitude (Calbet et al. 2008). Ainsi, il apparaît clair que la VPH couplée à l'augmentation du \dot{Q}_c permet de recruter plus de capillaires pulmonaires et ainsi limiter l'impact du temps de transit des GR sur les échanges gazeux (Capen and Wagner 1982; Calbet and Lundby 2009). Les études rapportent que le temps de transit des GR n'est pas impacté par le \dot{Q}_c pour des valeurs de \dot{Q}_c comprises entre 14 et 16 l.min⁻¹ (Calbet et al. 2008, 2009). Le temps de transit des GR apparaît comme limitant pour les échanges gazeux uniquement dans le cas où la saturation veineuse en O_2 est très faible (Wagner 1982). Lors de l'exercice, si une grande quantité d' O_2 est prélevée au niveau périphérique et que le \dot{Q}_c atteint de grandes valeurs, le temps de transit des GR peut devenir insuffisant pour l'hématose malgré l'augmentation du gradient de pression alvéolo-capillaire en O_2 (Mollard et al. 2007a).

Le dernier paramètre pouvant influencer les échanges gazeux est l'affinité de l'Hb pour l' O_2 . L'alcalose inhérente à l'hyperventilation entraîne un décalage vers la gauche de la courbe de Barcroft et donc une augmentation de l'affinité de l'Hb pour l' O_2 . A 5 300 m, l'augmentation de 0.1 du pH lié à l'hyperventilation permet une élévation de 8% de la S_{aO_2} (Calbet et al. 2003a). Ainsi, pour une même P_{aO_2} , la S_{aO_2} est plus élevée ce qui participe à faciliter la diffusion et la prise en charge de l' O_2 (Dempsey and Forster 1982; Wagner et al. 2007). Ce mécanisme ne permet cependant pas de compenser entièrement les effets de la chute de P_{iO_2} . L'augmentation du 2,3-DPG qui décale la courbe de Barcroft vers la droite pour faciliter la distribution de l' O_2 aux tissus régule ce mécanisme. En effet, en réponse à l'élévation du pH, plusieurs études ont rapporté une augmentation de la concentration de 2,3-DPG dans les GR. Les effets inverses de l'alcalose et du 2,3-DPG semblent ainsi se compenser après quelques heures d'exposition. Lorsque l'acclimatation ventilatoire est terminée,

l'alcalose respiratoire disparaît tout comme les concentrations élevées de 2,3-DPG (Wagner et al. 2002; Lundby et al. 2004a).

Synthèse :

L'hyperventilation permet de limiter la chute de PaO_2 au repos en hypoxie aiguë et chronique. A l'exercice sous maximal en hypoxie aiguë, la $\dot{V}E$ pourrait être augmentée en altitude modérée. A l'exercice maximal, la $\dot{V}E_{max}$ diminue en haute altitude. Les mécanismes possibles sont un coût énergétique trop important des muscles respiratoires par rapport au bénéfice sur la PaO_2 ; et un émoussement de la sensibilité des chémorécepteurs périphériques. En hypoxie chronique, la $\dot{V}E_{max}$ est similaire par rapport au niveau de la mer.

Cependant, si l'hyperventilation limite l'hypoxémie, l'altitude s'accompagne d'un trouble des échanges gazeux principalement causé par une limitation de la diffusion. En effet, la diminution du temps de transit des GR, la présence d'un sub-œdème interstitiel, et celle plus éventuelle d'un OPHA diminue la PaO_2 . Les principales réponses pulmonaires à l'altitude, l'hyperventilation et le trouble des échanges gazeux, ont donc des effets contradictoires sur la PaO_2 et la SaO_2 .

3.3 Réponses hématologiques et rhéologiques à l'altitude

Le sang est également un tissu qui est grandement affecté par l'altitude. Lors des premières heures d'exposition, une hémococoncentration est observée, comme nous l'avons évoqué dans le cadre de la formation d'un subœdème (Dill et al. 1969). En effet, l'hyperventilation entraîne une perte d'eau liée au conditionnement de l'air dans les voies aériennes supérieures, et l'exposition aiguë en altitude est associée à la diminution des hormones antidiurétiques afin d'éliminer les bicarbonates (Goldfarb-Rumyantzev and Alper 2014). La chute du gradient de pression d' O_2 entraîne une augmentation de la natriurèse, de la diurèse et une diminution de la sensation de soif qui in fine, vont diminuer le volume plasmatique (Arjamaa and Nikinmaa 2011). De plus, certaines études rapportent que la diminution du volume plasmatique est liée à une fuite de fluide du milieu intravasculaire vers le compartiment extravasculaire à cause des changements de pression oncotique (Sawka et al. 1996) et du phénomène inflammatoire lié à l'hypoxie aiguë (Siebenmann et al. 2017). La réduction du volume plasmatique à court terme augmente la proportion de GR dans le sang, sans pour autant être

imputable à une augmentation de la masse de GR. Ce phénomène, historiquement recherché par les athlètes lors des stages en altitude, est un autre mécanisme qui est lié à la sécrétion d'érythropoïétine (EPO). La sécrétion d'EPO, comme nombre d'adaptations à l'hypoxie, est soumise au facteur de transcription induit par l'hypoxie-1 (HIF-1 pour Hypoxia Inducible Factor) (Kumar and Choi 2015). Ainsi en condition hypoxique, l'expression de HIF-1 est augmentée et induit une élévation de la sécrétion d'EPO dès 90 mn d'exposition. La sécrétion d'EPO augmente et atteint un pic dans l'organisme, de façon plus ou moins rapide en fonction du stress hypoxique, au bout de 24 à 72h avant de diminuer progressivement (Robach et al. 2004). La sécrétion accrue d'EPO a lieu pour des altitudes supérieures à 2 000 m (Ge et al. 2002), et se fait en fonction de l'altitude d'exposition, + 30% à 2 000 m contre +300% à 4 500 m (Richalet et al. 1999). La sécrétion d'EPO en réponse à l'hypoxie peut varier pour un même stress hypoxique de -41 à +400% en fonction des individus. Ces différences interindividuelles sont principalement déterminées par des facteurs génétiques (Ge et al. 2002). Le principal effet de l'EPO est une hémococoncentration d'une part via la production de GR au niveau de la moelle osseuse mais également via une diminution du volume plasmatique (Lundby et al. 2007). Mais avant de voir une augmentation du nombre de GR, il faut que le stress hypoxique soit suffisant et suffisamment long (Figure 20). La notion de « longer is better » est maintenant bien admise pour favoriser la réponse hématologique et une exposition d'un minimum de 400 h est préconisée (Wehrlin et al. 2016).

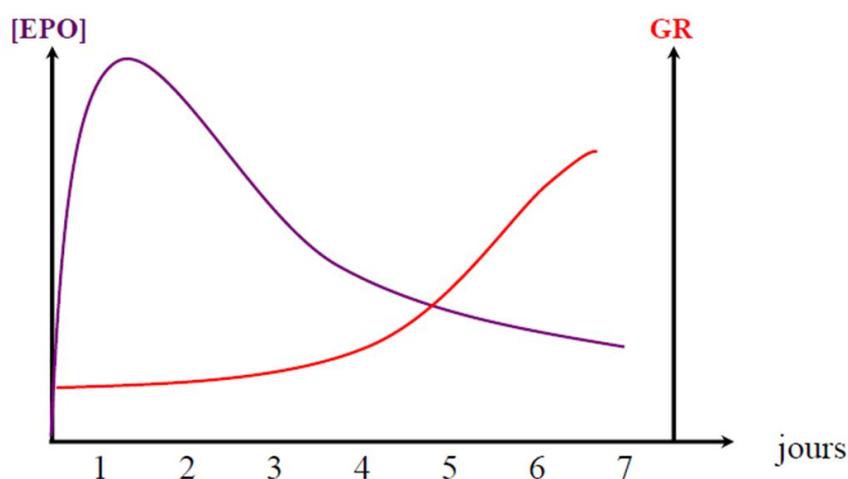


Figure 20 : Cinétique de la sécrétion d'EPO et de l'augmentation du nombre de GR (d'après Richalet et al. 1999)

En hypoxie chronique, l'augmentation de la [Hb] est une des principales adaptations permettant d'améliorer le transport et la fourniture de l'O₂ aux organes (Calbet et al. 2006). En altitude modérée (2 300 m), la [Hb] est augmentée de 15% après 21 jours d'exposition (Schuler et al. 2007), alors

qu'elle l'est de 40% après acclimatation en haute altitude (> 5 000 m) (Cerretelli 1976; Calbet 2003). Ces résultats, rapportés pour un volume plasmatique normalisé, témoignent d'une nette augmentation de la [Hb] en hypoxie chronique. En revanche les résultats concernant la masse des GR sont plus contradictoires. En effet, plus le stress hypoxique est faible et plus la variabilité de changement dans la masse des GR est élevée. Aucun changement n'a été rapporté après une période de 3 semaines d'exposition à 4 000 m (Sawka et al. 2000), alors qu'une augmentation de 14% a été mesurée après 6 semaines à 5 000 m (Böning et al. 1997), et une de 40% après 126 jours à 5 500 m (Pugh 1964). Cependant des études rapportent aussi une augmentation de la masse des GR après 3 semaines d'entraînement à des altitudes supérieures à 2 100 m (Heinicke et al. 2005; Schmidt and Prommer 2008). L'ensemble de la littérature met donc en avant la grande variabilité de réponses dans l'augmentation de la masse de GR, insistant sur l'existence d'athlètes répondeurs ou non-répondeurs à l'altitude (Levine and Stray-Gundersen 2005; Chapman 2013).

Par son effet sur l'augmentation de l'Hte, qui est l'un des principaux déterminants de la η sanguine, l'altitude modifie les propriétés hémorhéologiques du sang. Cependant peu d'études se sont intéressées à l'évolution de la rhéologie sanguine en altitude, et il a été rapporté que l'élévation de l'Hte n'est pas toujours accompagnée d'une augmentation de la η sanguine (Pichon et al. 2016). Des études sur le modèle animal montrent une augmentation de l'agrégation des GR ainsi qu'une diminution de leur rigidité lors de l'exposition aiguë (Doyle and Walker 1990; Zhang et al. 2012). Chez l'Homme, il semblerait que la η sanguine, l'Hte et l'agrégation des GR augmentent après 18 h d'exposition à 4 559 m alors que la η plasmatique et la déformabilité des GR ne changent pas (Reinhart et al. 1991). Des résultats contradictoires sont rapportés au regard de la déformabilité des GR. Une étude rapporte que la déformabilité des GR est diminuée lors de l'exposition aiguë en moyenne altitude alors qu'elle est augmentée en haute altitude (Grau et al. 2016). Quand une autre montre une déformabilité des GR diminuée durant l'exercice pour des altitudes supérieures à 4 000 m (Moon et al. 2016).

Chez les populations séjournant de façon chronique en altitude, une augmentation de la déformabilité des GR et une diminution de leur agrégation sont rapportées (Cheng et al. 2001), ce qui permet de contrebalancer l'élévation de la η sanguine due à l'augmentation du nombre de GR. Tremblay et al. (2018) ont montré que chez une population vivant au niveau de la mer, la η sanguine n'était pas modifiée après une exposition de 20 mn à une FiO_2 de 11%, alors qu'elle était augmentée après 5 jours d'exposition à 5 050 m. Une augmentation de la η sanguine et des concentrations de fibrogène (très impliqué dans l'agrégation de GR) sont rapportées après une expédition de deux mois à l'Himalaya (altitude maximale de 7 350 m) (Palareti et al. 1984). Dans cette étude, une diminution de la déformabilité des GR était également suggérée. Les études sur le modèle animal montrent une

augmentation de la η sanguine (Esteva et al. 2009; Yelmen et al. 2011; Pichon et al. 2012; Bor-Kucukatay et al. 2014; Kang et al. 2016) et une augmentation (Núñez-Espinosa et al. 2014) ou des valeurs égales (Yelmen et al. 2011; Kang et al. 2016) de la déformabilité des GR après une exposition prolongée intermittente ou continue en altitude. Ainsi, bien qu'aucune étude n'ait mesuré l'impact de l'exposition chronique en hypoxie sur l'évolution de l'ensemble des déterminants de la η sanguine chez l'Homme, il semble que cette dernière ait un effet dépendant de la durée mais aussi de la hauteur d'exposition.

Synthèse :

En hypoxie aiguë, l'augmentation de la [Hb] est due à une diminution du volume plasmatique tandis qu'en hypoxie chronique, le volume plasmatique est normalisé et c'est la masse des globules rouges qui augmente la [Hb]. Les réponses hématologiques en hypoxie chronique sont très interindividuelles. Les propriétés rhéologiques du sang sont modifiées en fonction de la hauteur et de la durée de l'exposition mais la littérature est peu fournie à ce sujet.

3.4 Réponses cardiaques à l'altitude

Le sang n'est pas la seule composante du système cardiovasculaire, impliquée dans le transport de l' O_2 , à être impactée par l'altitude. En effet le \dot{Q}_c , tout comme ses déterminants, la FC et le VES, le sont également, et présentent des réponses différentes au repos ou à l'exercice et en fonction de la durée de l'exposition.

3.4.1 Hypoxie aiguë

En hypoxie aiguë, la chute de PaO_2 requiert une augmentation du \dot{Q}_c afin de maintenir un apport en O_2 convenable (Talbot et al. 2005). L'amplitude de cette élévation est donc conditionnée par la sévérité de l'hypoxie. En altitude modérée, cette augmentation est suffisante pour préserver les apports en O_2 alors qu'elle ne l'est pas en haute altitude (Lador et al. 2008). Lors de l'exercice

maximal, des études observent des diminutions du \dot{Q}_{cmax} (Peltonen et al. 2001; Calbet et al. 2003a; Hopkins et al. 2003; Calbet et al. 2008), quand d'autres rapportent que ce dernier est inchangé mais apparaît pour des intensités d'exercice plus faibles (Horstman et al. 1980; Wagner et al. 1986; Reeves et al. 1987; Mollard et al. 2007a).

L'augmentation du \dot{Q}_c de repos se fait par une augmentation de la FC, soit une tachycardie. La fréquence cardiaque est régulée par la balance entre l'activité sympathique et vagale du système nerveux (SN). Or l'hypoxie est associée à une augmentation de l'activité du SN sympathique comme démontré par l'activité des nerfs moteurs (Saito et al. 1988). A l'inverse, bien que l'activité vagale ne puisse être directement mesurée, l'analyse de la variabilité de la FC qui en est un bon indicateur, montre une diminution du tonus vagal en altitude (Perini et al. 1996; Princi et al. 2008). La combinaison entre augmentation de l'activité sympathique et la diminution du tonus vagal est donc le mécanisme à l'origine de l'augmentation de la FC en hypoxie aiguë.

Ce sont les chémorécepteurs périphériques (aortiques et carotidiens) qui sont les principaux détecteurs de l'hypoxie, et leur activation module l'activité sympathique et parasympathique (Chapleau and Sabharwal 2011). Il a été montré que le retrait des corpuscules carotidiens annule la RVH mais pas la tachycardie induite par l'hypoxie, signifiant que ce sont les corpuscules aortiques qui en sont responsables (Niewinski et al. 2014). Cependant, des études rapportent également une contribution des corpuscules carotidiens dans la tachycardie observée en altitude (Kato et al. 1988; Hanada et al. 2003). Le baroréflexe qui régule la pression artérielle à court terme par une augmentation du tonus vagal et une diminution du tonus sympathique joue également un rôle dans la tachycardie par deux mécanismes : i) la pression de déclenchement de ce réflexe est augmentée par l'hypoxie (Halliwill et al. 2003; Querido et al. 2011), et ii) l'effet vasodilatateur de l'hypoxie au niveau des territoires périphériques qui aboutit à un maintien ou à une faible élévation de la pression artérielle systémique (Heistad and Abboud 1980; Lador et al. 2008 p. 1; Winkler et al. 2017). Ainsi l'hypoxie diminue l'activité du baroréflexe et permet un maintien plus élevé de l'activité sympathique.

A l'exercice sous maximal la FC est augmentée afin de pouvoir fournir l'apport d' O_2 nécessaire (Reeves et al. 1987). La réponse de la FC à l'exercice maximal a longtemps été controversée. Des études rapportent une FC_{max} diminuée en hautes (Benoit et al. 2003) et moyennes altitudes (Peltonen et al. 2001; Grataloup et al. 2007) quand d'autres ne montraient aucun changement (Saltin et al. 1968b; Lawler et al. 1988; Hughson et al. 1995). Récemment une méta-analyse révèle que la FC_{max} diminue à mesure que l'altitude augmente chez les athlètes (Mourot 2018). Les mécanismes à

l'origine de la chute de FCmax lors de l'exposition aiguë ne sont pas encore clairement établis et plusieurs hypothèses sont proposées :

- Une diminution de la sensibilité des récepteurs β -adrénergiques liée à une exposition répétée à des phénomènes hypoxiques (Benoit et al. 2003; Grataloup et al. 2007; Mourot 2018). Cette hypothèse dépendrait directement de la prévalence de la HIE chez les athlètes.
- Une modification des propriétés électro physiologiques du myocarde incluant la repolarisation et le temps de transmission à travers le nœud sinusal (Roche et al. 2003; Siebenmann and Lundby 2015)
- Une augmentation du tonus vagal lors de l'exercice qui prend le pas sur le tonus sympathique au regard de la régulation cardiaque (Mendelowitz 1999).
- Une régulation du \dot{Q}_c qui se fait par la $\dot{V}O_2$ musculaire (Wagner 2000). Cette dernière étant réduite en altitude, le \dot{Q}_c diminue via la chute de FCmax.

En hypoxie aiguë, le VES de repos est préservé (Talbot et al. 2005; Siebenmann et al. 2015). Il en est de même lors de l'exercice sous maximal. Ce maintien témoigne d'un bon retour veineux qui peut être dû à l'impact de l'hyperventilation (Berger and Takala 2018) ou à l'augmentation de la FC qui rapproche les cycles de dépression dans l'oreillette droite (Bendjelid 2005). A l'exercice maximal, certaines études montrent des diminutions du VES max (Peltonen et al. 2001; Hopkins et al. 2003), cependant l'évolution de ce dernier en hypoxie aiguë n'est pas encore clairement établie. Les mécanismes de régulation du \dot{Q}_c en hypoxie aiguë sont schématisés dans la **Figure 21**.

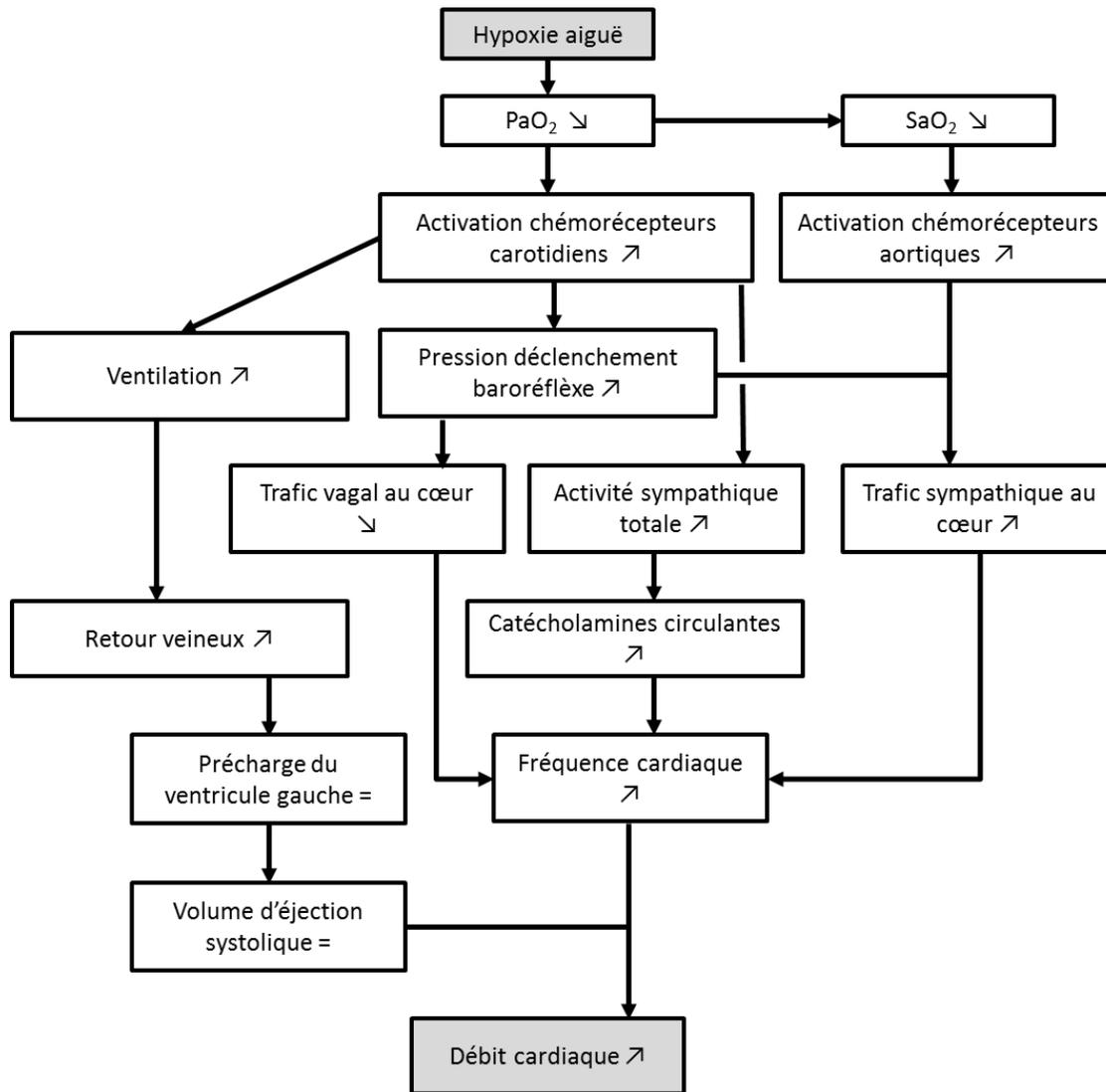


Figure 21 : Mécanisme d'augmentation du \dot{Q}_c au repos et à l'exercice sous maximal lors de l'exposition en hypoxie aiguë. En revanche, à l'exercice maximal le \dot{Q}_{cmax} reste stable ou diminue à cause de la réduction de la FC_{max} (d'après Siebenmann & Lundby, 2015).

3.4.2 Hypoxie chronique

Durant l'exposition chronique à l'altitude, le \dot{Q}_c de repos va se normaliser et retourner aux valeurs du niveau de la mer (Wagner et al. 1986). En revanche, une diminution du \dot{Q}_{cmax} est observée (Pugh 1964; Saltin et al. 1968b; Horstman et al. 1980; Sutton et al. 1988; Cornolo et al. 2004). A titre d'exemple, Saltin et al. (1968b) ont observé une diminution de 22% du \dot{Q}_{cmax} après 2 semaines à 4300 m.

Contrairement à l'exposition en hypoxie aiguë, le VES de repos est diminué au cours de l'exposition prolongée (Klausen 1966; Siebenmann et al. 2013a; Stembridge et al. 2015a). Le VES est déterminé par la contractilité du myocarde, la précharge et la postcharge. Les études montrent que la contractilité du myocarde n'est pas impliquée dans la réduction du VES en hypoxie chronique (Suarez et al. 1987; Reeves et al. 1987). Au contraire, il semblerait même qu'elle puisse être améliorée et ce y compris pour de hautes altitudes (Wagner et al. 1986; Reeves et al. 1987; Boushel et al. 2001). La possibilité d'une chute du VES liée à un manque d'O₂ pour le myocarde est peu probable. En hypoxie chronique, si le flux coronaire est diminué par rapport aux premiers jours d'exposition, l'acclimatation permet une normalisation du CaO₂, et le transport d'O₂ vers le myocarde est donc également préservé (Bärtsch and Gibbs 2007). La diminution de la précharge est le mécanisme préférentiel. En effet, une diminution du volume télédiastolique du ventricule gauche a été rapportée aussi bien au repos (Alexander and Grover 1983) qu'à l'exercice sous maximal (Stembridge et al. 2015a). Les hypothèses explicatives sont (i) une réduction de la volémie, (ii) une augmentation de la postcharge du ventricule droit à cause de la VPH qui diminue son VES, (iii) une fonction diastolique dégradée (Stembridge et al. 2015b). En effet comme nous l'avons vu précédemment, la diminution du volume plasmatique va entraîner une chute de la volémie. Cependant lorsque le volume plasmatique est normalisé, les études rapportent des effets contradictoires, avec une restauration du VES (Siebenmann et al. 2013a), ou aucun impact sur ce dernier (Calbet et al. 2004). La contribution de la VPH qui arrive dès les premières heures d'exposition, lorsque le VES n'est pas encore diminué, ne semble pas la plus impactante (Siebenmann et al. 2013a). Cependant certains auteurs rapportent une dysfonction systolique droite liée à la VPH lorsque celle-ci est plus prononcée (Stembridge et al. 2014). Par ailleurs l'utilisation de traitements aux vasodilatateurs pulmonaires démontre l'implication de la VPH lorsque le Qc est élevé (Ghofrani et al. 2004; Hsu et al. 2006).

La postcharge rassemble les forces contre lesquelles le ventricule doit lutter pour éjecter le sang. Elle est donc fonction des résistances artérielles qui sont conditionnées par la η sanguine et la lumière des vaisseaux sanguins. Il a été montré qu'une diminution de la η sanguine par hémodilution isovolémique ne restaurait pas les valeurs de VES à l'effort (Calbet et al. 2002), montrant ainsi que la η sanguine ne jouerait pas de rôle dans l'augmentation de la postcharge. En revanche, la diminution de la lumière des vaisseaux au niveau pulmonaire liée à la VPH augmente la postcharge du ventricule droit qui comme nous l'avons vu, diminue la précharge du ventricule gauche.

La FC de repos va diminuer par rapport à l'hypoxie aiguë mais rester supérieure aux valeurs du niveau de la mer. La sensibilité des corpuscules carotidiens est améliorée pendant l'acclimatation (Lundby et al. 2004a) ce qui entraîne une augmentation de l'activité sympathique au cours de l'exposition (Hansen and Sander 2003). Il en résulte que la concentration en noradrénaline

augmente jusqu'à l'atteinte d'un plateau avec des valeurs plus élevées qu'en hypoxie aiguë (Richalet et al. 1988; Mazzeo et al. 1991, 1995). La diminution de la FC en hypoxie chronique ne semble donc pas due à une diminution du tonus sympathique liée à un manque de sécrétion de catécholamines. Elle serait plutôt due à un ajustement de la sensibilité des récepteurs β -adrénergiques cardiaques (Kacimi et al. 1992; Wagner 2000; Favret et al. 2001), et à une diminution de leur nombre (Antezana et al. 1994; Favret et al. 2001). Cette régulation entraîne une réduction de la réponse cardiaque aux catécholamines (Richalet et al. 1988) et serait causée par une dégradation des récepteurs suite aux expositions répétées à de fortes concentrations de catécholamines (Dzimiri 1999). De plus, une augmentation de l'activité du système parasympathique a été observée en hypoxie chronique (Boushel et al. 2001; Cornolo et al. 2004). En effet, à l'inverse des récepteurs β -adrénergiques, la densité des récepteurs muscariniques est augmentée en hypoxie chronique (Kacimi et al. 1993). Une étude a montré qu'une ré-oxygénation aiguë n'entraînait qu'une petite réduction de l'activité sympathique, indiquant que d'autres mécanismes que ceux liés aux chémorécepteurs étaient mis en jeu. L'hypothèse est donc que le baroréflexe est impliqué de la même façon qu'en hypoxie aiguë dans le maintien du tonus sympathique (Hansen and Sander 2003). Les mécanismes de régulation du \dot{Q}_c en hypoxie chronique sont schématisés dans la **Figure 22**.

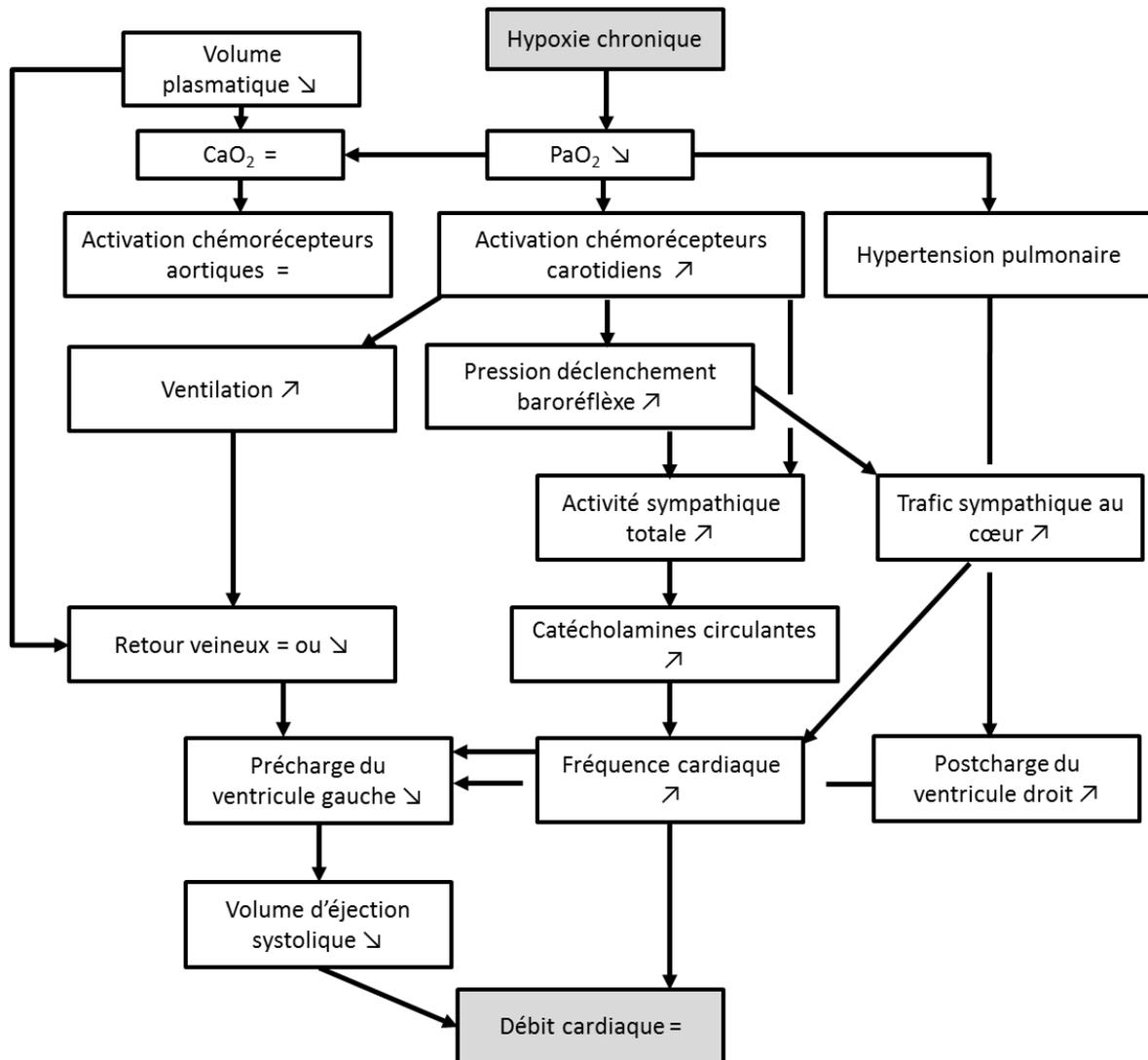


Figure 22 : Mécanisme de régulation du \dot{Q}_c au repos et à l'exercice sous maximal lors de l'exposition en hypoxie chronique. A l'exercice maximal le \dot{Q}_{cmax} est diminué à cause de la réduction du VES et de celle de la FC_{max} , liée entre autre à un ajustement de la sensibilité des récepteurs β -adrénergiques aux catécholamines (d'après Siebenmann & Lundby, 2015).

Synthèse :

En hypoxie aiguë, le \dot{Q}_c de repos est augmenté via la tachycardie induite par l'altitude. A l'exercice maximal, la diminution de FC_{max} fait chuter le \dot{Q}_{cmax} . Le VES n'est pas ou peu impacté en hypoxie aiguë.

En hypoxie chronique au repos, le VES est diminué et la FC toujours augmentée ce qui permet une normalisation du \dot{Q}_c . A l'exercice maximal en revanche la chute concomitante de FC_{max} et VES_{max} diminue le \dot{Q}_{cmax} .

Les changements de volémie, la balance ortho/parasympathique et la sensibilité des récepteurs β -adrénergiques sont les principales causes d'évolution du \dot{Q}_c en altitude.

3.5 Réponses vasculaires : rôle de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique et de la pression artérielle pulmonaire

Nous avons déjà évoqué plusieurs fois la VPH. Il s'agit d'un phénomène d'adaptation en réponse à l'hypoxie, qui permet, dans le cas d'une hypoxie focale, d'optimiser le \dot{V}_A/\dot{Q} en redistribuant la perfusion vers les zones les mieux ventilées des poumons afin d'optimiser les échanges gazeux (Figure 23) (Sylvester et al. 2012). Les mécanismes à l'origine de la VPH sont divers (Sylvester et al. 2012). Ils comprennent une augmentation de l'activité sympathique (Reeves et al. 1992; Duplain et al. 1999), des vasoconstricteurs pulmonaires (Sartori et al. 1999), et une diminution des vasodilatateurs (NO, prostacycline) (Swenson 2013). Cette réponse positive à l'hypoxie focale peut s'avérer problématique lorsque cette dernière se généralise à l'ensemble des poumons, ce qui est le cas en altitude. Avec la VPH, les résistances vasculaires pulmonaires (PVR : pour Pulmonary Vascular Resistances) vont s'élever tout comme la Pap. Ainsi, la postcharge ventriculaire droite va être augmentée et contribuer à la diminution du VES du ventricule droit (Marcus et al. 2001). De plus, l'augmentation des PVR impose une augmentation chronique de la postcharge ventriculaire droite. Cette surcharge peut entraîner la déviation du septum inter ventriculaire vers le ventricule gauche, ce qui modifie la géométrie de ce dernier et cause des retards de remplissage (Louie et al. 1992).

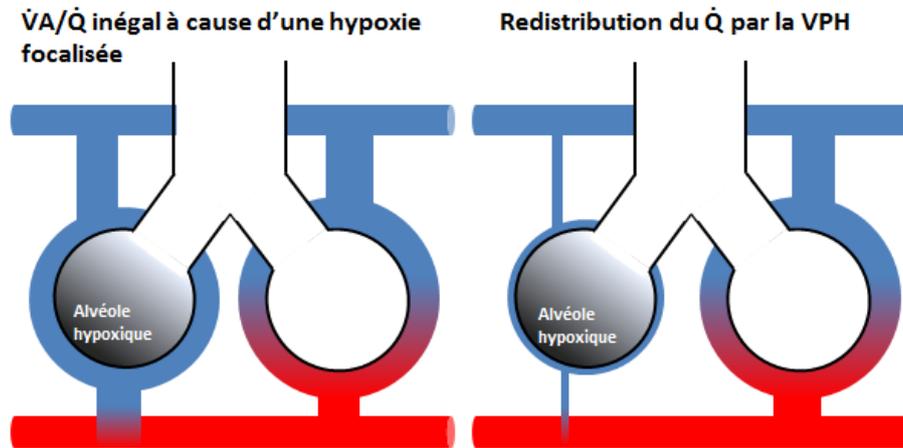


Figure 23 : Rôle de la VPH dans l'inégalité du $\dot{V}A/\dot{Q}$. A gauche, sans VPH, les zones hypoxiques du poumon bénéficient d'une perfusion similaire aux zones normales entraînant une augmentation de l'inégalité du $\dot{V}A/\dot{Q}$. En revanche à droite, la VPH diminue la perfusion des zones hypoxiques permettant une redistribution du sang vers les zones ventilées et un $\dot{V}A/\dot{Q}$ plus homogène. Sont représentés, en rouge : le sang riche en O_2 et en bleu : le sang pauvre en O_2 .

Avec l'augmentation chronique de la Pap, un remodelage du lit vasculaire apparaît. En effet la paroi vasculaire va s'épaissir et conduire à une diminution de la lumière des vaisseaux (Sylvester et al. 2012). Le remodelage vasculaire débute dès les premières heures d'exposition en altitude et participe au maintien de hautes Pap (Maggiolini et al. 2001). L'augmentation de la Pap en altitude a été rapportée pour des altitudes aussi basses que 1 600 m (Levine Benjamin D. et al. 1997; Swenson 2013). Au cours de l'exercice en altitude, en réponse à la chute du CaO_2 , la VPH va augmenter et aggraver la pression pulmonaire. Ainsi, par son impact sur le VES, la VPH va limiter le \dot{Q}_{cmax} (Ghofrani et al. 2004). Les études diminuant les PVR à l'aide de vasodilatateurs montrent une amélioration de la $\dot{V}O_2max$ (Richalet et al. 2005; Faoro et al. 2007, 2009; Naeije et al. 2010) qui pourrait être attribuée à une augmentation du \dot{Q}_{cmax} . La VPH et le remodelage artériel qui s'ensuit ont donc un impact négatif sur la performance en altitude en participant à la limitation du VES et des échanges gazeux. Ce mécanisme bien documenté pour de hautes altitudes l'est moins lors de l'exposition en altitude modérée. Une récente étude rapporte qu'à 2 250 m, les PVR et la Pap étaient légèrement augmentées au repos mais qu'aucune différence n'était présente à l'exercice (Faoro et al. 2017).

Synthèse :

Dès les premières minutes d'exposition en altitude, la diminution de la PaO₂ déclenche la VPH qui limite l'inégalité du $\dot{V}A/\dot{Q}$ dans les alvéoles hypoxiques. Cependant, dans des conditions d'hypoxie généralisées à l'ensemble du poumon la VPH participe à l'élévation des PVR et donc de la Pap. Ce phénomène s'accompagne d'un remodelage artériel avec un épaississement de la paroi et une diminution de la lumière des vaisseaux sanguins.

3.6 Apports et utilisation de l'O₂

3.6.1 Evolution du contenu sanguin en O₂

En hypoxie aiguë la chute de PIO₂ qui est proportionnelle à l'altitude diminue la PaO₂. Lorsque les valeurs de PaO₂ sont suffisamment basses pour se situer sur la portion de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine où la pente est élevée, chaque mètre d'ascension supplémentaire va entraîner une diminution plus rapide de la SaO₂. Nous avons vu que l'hyperventilation est le mécanisme le plus rapide à se mettre en place pour limiter la chute de PaO₂, cependant son intervention ne permet pas de la normaliser entièrement (Ursino et al. 2001). Il en résulte donc des valeurs de PaO₂ et de SaO₂ diminuées au repos, comparées à celles du niveau de la mer. Le CaO₂, étant dépendant de ces deux paramètres, est également diminué. Calbet et al. (2003a) ont rapporté un CaO₂ passant de 180 ml.l⁻¹ à 166 ml.l⁻¹ lors d'une exposition aiguë à un mélange hypoxique (FiO₂ = 10.5%) soit environ 5 300 m d'altitude.

Lors d'un exercice en hypoxie aiguë, le stress d'effort se combine au stress hypoxique et aboutit à une potentialisation de la baisse de la PaO₂ et donc de la SaO₂. Par exemple, chez des athlètes sans HIE la SaO₂ à l'exercice maximal chute de 13 points à 2 150 m (Gaston et al. 2016) et peut atteindre des valeurs de 82% à 3 000 m (Grataloup et al. 2007). Gore et al. (1997) ont dans un premier temps montré que cet impact de l'association de deux stress sur la SaO₂ était observable à partir de 580 m, mais ce chiffre a été revu à la baisse par l'étude de Wehrlin et Hallén (2006) qui rapportent une diminution de la SaO₂ dès 300 m chez les athlètes entraînés en endurance. Le CaO₂ est alors encore plus impacté qu'au repos et passe de 190 ml.l⁻¹ à 127 ml.l⁻¹ à l'exercice maximal avec une FiO₂ = 10.5% (Calbet et al. 2003a).

Grâce à l'ensemble des processus présentés dans les derniers chapitres, l'acclimatation va permettre d'augmenter la PaO_2 et la SaO_2 lorsque l'exposition en altitude se prolonge (Cerretelli 1976; Sutton et al. 1988). Par exemple, après 8 semaines d'exposition à 4 100 m, la SaO_2 de repos passe de 87.9% à 90.9% et la PaO_2 de 45 mmHg à 54 mmHg (Lundby et al. 2004a). Ainsi grâce à ces adaptations mais surtout grâce à l'augmentation de la [Hb], le CaO_2 retrouve des valeurs égales voire supérieures à celles du niveau de la mer et passe de 160 ml.l^{-1} à 201 ml.l^{-1} . Lors de l'exercice en hypoxie chronique impliquant une grande masse musculaire, si la PaO_2 , la SaO_2 et le CaO_2 augmentent par rapport à l'exercice en hypoxie aiguë, ils ne sont pas pour autant normalisés au regard du niveau de la mer après des périodes d'exposition de 8 semaines à 4 100 m ou de 10 semaines à 5 260 m (Lundby et al. 2004a; Calbet and Lundby 2009).

Ainsi que ce soit en hypoxie aiguë ou chronique, les organes nécessitant de grandes quantités d' O_2 à l'exercice vont être impactés par l'altitude, c'est le cas des muscles locomoteurs responsables du mouvement et du cerveau à l'origine de la commande motrice.

3.6.2 Apport et utilisation musculaire

Au repos, que ce soit en hypoxie aiguë ou en hypoxie chronique, le transport de l' O_2 et donc aussi les apports musculaires en O_2 sont relativement préservés. En altitude modérée, la diminution du CaO_2 et la demande métabolique étant limitées, l'apport en O_2 est maintenu. Pour des hautes altitudes, le \dot{Q}_c augmente proportionnellement à la diminution de PaO_2 afin de compenser la chute de CaO_2 . En hypoxie chronique, le CaO_2 et le \dot{Q}_c au repos sont normalisés par rapport au niveau de la mer, les apports en O_2 aux muscles ne sont donc pas modifiés.

A l'exercice sous maximal en revanche, le débit sanguin musculaire est maintenu par rapport au niveau de la mer et la chute des apports d' O_2 est donc liée au CaO_2 (Mazzeo 2008). En revanche à l'exercice maximal en hypoxie aiguë, étant donné que le \dot{Q}_{cmax} est diminué en fonction de l'altitude d'exposition, il ne va pas compenser la chute de CaO_2 . Ainsi, l'apport d' O_2 aux muscles va être diminué par le CaO_2 et le \dot{Q}_{cmax} , ce qui va limiter la performance maximale (Calbet et al. 2009).

Lors de l'exercice en hypoxie chronique, la normalisation voire l'augmentation du CaO_2 permet d'améliorer l'apport d' O_2 . En revanche, la diminution du \dot{Q}_{cmax} contribue grandement à limiter les apports d' O_2 (Calbet et al. 2009). De plus, à l'exercice sous maximal, le débit sanguin musculaire est diminué par rapport à l'hypoxie aiguë et une redistribution vers d'autres territoires est observée (Calbet et al. 2003b). Cette dernière serait liée d'une part, au maintien de l'hyperventilation qui

nécessite une augmentation du débit sanguin des muscles respiratoires (Harms et al. 1997), et d'autre part, à une redistribution vers les organes « nobles » que sont le cœur et le cerveau pour les protéger face à la diminution de la disponibilité de l'O₂ (Calbet and Lundby 2009). La quantité d'O₂ fournie aux muscles est donc peu améliorée après l'acclimatation, et l'amélioration des apports en O₂ ne profite pas spécialement aux muscles (Bender et al. 1988; Wolfel et al. 1998; Calbet et al. 2009).

En hypoxie aiguë, les études ont rapporté que la différence artério-veineuse en O₂ D(a-v)O₂ qui reflète l'extraction d'O₂ musculaire était diminuée à l'exercice sous maximal et à l'exercice maximal à partir de 2 500 m (Bender et al. 1988; Mollard et al. 2007a). Ces résultats sont en accord avec les études qui ont utilisé la technique non invasive de NIRS. De nombreuses études se sont intéressées à l'oxygénation musculaire en conditions hypoxiques à l'exercice maximal ou à charge constante. Elles rapportent soit une diminution de l'oxygénation musculaire en hypoxie aiguë (Maehara et al. 1997; Subudhi et al. 2007; Wang et al. 2010; Kounalakis et al. 2013; Van Thienen and Hespel 2016), soit aucun impact de cette condition (DeLorey et al. 2004; Ainslie et al. 2007; Peltonen et al. 2009). Cependant seules quatre de ces études comprennent un exercice maximal mettant en jeu l'ensemble du corps (Subudhi et al. 2007; Peltonen et al. 2009; Van Thienen and Hespel 2016). Deux d'entre elles observent une diminution de l'O₂Hb concomitante avec une augmentation de HHb, alors que le THb restait semblable aux valeurs du niveau de la mer pour des altitudes simulées de 4 000 m et 5 300 m (Subudhi et al. 2007; Van Thienen and Hespel 2016). L'évolution de ces 3 signaux de NIRS reflète une diminution de la D(a-v)O₂ sans diminution du volume sanguin musculaire. Une autre étude, réalisée à 3 000 m, rapporte des résultats contradictoires avec une chute d'O₂Hb et un gain de HHb accompagnés d'une diminution du THb (Kounalakis et al. 2013). Enfin l'étude de Peltonen et al. (2009) montre une oxygénation musculaire similaire entre le niveau de la mer et l'hypoxie aiguë à 2 500 m, ce qui tend à confirmer les résultats observés pour la D(a-v)O₂.

En hypoxie chronique, à l'exercice sous maximal, les valeurs de D(a-v)O₂ sont semblables à celles de la plaine (Mazzeo 2008), cependant à l'exercice maximal, elles sont inférieures (Martin et al. 2015). Encore une fois les données de NIRS concordent pour une altitude de 3 000 m (Kounalakis et al. 2013). Une étude montre même une augmentation de l'oxygénation musculaire lors d'un exercice sous maximal à charge constante après 12 jours d'exposition à 1 560 m (Ainslie et al. 2008).

L'oxygénation musculaire tout comme la D(a-v)O₂ peuvent être influencées par plusieurs paramètres : les apports en O₂, la diffusion de l'O₂ des capillaires à la cellule musculaire et la capacité oxydative mitochondriale.

Comme pour franchir la barrière gaz-sang, la diffusion de l'O₂ de l'Hb aux mitochondries est dépendante du gradient de pression en O₂ entre les capillaires musculaires et les mitochondries. Lors

d'un exercice maximal, la PO_2 mitochondriale atteint des valeurs extrêmement basses, proches de 0 mmHg (Richardson et al. 1995). Ainsi, le gradient de pression dépend donc de la PO_2 des capillaires musculaires. A l'exercice en altitude, la PvO_2 est identique ou diminuée par rapport au niveau de la mer ce qui témoigne de l'existence d'une réserve diffusionnelle, à savoir des capacités de diffusion non sollicitées en condition normoxique dépendant des apports sanguins et de l'extraction musculaire d' O_2 . Ces résultats témoignent de la mobilisation de la réserve diffusionnelle à l'exercice en altitude et d'une extraction musculaire préservée (Calbet et al. 2003a, 2009). Les capacités d'extraction d' O_2 par les muscles semblent similaires avant et après l'acclimatation suggérant que la diffusion et l'utilisation de l' O_2 par les mitochondries ne sont pas impactées par l'exposition en altitude (Mazzeo 2008). En utilisant des β -bloquants pour diminuer le \dot{Q}_c et la FC, une étude se déroulant à 4 300 m confirme ces résultats (Wolfel et al. 1998). Ainsi les apports d' O_2 aux muscles pendant l'exercice sous maximal étaient grandement diminués, mais une amélioration de l'extraction musculaire compensait cette chute. A l'exercice maximal, la diminution du débit sanguin musculaire va faire chuter les apports en O_2 . Dans la configuration où la réserve diffusionnelle musculaire est atteinte, elle ne peut plus compenser la diminution des apports en O_2 (Saltin et al. 1968b; Cerretelli 1976; Bender et al. 1988). Cette limite apparait malgré plusieurs mécanismes facilitant la diffusion et l'extraction de l' O_2 :

- le déplacement vers la droite de la courbe de Barcroft qui facilite les échanges gazeux au niveau musculaire (Samaja and Winslow 1979; Cymerman et al. 1989)
- une augmentation de la densité capillaire (Kayser et al. 1991; Hoppeler and Vogt 2001)

Cependant, l'effet de l'hypoxie chronique sur la capillarisation des muscles est controversé. Certaines études montrent un nombre de capillaires par surface de section musculaire augmenté en haute altitude, mais ce phénomène est dû à la réduction de la taille des fibres musculaires (Mizuno et al. 2008; Hoppeler et al. 2008). Ainsi des études rapportent que la capillarisation des muscles n'est pas augmentée quand elle est exprimée en nombre de capillaires par fibres (Lundby et al. 2004b; Mizuno et al. 2008).

La capacité oxydative du muscle semble peu affectée par l'hypoxie, étant donné que l'hyperoxie normalise les valeurs de $\dot{V}O_{2max}$ à celles du niveau de la mer (Saltin et al. 1968b; Cerretelli 1976; Sutton et al. 1988; Bender et al. 1988; Calbet et al. 2003b; Lundby et al. 2006). Cependant certaines études montrent une légère chute de la capacité oxydative du muscle après une expédition (ou simulation d'expédition) au Mont Everest chez les sujets présentant, au préalable, les plus grosses densités mitochondriales (Green et al. 1989; Howald et al. 1990; MacDougall et al. 1991). En contrepartie, une étude n'a pas observé de changement de l'activité enzymatique musculaire après 75 jours à plus de 5000 m (Mizuno et al. 2008). Il semble donc que si l'activité enzymatique

mitochondriale peut être altérée, il ne s'agit pas d'un paramètre déterminant pour la limitation de l'utilisation de l'O₂ contrairement aux apports d'O₂.

Le facteur limitant de la D(a-v)O₂ et de l'oxygénation musculaire est donc l'apport en O₂ tandis que les capacités de diffusion musculaire en O₂ semblent intactes (Lundby et al. 2006; Calbet et al. 2009). A l'exercice maximal en altitude les valeurs extrêmement basses de SvO₂ indiquent que l'extraction musculaire de l'O₂ ne peut plus compenser la diminution de SaO₂ (Mollard et al. 2007a). Elles peuvent même être impliquées dans la chute de SaO₂ en augmentant la quantité d'O₂ nécessaire à l'hématose (Van Thienen and Hespel 2016).

3.6.3 Apport et utilisation cérébrale

Bien que le manque d'O₂ soit la cause évidente de la chute de performance en hypoxie, les mécanismes exacts par lesquels l'hypoxie limite l'exercice ne sont pas clairement identifiés. L'arrêt de l'exercice ou la diminution de l'intensité de l'effort sont médiés par le cerveau (Kayser 2003). En effet, bien que de nombreux facteurs puissent contribuer à la fatigue en hypoxie, tel que, des feedbacks sensoriels des muscles locomoteurs (Amann et al. 2008, 2011) ou respiratoires (Amann et al. 2007a), une augmentation des métabolites circulants, une diminution du CaO₂ et du Q_cmax (Amann et al. 2006b; Calbet et al. 2009), l'arrêt de l'exercice est lui initié par le cerveau (Kayser 2003; Noakes 2012). Ainsi, des auteurs avancent que la réduction de l'O₂ au niveau cérébral est à l'origine d'une réduction de la commande motrice et limite donc la performance (Amann et al. 2007b; Amann and Calbet 2008; Amann and Kayser 2009). La diminution de l'oxygénation cérébrale en altitude joue donc un rôle majeur dans la chute de la performance. Ce phénomène a été démontré pour la première fois en observant une augmentation de la performance à 5 050 m grâce à une rapide augmentation de la FiO₂ en fin d'effort lors d'un exercice à charge constante (Kayser et al. 1994). Plus tard, des études ont confirmé ce résultat lors d'exercices maximaux incrémentaux (Subudhi et al. 2008; Koglin and Kayser 2013). Ces études rapportent que l'amélioration de la performance grâce au switch hyperoxique en fin d'effort est uniquement observable en hypoxie aiguë et chronique mais pas en normoxie. L'utilisation de cette rapide administration d'un gaz hyperoxique est trop courte pour permettre une réoxygénation au niveau du muscle ou annuler les facteurs métaboliques de la fatigue musculaire, et les auteurs affirment que le gain de performance observé est dépendant de l'amélioration de l'oxygénation cérébrale (Kayser et al. 1994; Amann et al. 2007b; Subudhi et al. 2008; Koglin and Kayser 2013).

Au repos, l'hypoxie entraîne une vasodilatation cérébrale qui permet de préserver les apports d'O₂ au cerveau (Cohen et al. 1967; Ainslie and Subudhi 2014; Ainslie et al. 2016). Cette dernière a lieu tout au long des vaisseaux cérébraux, des artères intracrâniennes et extra crâniennes aux artérioles (Willie et al. 2012). Cependant, l'hypoxie entraîne une hyperventilation qui modifie l'équilibre acido-basique et met l'organisme dans une situation d'hypocapnie. Or, il n'est plus à démontrer que l'hypocapnie entraîne une vasoconstriction cérébrale. Malgré tout, ces études rapportent un débit sanguin cérébral supérieur en hypoxie au repos (Ainslie and Subudhi 2014; Hoiland et al. 2016). Ainsi l'effet vasodilatateur de l'hypoxie contrebalance la vasoconstriction cérébrale induite par l'hypoxie et augmente les apports sanguins au cerveau. En revanche à l'exercice en hypoxie, l'hyperventilation est grandement augmentée et le débit sanguin cérébral pourrait être diminué. Néanmoins, lors d'un exercice incrémental en haute altitude une étude montre que le débit sanguin cérébral est le même (Smith et al. 2014). Ces résultats sont également en accord avec une étude se déroulant à 3 450 m d'altitude (Siebenmann et al. 2013b).

Si le débit sanguin cérébral est maintenu voire augmenté en altitude, l'oxygénation cérébrale n'est pas la même en hypoxie par rapport à la normoxie. Au repos en hypoxie aiguë l'oxygénation cérébrale est diminuée (Imray et al. 2005; Peltonen et al. 2007; Ainslie et al. 2007; Rupp and Perrey 2009). L'augmentation des concentrations en HHb révélée par la NIRS n'est donc pas corrélée à l'élévation du débit sanguin cérébral, ce qui suggère que les apports d'O₂ et la désoxygénation cérébrale sont deux mécanismes différents (Verges et al. 2012).

Lors d'un exercice incrémental en hypoxie aiguë les études rapportent une chute de l'oxygénation cérébrale, aussi bien lorsque la $\dot{V}O_2$ max est atteinte que lors de la phase sous maximale (Imray et al. 2005; Ainslie et al. 2007; Subudhi et al. 2007, 2008, 2009; Rupp and Perrey 2009; Peltonen et al. 2009). Cette réduction est observée même dans les cas où le débit sanguin cérébral est augmenté par rapport au niveau de la mer (Imray et al. 2005; Subudhi et al. 2008). Cette élévation de la désoxygénation cérébrale semble être le fait d'un débit métabolique cérébral plus élevé associé à une plus grande $\dot{V}O_2$ au niveau des zones actives du cerveau.

La réponse à l'exercice de l'oxygénation cérébrale en hypoxie chronique est peu modifiée par rapport à l'hypoxie aiguë. En effet, Imray et al. (2005) rapportent une augmentation de la HHb lors de l'exercice incrémental après neuf jours passés entre 4 750 m et 5 260 m ; quand Subudhi et al. (2008) montrent une augmentation de HHb ainsi qu'une diminution de l'O₂Hb après une semaine à 4 300 m. De façon intéressante, cette dernière étude ne montre pas de changement d'oxygénation cérébrale entre hypoxie aiguë et chronique alors que le débit sanguin cérébral est lui plus important à l'exercice après une semaine d'exposition.

Si de nombreuses études en haute altitude existent, les investigations en altitude modérée sont plus rares. Deux études rapportent des chutes de l'oxygénation cérébrale à l'exercice après des périodes d'exposition de 5 et 12 jours à respectivement 2 000 m et 1 560 m (Subudhi et al. 2008; Ainslie et al. 2008) alors qu'une étude ne rapporte aucun changement après 10 jours passés à 3 400 m (Kounalakis et al. 2013).

Dans l'ensemble, les études sur les apports et l'utilisation de l'O₂ concluent que la désoxygénation cérébrale peut être liée à une diminution de la commande motrice et à la fatigue centrale (Verges et al. 2012; Goodall et al. 2014a, 2014b; Fan and Kayser 2016). Les effets de l'hypoxie sur la commande motrice sont représentés dans la **Figure 24**.

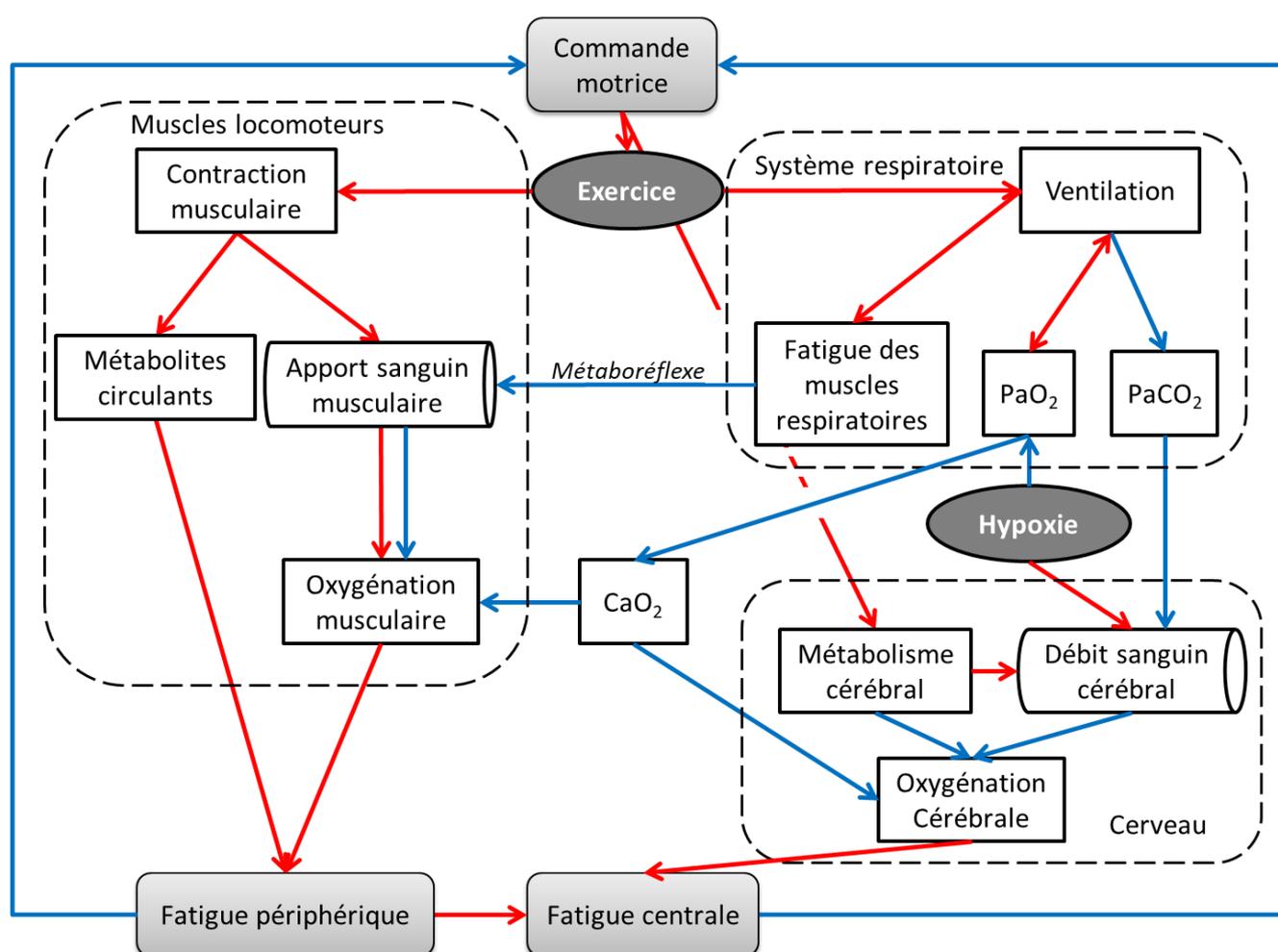


Figure 24 : Les effets de l'hypoxie, qu'elle soit aiguë ou chronique, et de l'exercice sur les différents systèmes et leurs interactions avec les apports d'O₂ et la commande motrice. Sont représentés en rouge les activations ou augmentations et en bleu les diminutions ou inhibitions (d'après Fan et Kayser, 2016).

Synthèse :

A l'exercice maximal en hypoxie aiguë, les apports musculaires en O₂ sont diminués par la chute du CaO₂ et du Q̇_{cm}max. Si le débit sanguin cérébral est lui préservé, l'oxygénation cérébrale diminue tout de même, signifiant une inadéquation entre demandes et apports d'O₂.

En hypoxie chronique, malgré une amélioration du CaO₂, les apports musculaires en O₂ restent limités par une diminution du flux sanguin musculaire. Il en est de même pour les apports cérébraux malgré la hausse du débit sanguin cérébral.

3.7 Voies de signalisation et balance pro/antioxydant

Les réponses cellulaires à l'hypoxie sont régulées par HIF (pour Hypoxia Inducible Factor). HIF est un hétérodimère constitué de chaîne α et de chaîne β . La chaîne β est continuellement exprimée tandis que la chaîne α est dégradée en conditions normoxiques. La diminution de la PO₂ stabilise la chaîne α qui va se lier à la chaîne β et activer les réponses à l'hypoxie. En effet, HIF active la transcription des gènes impliqués dans les réponses à l'hypoxie (Semenza 1999). La régulation de HIF fait intervenir le système ubiquitine/protéasome, les prolines hydroxylases et la production de ROS (Gothié and Pouyssegur 2002). Il est bien admis que la mitochondrie est l'une des principales sources de ROS, de par son rôle lié à la consommation d'O₂. Lorsque la production de ROS par la mitochondrie est inhibée, la stabilisation de la chaîne α en hypoxie n'a pas lieu, témoignant du rôle des ROS dans les adaptations à l'altitude (Chandel et al. 1998; Agani et al. 2000; Schroedl et al. 2002). Si l'implication des ROS dans la stabilisation de HIF est admise, les mécanismes à l'origine de leur production en hypoxie sont plus flous. En effet, la diminution de l'O₂ en condition hypoxique devrait entraîner une diminution de la production de ces dérivés radicalaires. Plusieurs hypothèses ont été avancées :

- La réduction des transporteurs d'électrons (Duranteau et al. 1998)
- L'augmentation de la production de catécholamine (Mazzeo et al. 1998)
- Une diminution du potentiel de réduction mitochondriale (Kehrer and Lund 1994)
- Une réduction de l'activité de la cytochrome oxydase dans la chaîne de transport des électrons qui augmente la fuite d'électrons dans le complexe III (Guzy et al. 2005; Klimova and Chandel 2008)
- Une activation de la xanthine oxydase (Yuan et al. 2004)

Malgré tout, de nombreuses études montrent une augmentation des ROS en hypoxie (Chandel et al. 1998; Waypa and Schumacker 2002; Schumacker 2002), ainsi qu'une interaction avec l'effet de l'exercice (Quindry et al. 2016; Debevec et al. 2017).

Plusieurs études rapportent une augmentation du stress oxydant, aussi bien lors d'une exposition aiguë (Magalhães et al. 2005; Pialoux et al. 2009d; Faiss et al. 2013), que chronique à l'altitude (Joanny et al. 2001; Askew 2002; Dosek et al. 2007). La réponse du stress oxydatif à l'hypoxie dépend et de la hauteur, et de la durée d'exposition (Debevec et al. 2014, 2015b). Les effets délétères du stress oxydant ne semblent être observés que lorsque le stress hypoxique est très élevé (hautes altitudes) et qu'il se perpétue (Debevec et al. 2017). Au contraire, la production de ROS serait nécessaire à la RVH et modulerait cette dernière (Pialoux et al. 2009a).

Tout comme l'altitude, l'exercice entraîne une augmentation de la production de ROS (Ji 1996). Des études ont alors investigué l'interaction entre ces deux stress et les effets d'un exercice hypoxique (Quindry et al. 2016). Il a été clairement établi qu'au même titre qu'en normoxie, l'exercice entraîne une surproduction de ROS (Powers and Jackson 2008a). Par ailleurs, l'exercice de haute intensité comme d'intensité modérée augmente le stress oxydant en hypoxie aiguë (Vasankari et al. 1997; Pialoux et al. 2006). Ces études suggèrent que jusqu'à 5 000 m d'altitude, le stress de l'exercice est en grande partie responsable de l'augmentation du stress oxydant. Une étude rapporte qu'un exercice incrémental maximal entraîne un stress oxydant plus important qu'une exposition en altitude (Sinha et al. 2009). L'exercice en hypoxie aiguë entraîne également une modification des capacités antioxydantes (Sinha et al. 2009; Peters et al. 2016).

Afin d'évaluer la réponse oxydative lors d'un exercice en hypoxie chronique chez des athlètes, des études se sont intéressées aux changements dans la balance pro-antioxydant lors de protocoles d'entraînement type « live high – train low ». Une étude rapporte qu'un entraînement de haute intensité de 18 jours, combiné à une exposition en altitude de 3 000 m, augmente le stress oxydant principalement par une diminution des défenses antioxydantes (Pialoux et al. 2009d). En revanche, un entraînement d'intensité modérée de 13 jours dans les mêmes conditions ne modifiait pas le statut redox des athlètes (Pialoux et al. 2009c). Dans l'ensemble, ces résultats indiquent l'existence d'interactions entre le stress hypoxique et le stress d'effort sur la balance pro-antioxydant. Les efforts de haute intensité semblent accroître le stress oxydant alors que ceux de moyenne intensité agissent comme antioxydant et atténuent le stress oxydant induit par une exposition en altitude.

Synthèse :

La production de ROS est nécessaire aux adaptations en altitude. Aussi bien en hypoxie aiguë que chronique, au repos, le stress oxydant est augmenté.

L'interaction entre l'exercice et l'altitude augmente la production de ROS mais aussi les capacités antioxydantes en hypoxie aiguë. Les réponses à l'exercice en hypoxie chronique sont plus contradictoires et pourraient dépendre de l'intensité de l'exercice durant la phase d'exposition et du statut d'entraînement des athlètes.

3.8 Conséquences sur la performance aérobie

Les réponses développées par l'organisme face au stress hypoxique et face à son interaction avec le stress de l'exercice ne sont pas sans conséquence sur la performance aérobie et sur son principal déterminant que représente la $\dot{V}O_2\text{max}$.

Lors de l'exposition aiguë en altitude modérée, la $\dot{V}O_2\text{max}$ est réduite de façon proportionnelle à la PIO_2 . Par son impact sur la $FC\text{max}$, l'exposition aiguë réduit également le $\dot{Q}c\text{max}$ qui participe grandement à la limitation de la $\dot{V}O_2\text{max}$. Une corrélation entre la chute de SaO_2 et la chute de $\dot{V}O_2\text{max}$ a été mise en évidence par plusieurs études (Lawler et al. 1988; Mollard et al. 2007b). Il est par ailleurs estimé par plusieurs auteurs qu'en dessous de 95-93%, chaque baisse de 1% de SaO_2 s'accompagne d'une chute de 1 à 2% de $\dot{V}O_2\text{max}$ (Powers et al. 1989; Dempsey and Wagner 1999). La diminution de SaO_2 à l'exercice maximal expliquerait donc environ 70% de la chute de la $\dot{V}O_2\text{max}$ pour des altitudes comprises entre 300 et 2500 m (Wehrlin and Hallén 2006). En altitude modérée la diminution de $\dot{V}O_2\text{max}$ est donc principalement liée à la SaO_2 (Fulco et al. 1998; Calbet et al. 2003a). En revanche plus l'altitude s'élève et plus la $FC\text{max}$ est impactée (Mourot 2018), au même titre que le $\dot{Q}c\text{max}$. La part de la responsabilité du $\dot{Q}c\text{max}$ dans la réduction de $\dot{V}O_2\text{max}$ est donc de plus en plus importante à mesure que l'altitude s'élève. Ainsi à 5300 m, Calbet et al. (2003a) estiment que les deux tiers de la réduction de $\dot{V}O_2\text{max}$ sont expliqués par la réduction du CaO_2 et que le dernier tiers est imputable à la diminution du $\dot{Q}c\text{max}$. Cette réduction a pour conséquence une diminution des apports en O_2 aux muscles, ce qui va in fine, limiter leur consommation d' O_2 .

De ce fait, en hypoxie aiguë, de nombreuses études se sont intéressées à l'évolution de la $\dot{V}O_2\text{max}$. Elles s'accordent pour dire que l'exercice en altitude induit une baisse de $\dot{V}O_2\text{max}$ en hypoxie aiguë

(Squires and Buskirk 1982; Lawler et al. 1988; Martin and O'Kroy 1993; Gore et al. 1996; Robergs et al. 1998; Chapman et al. 1999; Peltonen et al. 2001; Woorons et al. 2005; Mollard et al. 2007a, 2007b; Gaston et al. 2016). A des altitudes extrêmes, la $\dot{V}O_{2max}$ atteint seulement 25% à 30% de sa valeur au niveau de la mer. La chute de $\dot{V}O_{2max}$ en hypoxie aiguë dépend du statut d'entraînement. En effet, plusieurs études ont montré que, par rapport à des athlètes, les sujets non entraînés avaient une $\dot{V}O_{2max}$ diminuée à partir d'altitudes supérieures. Il a initialement été montré que la chute de performance apparaissait dès 900 m pour les athlètes contre 1 200 m pour des personnes non entraînées (Terrados et al. 1985). Plus tard, comme pour la chute de SaO_2 en altitude, Gore et al. (1996) ont mis en évidence une diminution de 6,8% de $\dot{V}O_{2max}$ chez des cyclistes à 580 m d'altitude. Puis, Richalet et al. (1999) ont confirmé ces résultats chez des athlètes puisqu'une diminution de la $\dot{V}O_{2max}$ était présente à 600 m et augmentait avec l'élévation de l'altitude jusqu'à chuter de 75% au sommet du mont Everest (8848m). Finalement en 2006, Wehrlin et Hallén ont mis en évidence une diminution de la SaO_2 accompagnée d'une chute de $\dot{V}O_{2max}$ à partir de 300 m (Figure 25).

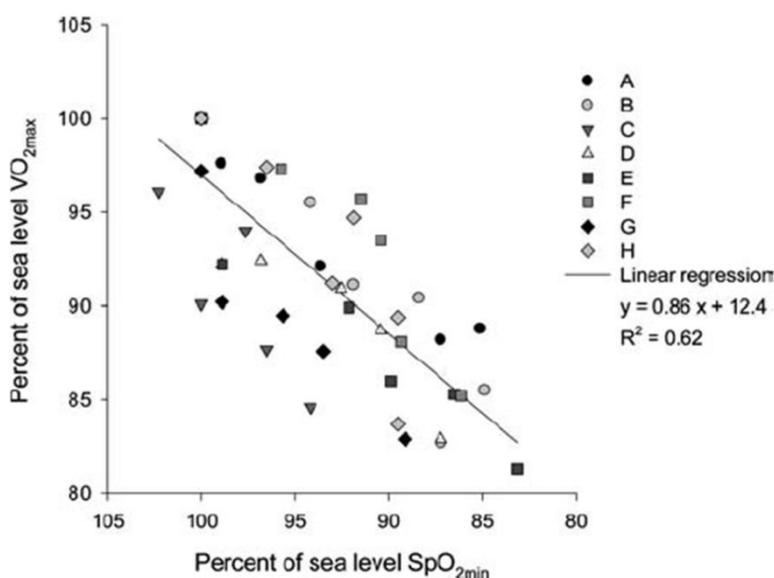


Figure 25 : Corrélation entre la diminution de la SaO_2 et la chute de $\dot{V}O_{2max}$ (d'après Wehrlin et Hallén, 2006).

De plus, leur étude suggère qu'il y a une réduction linéaire de la $\dot{V}O_{2max}$ avec l'élévation de l'altitude et ce dès 0 m. Contrairement aux personnes non entraînées pour qui une baisse de $\dot{V}O_{2max}$ a été mesurée à partir de 1 000 m (Mollard et al. 2007a, 2007b), les athlètes présentent une diminution de $\dot{V}O_{2max}$ et de performance dès que l'altitude s'élève et la présence d'un seuil d'altitude n'existe pas dans cette population (Wehrlin and Hallén 2006; Chapman et al. 2010). Au-delà d'une baisse de performance dès le niveau de la mer, les athlètes sont également plus sensibles à l'altitude et voient

leur $\dot{V}O_2\text{max}$ plus diminuée que les sujets non entraînés (Lawler et al. 1988; Martin and O'Kroy 1993; Ferretti et al. 1997; Chapman et al. 1999; Wehrlin and Hallén 2006; Mollard et al. 2007a, 2007b). Par exemple, à 3000 m, la diminution de $\dot{V}O_2\text{max}$ est de $13,4 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ pour des athlètes alors qu'elle est de $4,6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ pour des sujets non entraînés (Lawler et al. 1988). Certaines études ont montré une corrélation entre la chute de $\dot{V}O_2\text{max}$ en altitude et le niveau d'entraînement, donc les valeurs de $\dot{V}O_2\text{max}$ au niveau de la mer (Lawler et al. 1988; Ferretti et al. 1997; Gavin et al. 1998; Woorons et al. 2005; Mollard et al. 2007b) (Figure 26). En compilant les données de 11 études, Wehrlin et Hallén (2006) ont estimé une baisse de la $\dot{V}O_2\text{max}$ de 7,7% pour chaque 1 000 m d'altitude supplémentaires chez l'athlète entraîné en endurance. Étant donné que la $\dot{V}O_2\text{max}$ est le principal déterminant de la performance aérobie, sa chute s'accompagne logiquement d'une perte de puissance aérobie. Ainsi, lors de test sur ergocycle à 2 500 m, la performance maximale (P_{max}) diminuait de 5 à 18% (Peltonen et al. 1995, 1997, 1999; Amann et al. 2007a). Cependant la chute de puissance ne semble pas être proportionnelle à la perte de $\dot{V}O_2\text{max}$, puisque Peltonen et al. (1995, 1997, 1999) ont observé des chutes de P_{max} de 5,3% et 2,8% pour une diminution de la $\dot{V}O_2\text{max}$ de 15,5% et 20,9% chez des athlètes entraînés en endurance, respectivement lors de tests en aviron ou en course à pied. Il semblerait que d'autres mécanismes régulent la chute de puissance aérobie en hypoxie aiguë et que cette dernière soit dépendante de la modalité d'exercice.

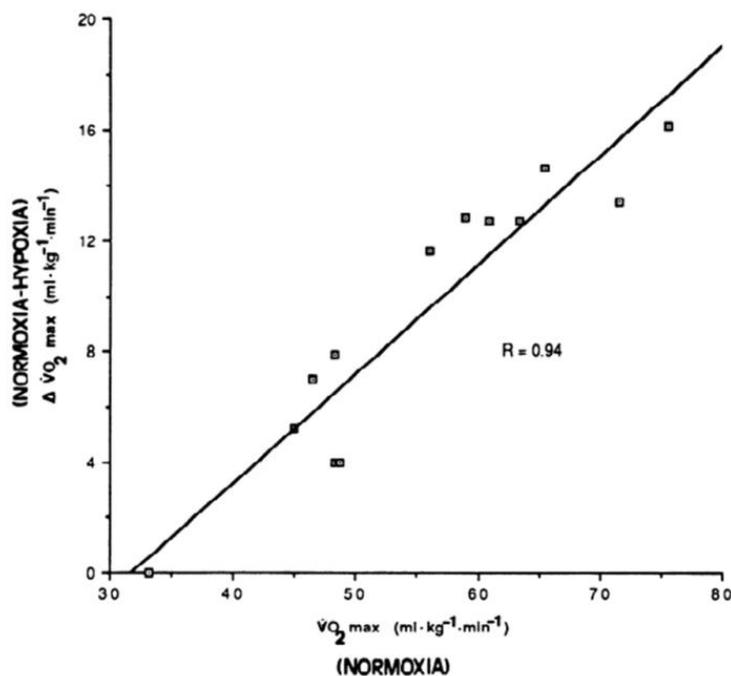


Figure 26 : Relation entre la chute de $\dot{V}O_2\text{max}$ en altitude et la $\dot{V}O_2\text{max}$ en plaine. Plus l'athlète est performant et plus la chute de $\dot{V}O_2\text{max}$ est grande (d'après Lawler et al, 1988).

Si l'ensemble des mécanismes d'acclimatation mis en place par l'organisme permet de normaliser les apports en O_2 , tout du moins au repos, la $\dot{V}O_{2max}$ n'en est pas pour autant forcément améliorée par rapport à l'hypoxie aiguë. En effet, lors de l'exercice en hypoxie chronique, les études rapportent des résultats contradictoires. Bien qu'une réduction du $\dot{Q}c_{max}$ soit observée, le transport de l' O_2 augmente grâce à l'augmentation de la [Hb] et de la SaO_2 et donc du CaO_2 . Malgré tout, la $\dot{V}O_{2max}$ n'augmente pas ou peu par rapport à l'hypoxie aiguë et, dans les cas où une hausse est rapportée, ces valeurs restent inférieures à celles du niveau de la mer (Calbet et al. 2003b; Schuler et al. 2007). Des auteurs ont émis l'hypothèse que la réduction du $\dot{Q}c_{max}$ couplée à une redistribution du débit sanguin vers des territoires non musculaires était responsable de la faible augmentation de $\dot{V}O_{2max}$ malgré les mécanismes adaptatifs mis en place. Il y a donc une dissociation des apports d' O_2 systémiques pendant l'exercice maximal en hypoxie chronique.

Plusieurs études rapportent que la $\dot{V}O_{2max}$ n'est pas modifiée par rapport à l'exposition aiguë après acclimatation et ce pour de hautes altitudes, mais également des altitudes modérées. A 2 000 m après 6 à 12 jours d'exposition, aucun changement de $\dot{V}O_{2max}$ n'a été observé chez des coureurs de demi-fond (Svedenhag et al. 1991). Il en est de même à 3 100 m et après 3 semaines d'exposition, aucune amélioration n'est observée après la chute initiale de $\dot{V}O_{2max}$ qui survient dans les premiers jours d'exposition (Alexander et al. 1967). Pour les hautes altitudes les résultats sont similaires. Par exemple, Lundby et al. (2004a) rapportent que la $\dot{V}O_{2max}$ est inchangée après 8 semaines d'exposition à 4 100 m. Ces résultats ont été confirmés par de nombreuses études se déroulant entre 4 000 m et 8 000 m et pour des durées d'exposition allant de 10 jours à 4 mois (Saltin et al. 1968b; Cerretelli 1976; Sutton et al. 1988; Bender et al. 1988; Cymerman et al. 1989; Lundby et al. 2006). Cependant d'autres études ont mis en avant une augmentation de la $\dot{V}O_{2max}$ survenant lors de l'exposition chronique par rapport à la chute initiale observée en hypoxie aiguë. Bien que les valeurs de $\dot{V}O_{2max}$ ne soient pas normalisées par rapport à celles du niveau de la mer, une augmentation progressive est rapportée chez des cyclistes de haut niveau au cours d'un séjour à 2 340 m (Schuler et al. 2007). Cette étude montre qu'après un déclin initial de la $\dot{V}O_{2max}$ de 12.8% le premier jour, cette dernière avait augmenté de 3.2%, 4.8% et 0.7% respectivement lors des 7^{ème}, 14^{ème} et 21^{ème} jours d'exposition. Ces résultats semblent montrer une légère augmentation de la $\dot{V}O_{2max}$ lors des 2 premières semaines d'exposition qui plafonne par la suite. Dans le même temps, la puissance maximale chute de 13.8% lors du passage en altitude puis connaît un gain de 10% après 21 jours. Des résultats allant dans le même sens ont été rapportés lors d'exposition en haute altitude (Calbet et al. 2003b). Ces auteurs montrent en effet une augmentation de 13% de la $\dot{V}O_{2max}$ après une exposition de 10 semaines à une altitude de 5 260 m, cependant la $\dot{V}O_{2max}$ restait 26% inférieure aux valeurs

du niveau de la mer. Néanmoins, dans ces études se déroulant en hypoxie chronique, les participants arrivaient à maintenir leur niveau d'activité physique habituelle voire l'augmentaient dans le cadre de stage ou d'expédition. Sans groupe contrôle effectuant les mêmes niveaux d'activité physique en plaine, il est difficile de discerner ce qui est dû au stress hypoxique de ce qui est dû au stress de l'exercice. En effet, les gains de $\dot{V}O_2\text{max}$ rapportés en hypoxie chronique pourraient venir du prolongement de l'exposition, de l'exercice, ou encore de l'interaction entre les deux phénomènes.

En conclusion, que ce soit lors d'exposition aiguë ou chronique, les principales adaptations physiologiques développées par l'entraînement en endurance, à savoir de hauts débits ventilatoires, l'augmentation du $\dot{Q}c\text{max}$ et l'augmentation des apports musculaires en O_2 et de la capacité d'extraction, atteignent leurs limites en altitude. Il est donc légitime de s'interroger sur les réponses à l'exercice en altitude chez les athlètes atteignant déjà les limites de leur système cardiopulmonaire lors de l'exercice au niveau de la mer, à savoir les athlètes HIE.

Synthèse :

En hypoxie aiguë, la $\dot{V}O_2\text{max}$ et donc la puissance aérobie diminuent de façon proportionnelle avec l'altitude en grande partie à cause de la chute du CaO_2 , et dans une moindre mesure de celle du $\dot{Q}c\text{max}$.

En hypoxie chronique, la $\dot{V}O_2\text{max}$ n'est pas ou peu augmentée par rapport à l'hypoxie aiguë et reste inférieure aux valeurs du niveau de la mer. La réduction du $\dot{Q}c\text{max}$ et la redistribution du débit sanguin pourraient en être responsables.

3.9 Evolution de la HIE en altitude

L'hypoxémie qui caractérise la HIE est donc en altitude un phénomène naturel, qui intervient chez tous les athlètes et induit une série d'adaptations afin de répondre à la diminution de la PaO_2 . Mais seules de rares études se sont intéressées aux conséquences de la HIE lors d'un exercice en hypoxie aiguë (Chapman et al. 1999; Gavin and Stager 1999; Grataloup et al. 2007; Gaston et al. 2016), et aucune n'a à ce jour étudié ses conséquences lors de l'exposition chronique à l'altitude. Au regard des mécanismes à l'origine de la HIE, cette dernière pourrait induire une potentialisation de la chute de SaO_2 lors de l'exercice en altitude. Dans ce contexte la performance serait d'autant plus diminuée

chez les athlètes HIE. Cependant la répétition des phénomènes hypoxémiques chez ces athlètes pourrait aussi permettre des adaptations spécifiques à l'effort, lorsque la disponibilité de l'O₂ diminue.

Ces études se sont déroulées soit dans des conditions d'altitude simulée (Gavin et al. 1998; Chapman et al. 1999; Grataloup et al. 2007) à 1 000 m, 4 000 m et 3 000 m respectivement, ou alors en condition d'altitude réelle à 2 150 m (Gaston et al. 2016). Chacune d'entre elles rapporte que la chute de $\dot{V}O_2$ max durant l'exercice en altitude est plus importante chez les athlètes HIE. Les études à l'exercice sous maximal en moyenne altitude (2 000 m – 3 000 m) montrent des résultats contradictoires, soit une plus grande baisse de $\dot{V}O_2$ chez les athlètes HIE (Chapman et al. 2011), soit aucune différence (Verges et al. 2005). Selon certains auteurs, les athlètes HIE développent de plus faibles FCmax en altitude, expliquant une partie de la chute de $\dot{V}O_2$ max. Ces résultats ont été montrés pour des altitudes de 2 150 m (Gaston et al. 2016), 3 000 m (Grataloup et al. 2007) et 5 000 m (Benoit et al. 2003). Ainsi, une modification de l'activité sympathique ou une diminution de la sensibilité des récepteurs β -adrénergiques pourrait être présente chez les athlètes HIE. Cependant, à 1 000 m Chapman et al. (1999) ne trouvent pas de différence de FCmax entre des athlètes HIE et non-HIE. Pour expliquer la chute de la $\dot{V}O_2$ max ou de la performance chez des athlètes HIE, certains auteurs avancent que cette dernière est corrélée à l'amplitude de la chute de SaO₂ en plaine (Gavin et al. 1998; Chapman et al. 1999, 2011). Grataloup et al. (2007) ont confirmé ces résultats avec des valeurs de SaO₂ plus basses lors de l'effort en altitude chez les athlètes HIE. L'un des mécanismes explicatifs de cette chute de saturation serait une réponse ventilatoire à l'hypoxie (RVH) diminuée. En effet, l'hypoventilation due à la diminution de chémosensibilité est l'une des hypothèses explicatives de la HIE. Dans le cas où la baisse de chémosensibilité est confirmée la RVH ne peut qu'être amoindrie. D'ailleurs, plusieurs études ont mesuré une plus faible RVH chez les athlètes HIE qui pourrait induire une augmentation inadéquate de la ventilation lors de l'exercice en altitude et contribuer à l'hypoxémie (Harms and Stager 1995; Derchak et al. 2000). Cependant, certaines études ne montrent aucun lien entre la RVH et la SaO₂ (Hopkins and McKenzie 1989; Guenette et al. 2004). De plus, d'autres études ne trouvent pas de potentialisation de l'hypoxémie entre l'altitude et la HIE lors de l'exercice en hypoxie (Benoit et al. 2003; Verges et al. 2005; Gaston et al. 2016). Dans ces conditions il est possible d'imaginer que la chute de SaO₂ soit due à la potentialisation par l'altitude d'un autre mécanisme explicatif de la HIE. En effet le déclenchement de la VPH en altitude peut favoriser et amplifier l'apparition d'un œdème pulmonaire d'origine hémodynamique dont la présence est déjà suspectée chez les athlètes HIE (Prefaut et al. 2000). De plus la modification des propriétés rhéologiques du sang chez les athlètes HIE pourrait également favoriser l'apparition d'un œdème. Dans l'étude de Gaston et al (2016), la chute de $\dot{V}O_2$ max plus importante chez les athlètes

HIE (22% contre 16%) ne pouvait pas être uniquement expliquée par la baisse de FCmax suggérant une limite au niveau du maillon musculaire. Ainsi, si la chute de $\dot{V}O_2\text{max}$ plus importante chez les athlètes HIE en altitude est indéniable, ces mécanismes restent à définir et de nombreuses pistes sont à explorer.

Si à ce jour aucune étude n'a évalué l'interaction possible entre la HIE et l'exposition prolongée en altitude, une étude a tout de même évalué l'impact d'une exposition intermittente prolongée à l'hypoxie (Marshall et al. 2008). Dans cette étude 4 athlètes HIE suivaient une exposition à l'hypoxie intermittente (90 min.jour⁻¹ pendant 10 jours avec une FiO_2 provoquant une $SaO_2 = 80\%$) quand 4 autres suivaient le même protocole en normoxie. Les résultats montrent que l'exposition en hypoxie intermittente permet de réduire la sévérité de la HIE (94% après exposition contre 91% avant) et d'augmenter le volume sanguin musculaire à l'effort. L'augmentation de la SaO_2 se fait par une élévation de la chémosensibilité en altitude qui augmente l'hyperventilation (Katayama et al. 2001; Ainslie et al. 2003). Cependant, aucune amélioration de la $\dot{V}O_2\text{max}$ ou de la performance n'a été rapportée. Ainsi, l'ensemble des interactions durant la phase d'acclimatation lors d'une exposition continue en altitude modérée reste à explorer.

Synthèse :

Les interactions entre HIE et hypoxie sont présentes mais les mécanismes à l'origine de la chute de $\dot{V}O_2\text{max}$ en hypoxie aiguë restent à définir. En effet, si les maillons cardiaque et pulmonaire ont été investigués chez les athlètes HIE en altitude, les maillons musculaire et cérébral connus pour avoir un rôle déterminant à l'exercice en normoxie dans cette population (Legrand et al., 2005; Nielsen et al., 1999), ne l'ont jamais été. Alors que l'hypoxie chronique impacte l'organisme de façon à hausser la PaO_2 et la SaO_2 , aucune étude n'a étudié les adaptations des athlètes HIE dans ces conditions, que ce soit en haute ou en altitude modérée.

PARTIE III : Contribution personnelle

Objectifs et hypothèses de travail

Compte tenu d'une part de l'essor des sports d'endurance pratiqués en montagne, et d'autre part du développement des séjours en altitude dans le cadre d'un entraînement aérobie ou de la préparation d'une compétition, de plus en plus d'athlètes entraînés en endurance sont amenés à fréquenter l'altitude modérée. Comme nous l'avons détaillé dans la revue de la littérature, les adaptations à l'entraînement peuvent confronter les athlètes aux limites de leur système respiratoire. Ainsi, plus de la moitié des athlètes entraînés en endurance présentent une HIE. Les athlètes HIE présentent des diminutions de $\dot{V}O_2\text{max}$ accompagnées d'une réduction de la performance plus importante lors de l'exercice en hypoxie aiguë, y compris lorsque l'altitude d'exposition est modérée. Si cette chute de $\dot{V}O_2\text{max}$ a la plupart du temps été attribuée à une potentialisation de l'hypoxémie à cause de l'altitude et de la HIE, de récents travaux en altitude modérée ont démontré que ce n'était pas toujours le cas (Gaston et al. 2016). Ainsi les mécanismes à l'origine de la chute de $\dot{V}O_2\text{max}$ en hypoxie aiguë chez l'athlète HIE ne sont pas tout à fait établis et pourraient se situer au niveau du muscle ou du cerveau.

Legrand et al. (2005) ont par ailleurs émis l'hypothèse que les athlètes HIE pouvaient avoir des capacités d'extraction d' O_2 supérieures aux athlètes non-HIE lors de l'exercice maximal au niveau de la mer, ceci afin de compenser la réduction du CaO_2 . Dans ces conditions, les athlètes HIE mobilisant déjà une grande partie de leur réserve diffusionnelle entre les capillaires et les muscles pourraient être confrontés à des limites musculaires lors de l'exercice en condition hypoxique. De plus, Nielsen et al. (1999) ont démontré le rôle déterminant de l'oxygénation cérébrale sur la performance d'athlètes présentant une chute de SaO_2 à l'effort. Cependant la HIE n'était pas prise en compte dans cette étude et les réponses à l'exercice de l'oxygénation cérébrale des athlètes HIE restent à vérifier aussi bien au niveau de la mer qu'en altitude.

Lorsque l'exposition en altitude se prolonge pendant plusieurs jours, des adaptations sont nécessaires au maintien de l'homéostasie. L'hyperventilation est la première réponse mise en place dans le but de limiter la chute de PaO_2 . A 2 800 m, l'acclimatation ventilatoire nécessite 4 jours (Rahn

and Otis 1949). Au regard de la physiopathologie du phénomène HIE, les athlètes HIE pourraient démontrer une certaine sensibilité à l'altitude. En effet les précédentes études ont émis l'hypothèse d'une baisse de la chémosensibilité chez les athlètes HIE (Harms and Stager 1995; Gaston et al. 2016; Constantini et al. 2017a). Ainsi, la RVH pourrait être plus faible dans cette population et restreindre l'acclimatation ventilatoire. En l'absence d'une acclimatation ventilatoire adéquate, les réponses à l'exposition chronique des autres systèmes pourraient être modifiées pour compenser une hyperventilation inadéquate et maintenir l'homéostasie. De plus, la question de l'évolution de la HIE lors d'une exposition chronique en altitude reste sans réponse.

Deux hypothèses principales ont donc conduit ce travail de thèse :

- **Les adaptations engendrées par l'exposition répétée à des épisodes hypoxémiques pourraient entraîner des réponses physiologiques spécifiques, particulièrement aux niveaux cérébral et musculaire, qui expliqueraient la chute plus marquée de la $\dot{V}O_2\text{max}$ chez ces athlètes lors d'un exercice en hypoxie aiguë.**
- **La présence de la HIE pourrait être déterminante dans le début de la phase d'acclimatation en hypoxie chronique et conditionner les réponses physiologiques de l'organisme.**

L'objectif de ce travail a donc été de caractériser les réponses physiologiques spécifiques à l'exercice en altitude modérée des athlètes HIE (Figure 27). Il s'articulait autour de différentes durées d'un séjour en altitude modérée et de leurs conséquences, allant d'une exposition ponctuelle d'une trentaine de minutes à une exposition prolongée de 5 jours.

Axe 1 : Notre premier axe de recherche a concerné l'exposition en hypoxie aiguë et a fait l'objet d'une étude. L'objectif de cette dernière était de déterminer les conséquences de la HIE sur l'oxygénation musculaire et cérébrale, et leur implication pour la performance d'endurance. Dans cette étude nous avons comparé les réponses à l'effort d'un groupe d'athlètes HIE et d'un groupe d'athlètes non-HIE lors d'un exercice au niveau de la mer et en hypoxie aiguë modérée.

Axe 2 : Notre deuxième axe de recherche était centré sur l'exposition en hypoxie chronique. Ainsi l'objectif des études constituant cette recherche était d'évaluer l'impact de la HIE au cours du début de la phase d'acclimatation à une altitude modérée chez des athlètes entraînés en endurance. Pour cela, un groupe d'athlètes HIE et un groupe d'athlètes non-HIE ont réalisé une batterie de tests au niveau de la mer pour obtenir des données de références, puis ils ont été exposés en altitude modérée (2 400 m) durant 5 jours. La batterie de tests a été répétée après une nuit en altitude puis

après 5 nuits. Ces investigations ont donné lieu à 4 études allant de l'approche globale jusqu'à l'approche cellulaire. Dans cette logique, nous avons donc :

- Évalué les conséquences de la HIE sur l'ensemble des déterminants physiologiques de la performance d'endurance après une période d'exposition en altitude modérée de cinq jours.
- Décrit les interactions entre l'altitude, la HIE et l'exercice sur le stress oxydant lors du début de la phase d'acclimatation et envisagé ses conséquences.
- Déterminé l'implication des paramètres hémorhéologiques dans l'évolution de l'hémodynamique pulmonaire chez l'athlète au repos lors d'une exposition prolongée en altitude modérée.
- Étudié les liens entre la HIE, les paramètres hémorhéologiques et l'hémodynamique au cours d'un exercice au niveau de la mer ; et leur évolution pendant l'effort après cinq jours passés en altitude modérée.

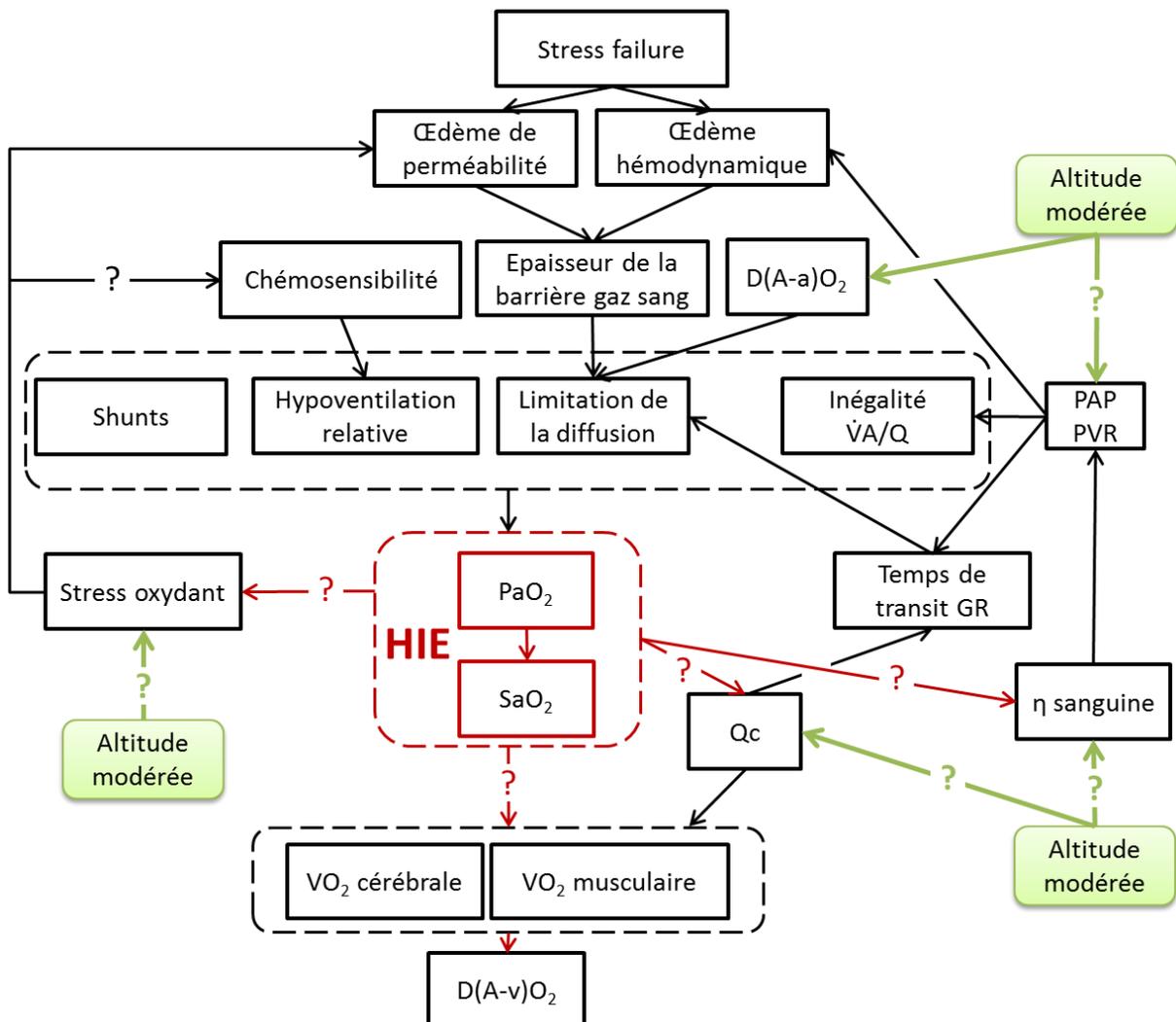


Figure 27 : Physiopathologie et conséquences possibles de la HIE, et leurs hypothétiques interactions avec l'exposition en altitude modérée.

Méthodologie générale

1) Les participants

Pour ce travail de thèse, l'ensemble des participants étaient des athlètes entraînés en endurance, non-fumeurs et sans antécédent de pathologie cardiaque ou pulmonaire. Ces derniers ont été recrutés via la diffusion d'annonces sur les réseaux de sportifs reconnus en France et en Espagne, et grâce aux diffusions du message auprès des fédérations et clubs de triathlon et de cyclisme. Au regard des lois en vigueur sur les territoires espagnols et andorrans, lieux des expérimentations de ce travail, les études ont fait l'objet d'autorisations des différents comités d'éthique (Hospital universitari German Trias i Pujol, Badalona, Barcelone, Espagne et Servei Andorrà d'Atenció Sanitària, Andorre la veille, Andorre). Dans ce contexte, les sujets ont tous été informés des protocoles et des risques relatifs aux études et ont donné leur consentement éclairé par écrit. L'ensemble des participants devaient répondre à des critères d'inclusion au regard de leur niveau d'entraînement, de leur pratique sportive et de leur lieu de vie, pour prendre part aux protocoles. Ainsi, pour l'ensemble des axes de recherche, les athlètes devaient avoir entre 18 et 40 ans, s'entraîner au minimum 8h par semaine depuis au minimum 5 ans. Afin d'exclure tout biais lié à une précédente exposition en altitude, les sujets devaient habiter à une altitude inférieure à 500 m et ne devaient pas avoir effectué de séjour à plus de 500 m durant les 3 mois précédents l'étude.

Pour l'axe de recherche 1, afin d'être en mesure d'atteindre leur maximum physiologique lors du test d'effort sur tapis roulant, les participants devaient être engagés dans des activités d'endurance incluant de la course à pied (coureurs de fond et demi-fond, triathlètes). Parmi l'ensemble des athlètes s'étant présentés, ont été retenus seulement ceux ayant complété l'ensemble du protocole et ayant un pli cutané au niveau de la sonde musculaire ne s'écartant pas de la moyenne de plus de deux fois l'écart type, pour des raisons d'absorption de la lumière par la graisse sous cutanée. Par ailleurs, pour l'axe de recherche 2, la pratique de sport d'endurance sur cycle était exigée (cyclisme sur route, VTT, triathlon). Les mêmes critères que pour l'axe de recherche 1 ont été utilisés pour inclure les sujets dans les études utilisant les données de la NIRS.

2) Stress hypoxique et design des études

Dans l'axe de recherche 1 portant sur l'hypoxie aiguë, nous avons utilisé une hypoxie normobare. Pour cela, nous avons eu recours à un simulateur d'altitude permettant de diminuer la FiO_2 grâce à l'ajout d'azote dans l'air ambiant (Altitrainer®, SMTEC SA, Nyon, Switzerland). L'ensemble des tests dans cet axe de recherche ont eu lieu à Barcelone (Espagne) au niveau de la mer. Afin d'effectuer l'étude en simple aveugle, les participants observaient une période de 5 minutes de repos (en hypoxie ou en normoxie) avant chaque test, et étaient équipés de la même façon dans les 2 conditions. Le test en hypoxie a été réalisé avec une FiO_2 de 15.3% correspondant à une altitude de 2 400 m. Les deux tests d'effort étaient réalisés dans un ordre aléatoire et une période de 48h de repos était observée entre les deux.

Pour l'axe de recherche 2, les sujets ont été exposés à une altitude modérée réelle de 2 400 m (Port d'Envalira, Pas de la Case, Andorre). Avant l'exposition en altitude les participants ont effectué une batterie de tests dont un test d'effort maximal au niveau de la mer à Barcelone. Puis ils ont été transférés à 2 400 m par bus, 2 jours après les tests en normoxie. Le lendemain de leur arrivée en altitude, les athlètes ont effectué la même batterie de tests que celle réalisée en normoxie. Durant les deux jours suivants, les participants devaient maintenir un niveau d'activité physique selon des recommandations strictes : maximum 2h de cyclisme et maximum 1h de course à pied à une FC ne dépassant pas 70% de leur FCmax déterminée en normoxie. La batterie de tests était finalement répétée 5 jours après l'arrivée en altitude.

Pour l'ensemble des études, la veille des jours de test, les athlètes devaient rester au repos.

3) Les tests incrémentaux maximaux

Les épreuves d'effort de l'axe 1 se sont déroulées sur tapis roulant (Ergo-Spiro CS-200, Baar, Switzerland). Le test commençait par un échauffement de 3 minutes à 11 km.h⁻¹ puis il se poursuivait par un incrément de 1 km.h⁻¹ toute les minutes jusqu'à épuisement du sujet. Pour limiter l'effet de l'inertie du tapis roulant, la pente de ce dernier était de 1% tout le long du test. Les tests étaient considérés comme maximaux quand au moins 3 des 4 critères suivants étaient réunis : 1) une augmentation de la $\dot{V}O_2$ inférieure à 100 ml malgré l'augmentation de la vitesse entre 2 paliers, 2) l'atteinte de la FCmax théorique [$210 - (0,65 \times \text{âge})$], 3) un quotient respiratoire supérieur à 1.1; et 4)

l'incapacité à maintenir une cadence de course suffisante malgré les vifs encouragements des examinateurs.

En ce qui concerne l'axe de recherche 2, les tests incrémentaux ont eu lieu sur ergocycle (Racer 9, Kettler, Werl, Deutschland). La fréquence de pédalage imposée durant l'ensemble du test était de 70 à 80 rpm. Chaque test commençait par un échauffement de 3 minutes à 60 W et se poursuivait par une augmentation de 30 W toutes les minutes jusqu'à épuisement de l'athlète. Pour que le test soit considéré comme maximal, il fallait que 3 des 4 critères suivants soient observés : 1) une augmentation de la $\dot{V}O_2$ inférieure à 100 ml entre 2 paliers, 2) l'atteinte de la FCmax théorique [$210 - (0,65 \times \text{âge})$], 3) un quotient respiratoire supérieur à 1.1; et 4) l'incapacité à maintenir la fréquence de pédalage supérieure à 70 rpm malgré les vifs encouragements des examinateurs.

4) Paramètres physiologiques évalués

4.1 Les spirométries

Les participants ont effectué une spirométrie avant chaque épreuve d'effort au repos. A la suite d'une inspiration forcée, les sujets réalisaient une expiration maximale. Pour éviter tout mouvement d'air par le nez, les sujets étaient équipés d'un pince-nez. Après un premier essai de familiarisation, le test était répété à 3 reprises et les meilleures valeurs obtenues étaient conservées. Les spirométries ont été réalisées par un appareil portatif (Pony Fx, Cosmed, Rome, Italie).

4.2 La SpO₂ et la détermination de la HIE

La SpO₂ a été mesurée par un oxymètre de pouls (Nonin, Minnesota, USA) équipé d'un capteur à l'oreille. Diverses études ont montré sa fiabilité pour des valeurs de SpO₂ allant jusqu'à 75% (Martin et al. 1992; Mollard et al. 2010). Or, dans nos études, seules trois valeurs de SpO₂ étaient de 73% et 74% durant les tests en hypoxie. Afin d'assurer une mesure fiable, le capteur et le câble ont été attachés et une crème vasodilatatrice était appliquée sur l'oreille avant chaque test.

Conformément aux recommandations de Préfaut et al. (2000) précédemment évoquées, la HIE a été définie pour une diminution de SpO₂ d'au minimum 4 points de saturation durant au moins les 3 derniers paliers de l'exercice incrémental entre les valeurs de début et de fin d'exercice.

4.3 Les oxygénations musculaire et cérébrale

L'oxygénation musculaire et l'oxygénation cérébrale ont été évaluées en continu durant les 3 minutes précédant l'effort et l'ensemble des tests incrémentaux par la NIRS (Portamon et Portalite, Artinis Medical Systems BV, Elst, Pays-Bas). Comme vu précédemment, cette technique décrit l'évolution de HHb et d'O₂Hb grâce à l'absorption de la lumière émise à différentes longueurs d'onde dans le spectre infrarouge. La lumière du spectre infrarouge pénètre facilement dans la plupart des tissus biologiques entre 700 nm et 900 nm ce qui permet d'évaluer de manière non invasive la composition en HHb et O₂Hb à un endroit précis. Les longueurs d'onde émises correspondent au pic d'absorption de l'HHb et de l'O₂Hb (Figure 28), là où leurs coefficients d'absorption sont les plus élevés (Wray et al. 1988). En dessous de 700 nm, l'HHb présente une trop forte absorption et un niveau élevé de dispersion de la lumière qui ne permet pas aux photons de pénétrer dans le tissu biologique à distance suffisante pour en analyser les propriétés. Au-delà de 900 nm, ce sont l'eau et les lipides qui absorbent principalement la lumière. Ainsi avec des longueurs d'onde comprises entre 760 nm et 850 nm, la quantité de lumière réfléchie permet de quantifier les variations d'HHb et d'O₂Hb. La lumière émise par l'optode photo émettrice suit une trajectoire parabolique, dont la profondeur est proportionnelle à la distance séparant les deux optodes, jusqu'à l'optode photo réceptrice.

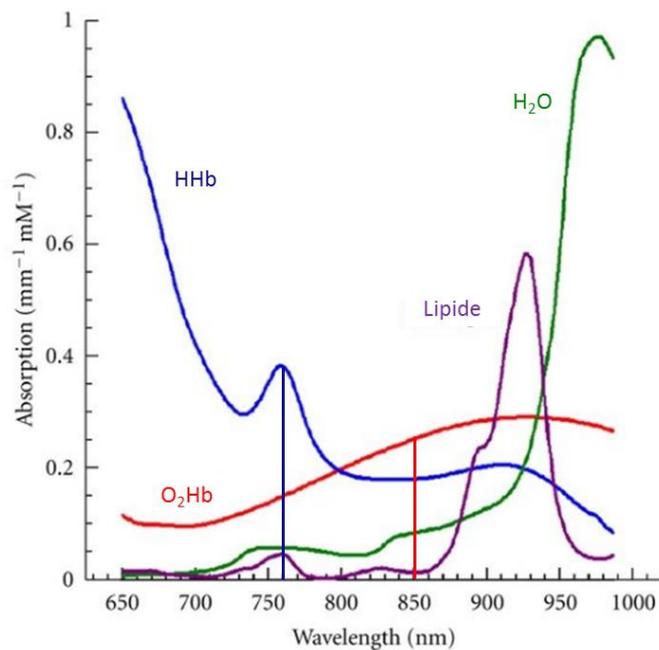


Figure 28 : Coefficient d'absorption de la HHb et de l'O₂Hb en fonction de la longueur d'onde émise. La NIRS émet à 760 nm pour mesurer les variations de HHb et à 850 nm pour celles d'O₂Hb (d'après Herranz and Ruibal 2012).

Les mesures effectuées grâce à la NIRS reposent sur la loi de Beer-Lambert qui indique que l'atténuation de la lumière qui traverse un composé absorbant est proportionnelle au produit de la concentration du composé par la longueur du trajet tel que :

$$OD_{\lambda} = \text{Log} (I_0/I) = \epsilon_{\lambda} \times c \times L$$

Avec OD la densité optique du milieu traversé par une lumière de longueur d'onde spécifique (λ) ; I_0 l'intensité de la lumière émise ; I l'intensité de la lumière reçue ; ϵ le coefficient d'absorption de la lumière par le chromophore (HHb et O_2Hb dans le cas de l'oxygénation tissulaire) à une longueur d'onde précise ; c la concentration du chromophore et L la distance du trajet optique.

En d'autres termes, la différence d'intensité de la lumière entre l'optode photo émettrice et l'optode photo réceptrice indique la concentration d'Hb en fonction de la distance du trajet optique et de la longueur d'onde émise. Cependant la Loi de Beer-Lambert est conçue pour un milieu simple et sans diffusion. Or, les tissus biologiques entraînent la diffusion de la lumière et la longueur du trajet optique peut donc être allongée. Pour en tenir compte il est nécessaire d'appliquer un facteur de correction (DPF). Ce dernier est de 4 pour les mesures d'oxygénation musculaire et est calculé pour les mesures d'oxygénation cérébrale selon la formule suivante (Duncan et al. 1995) :

$$DPF = 4.99 \times 0.067 + (\text{age})^{0.814}$$

La NIRS cérébrale a été placée au niveau du cortex préfrontal gauche à 10% de la distance entre le nasion et l'inion, et à 1 cm de la ligne reliant ces deux repères anatomiques (**Figure 29**).

La NIRS musculaire a été placée au niveau du vaste latéral de la cuisse à mi-distance entre le grand trochanter et l'épicondyle latéral du genou (**Figure 29**). Cette dernière était positionnée de façon parallèle à l'axe longitudinal du muscle. Au niveau musculaire, la NIRS mesure les variations de concentrations d'oxyhémoglobine/myoglobine ($[O_2Hb + O_2Mb]$), de désoxyhémoglobine/myoglobine ($[HHb + HMb]$) et d'hémoglobine/myoglobine totale ($[O_2Hb + O_2Mb] + [HHb + HMb]$), notées ici O_2Hb , HHb et THb en raison de la faible contribution de la myoglobine dans le signal (Wilson et al. 1989).

Pour permettre le placement de la NIRS au même endroit pour chaque test, des repères étaient tracés au marqueur chirurgical. Un film transparent était placé entre la peau et l'appareil pour le protéger de la sueur. Les optodes étaient rigoureusement tenues en position à l'aide de bandes adhésives et maintenues à l'abri de la lumière extérieure par des bandages noirs. Pour s'assurer d'une pénétration de la lumière dans le vaste latéral, les plis cutanés au niveau du placement de l'appareil ont été mesurés grâce à une pince à plis cutanés (Harpenden, France). La NIRS utilisée

permettant une pénétration de 2.0 cm, les participants avec des plis cutanés supérieurs à 1.5 cm ont été exclus de l'analyse des données.

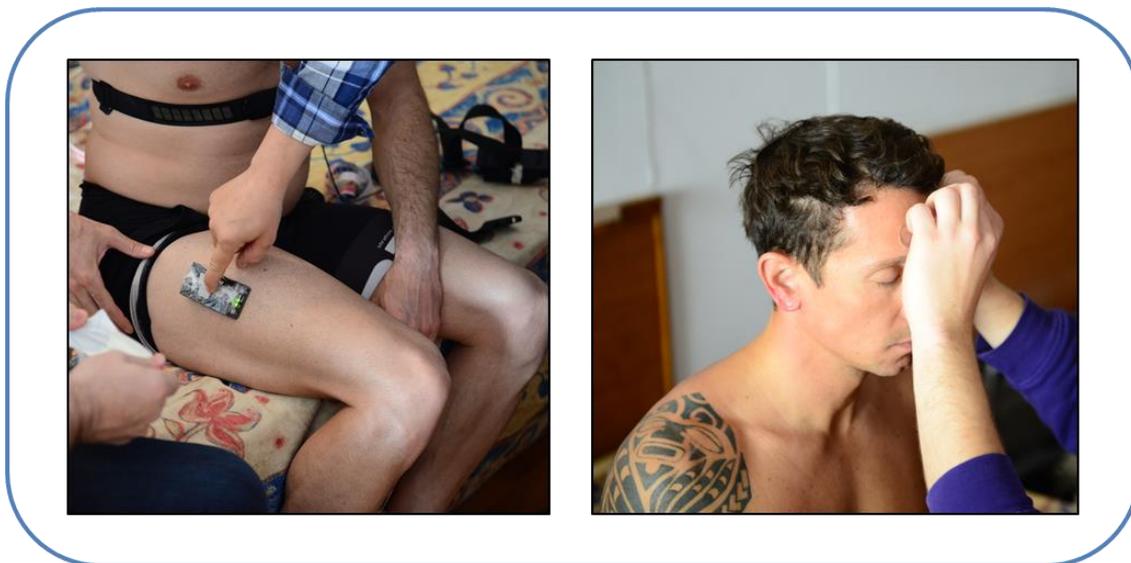


Figure 29 : Placement de la NIRS musculaire (à gauche) et cérébrale (à droite).

Les changements de concentration relative de ΔO_2Hb , ΔHHb et ΔTHb ont été calculés par rapport aux valeurs de repos mesurées pendant 3 min, athlète immobile avant le commencement de l'épreuve d'effort. Ces dernières ont arbitrairement été ramenées à 0 μM (Subudhi et al. 2007). La fréquence d'acquisition était de 10 Hz et les données ont été moyennées sur une période de 10 s pour être exprimées à différents pourcentages de $\dot{V}O_2max$.

4.4 Les échanges gazeux

La mesure des échanges gazeux a été réalisée à l'aide d'une chaîne fixe avec chambre de mélange (Quark, Cosmed, Rome, Italie). Cet appareil permet la mesure en continu : de la $\dot{V}O_2$, des équivalents respiratoires en oxygène ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$) et en dioxyde de carbone ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$), de la $\dot{V}E$, de la FR, du VT et du quotient respiratoire ($\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$). Le système était calibré en respectant les recommandations du constructeur avec une seringue de 3 l pour les volumes et une bouteille avec des concentrations de gaz connues pour les analyseurs de gaz (16% en O_2 et 5% en CO_2).

4.5 Les paramètres cardiaques (FC, VES et $\dot{Q}c$)

La FC, le VES et le $\dot{Q}c$ ont été mesurés au repos et à l'exercice. Un cardio-fréquencemètre a été utilisé pour évaluer la fréquence cardiaque (Garmin, Olathe, KS, USA) au repos et pendant les tests incrémentaux. Avant chaque épreuve d'effort, une échocardiographie de repos était réalisée en

position allongée. Au cours de l'effort sur ergocycle, les mesures échographiques ont été relevées à chaque palier. Toutes les échographies ont été réalisées par le même cardiologue expérimenté et grâce au même appareil (Vivid-I, General electric, Boston, MA, USA) Le Qc a été estimé comme le produit de la FC et du VES. Ce dernier a été calculé par Doppler pulsé selon l'équation suivante (Christie et al. 1987) :

$$\text{VES} = \text{SC} \times \text{IVT} = (\pi D^2/4) \times \text{IVT}$$

Où SC est la surface de chasse du ventricule gauche obtenue grâce à la formule $(\pi D^2/4)$ avec D diamètre de l'anneau mitral ; et IVT l'intégrale temps-vitesse sous aortique.

4.6 L'hémodynamique pulmonaire

Les mesures d'hémodynamique pulmonaire ont également été faites à partir de l'échographie Doppler. La Pap systolique a été mesurée selon l'équation de Bernoulli simplifiée (Yock and Popp 1984) :

$$\text{Pap systolique} = (4 \times V_{\text{maxIT}}^2) + \text{POD}$$

Où V_{maxIT} est la vitesse maximale du flux de régurgitation tricuspide et POD la pression auriculaire droite.

La Pap moyenne a été calculée selon la formule suivante (Chemla et al. 2004):

$$\text{Pap moyenne} = 0.61 \times \text{PAP systolique} + 2$$

La Pcap a été calculée à partir de la formule suivante (Cope et al. 1992) :

$$\text{Pcap} = 0.4 \times (\text{Pap moyenne} - \text{POG}) + \text{POG}$$

Où POG est la pression de l'oreillette gauche calculée selon la formule suivante (Nagueh et al. 1997) :

$$\text{POG} = 1.9 + (1.24 \times \text{E/Em})$$

Où E/Em est le ratio entre la vitesse de l'onde E trans-mitrale et EM l'onde protodiastolique ou vélocité annulaire.

Enfin les résistances pulmonaires vasculaires ont été calculées grâce à la formule qui suit (Naeije et al. 2013) :

$$\text{Résistances pulmonaires vasculaires} = (\text{Pap moyenne} - \text{POG})/\text{Qc}$$

4.7 La rhéologie sanguine

Les échantillons de sang ont été prélevés dans la veine cubitale antérieure du coude dans des tubes EDTA de 5 ml (Becton Dickinson) au repos et 3 minutes après la fin du test incrémental maximal. L'ensemble des analyses hémorhéologiques a été réalisé dans les 30 minutes suivant les prélèvements sanguins.

La η sanguine a été évaluée grâce à un viscosimètre cône/plan (Brookfield DVII+ with CPE40 spindle, Brookfield Engineering Labs, Natick, MA) à différentes vitesses de cisaillement (22.5, 45, 90 et 225 s^{-1}). Quant à l'Hte, il a été mesuré par photométrie grâce à un automate (Hemocontrol, EKF Diagnostics, Cardiff, UK). L'agrégation des GR a été mesurée par l'agrégomètre photométrique Myrenne. Pour cela le sang est d'abord cisailé à 600 s^{-1} afin de détruire les agrégats préexistants. Ensuite la vitesse de cisaillement est fixée à 0 s^{-1} et les GR qui étaient complètement dissociés commencent à s'agréger. La transmission de la lumière est alors intégrée donnant l'indice d'agrégation M (Schmid-Schönbein et al. 1975).

4.8 Les marqueurs de la balance pro-antioxydant

Les concentrations des biomarqueurs liés au stress oxydatif, ont été mesurées à partir des échantillons sanguins prélevés avant et après les épreuves d'effort. Le plasma a été obtenu après 10 minutes de centrifugation à 3 500 rpm à 4°C. Les échantillons de plasma ont été conservés à -80°C jusqu'au dosage. Les dosages suivants ont été réalisés :

- Advanced oxidation protein products (AOPP) : il s'agit d'un marqueur de l'oxydation des protéines du plasma. Sa mesure a été effectuée par la méthode de Witko-Sarsat (Witko-Sarsat et al. 2003). Les valeurs d'AOPP ont été déterminées par spectrophotométrie (microplate reader, TECAN Infinite M200, Mannedorf, Switzerland) en utilisant une solution de chloramine-T et d'iodure de potassium qui réagit à une longueur d'onde de 340 nm.

- Catalase : l'activité de l'enzyme antioxydante catalase a été mesurée en utilisant le H_2O_2 comme substrat et le formaldéhyde comme standard. L'activité de la CAT est déterminée par la vitesse de réaction du méthanol en utilisant CAT comme enzyme pour former le formaldéhyde (Debevec et al. 2015a).

- Plasma ferric reducing antioxydant power (FRAP) : ce marqueur permet la mesure globale du système antioxydant non-enzymatique. La concentration plasmatique de FRAP a été évaluée avec la méthode de Benzie et Strain (Benzie and Strain 1996). FRAP a été mesuré par fluorimétrie à l'aide d'une solution aqueuse de Fe^{2+} ($\text{FeSO}_4, 7\text{H}_2\text{O}$) pour standard réagissant à 593 nm. Le plasma a été mélangé avec une solution FRAP, chauffée à 37°C, composée d'une solution tampon d'acétate, de 2,3,6-Tris(2-pyridyl)-s-triazine, et d'une solution de chlorure de fer ($\text{FeCl}_3-6\text{H}_2\text{O}$).
- Glutathion peroxydase : il s'agit d'une enzyme antioxydante. Sa mesure a été effectuée par la méthode modifiée de Paglia et Valentine (Paglia and Valentine 1967). Le taux d'oxydation de NADPH en NADP après l'addition de glutathion réductase, de glutathion réduit et de NADPH a permis de déterminer GPX. L'absorbance a été lue immédiatement à 340 nm après ajout de H_2O_2 , et pendant 5 minutes afin d'observer la cinétique de GPX.
- Superoxyde dismutase : c'est une enzyme du système antioxydant de l'organisme. Pour mesurer son activité, nous avons utilisé la méthode de Beauchamp et Fridovich (Beauchamp and Fridovich 1971), modifiée par Spitz et Oberley (Spitz and Oberley 1989). Le degré d'inhibition de la réaction entre l'anion superoxyde, produit par le système hypoxanthine-xanthine oxydase, et le bleu nitré de tetrazolium, permet de déterminer l'activité de la SOD. L'absorbance a été lue une minute après ajout de xanthine oxydase, à une longueur d'onde de 450 nm et durant 5 minutes pour observer la cinétique de cette enzyme.
- Oxyde nitrique : Sa mesure est basée sur la détermination des concentrations de nitrite et nitrate (NO_x) dans le plasma par la technique de Greiss. Après la réduction du nitrate en nitrite par la nitrate réductase, la quantification de NO_x est basée sur la réaction du nitrite avec 2,3-diminonaphthalène. Avant l'ajout de nitrate réductase, le plasma a été centrifugé à 12 000 rpm pendant 3 minutes.

Etude 1 : Oxygénation musculaire et cérébrale durant l'exercice chez les athlètes présentant une HIE : comparaison entre le niveau de la mer et l'hypoxie aiguë modérée.

Antoine Raberin, Henri Meric, Patrick Mucci, Jorge Lopez Ayerbe, Fabienne Durand
Publié dans *European Journal of Sports Science*
DOI : 10.1080/17461391.2019.1669717



European Journal of Sport Science



ISSN: 1746-1391 (Print) 1536-7290 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/tejs20>

Muscle and cerebral oxygenation during exercise in athletes with exercise-induced hypoxemia: A comparison between sea level and acute moderate hypoxia

Antoine Raberin, Henri Meric, Patrick Mucci, Jorge Lopez Ayerbe & Fabienne Durand

Présentation étude 1 :

Le développement des sports de montagne et notamment du trail running pousse de plus en plus de coureurs à performer en altitude modérée (Hoffman et al. 2010; Joslin et al. 2015). Environ 70% des athlètes entraînés en endurance développent pourtant une HIE lors d'un exercice de course à pied (Constantini et al. 2017a). Malgré cela, uniquement 5 études se sont précédemment centrées sur les réponses des athlètes HIE à l'exercice maximal en hypoxie aiguë (Gavin et al. 1998; Chapman et al. 1999; Benoit et al. 2003; Grataloup et al. 2007; Gaston et al. 2016). Ces études se sont déroulées pour la plupart dans des conditions d'altitude simulée à 1 000 m, 3 000 m, 4 000 m et 5 400 m (Gavin et al. 1998; Chapman et al. 1999; Benoit et al. 2003; Grataloup et al. 2007), et pour l'une d'entre elle à une altitude réelle de 2 150 m (Gaston et al. 2016). Si elles rapportent unanimement une chute de $\dot{V}O_2\text{max}$ plus importante chez les athlètes HIE par rapport à des athlètes non-HIE ayant pourtant le même niveau en plaine, les causes de cette chute restent discutées. En effet, certaines études observent une désaturation à l'effort accrue chez les athlètes HIE (Gavin et al. 1998; Chapman et al. 1999; Grataloup et al. 2007), quand d'autres ne trouvent pas de différence entre les athlètes HIE et non-HIE (Benoit et al. 2003; Gaston et al. 2016). Ainsi d'après Gaston et al. (2016) la plus grande chute de $\dot{V}O_2\text{max}$ des athlètes HIE n'est pas liée à la SaO_2 et pourrait être imputable aux systèmes cardiovasculaire ou musculaire.

En effet, une étude a au préalable rapportée que l'oxygénation musculaire des athlètes HIE différait de celle des athlètes contrôles et ce, pour des mêmes niveaux de performance et de $\dot{V}O_2\text{max}$ atteints au niveau de la mer (Legrand et al. 2005). Les auteurs ont montré une oxygénation du vaste latéral de la cuisse plus faible chez les athlètes HIE à la fin d'un exercice incrémental maximal sur ergocycle. En revanche, si les valeurs de volume sanguin musculaire étaient aussi plus faibles chez les HIE, elles ne constituaient pas une différence significative ($p = 0.15$). Au regard des $\dot{V}O_2\text{max}$ et des performances similaires entre les deux groupes, les auteurs ont émis l'hypothèse que les athlètes HIE avaient des capacités d'extraction supérieures expliquant la désoxygénation plus importante et contrebalançant la chute de SaO_2 . Si une grande partie de la réserve diffusionnelle est déjà mobilisée en normoxie, le maillon musculaire pourrait participer à la chute de $\dot{V}O_2\text{max}$ en hypoxie aiguë.

De plus, il est bien établi par la littérature que les perturbations dans l'oxygénation cérébrale lors de l'exercice peuvent altérer la commande motrice et entraîner l'arrêt de l'exercice (Verges et al. 2012; Fan and Kayser 2016). En revanche, très peu d'études se sont intéressées aux liens entre une désaturation à l'effort en plaine et l'oxygénation cérébrale. En effet, Nielsen et al. (1999) ont évalué l'impact de l'hyperoxie au cours d'un exercice de 6 min de type « all-out » entraînant une chute de

SaO₂. Dans cette étude, la présence de la HIE n'était pas définie chez les 11 participants, cependant la valeur de SaO₂ moyenne et la valeur de SaO₂ minimum atteintes durant l'exercice en normoxie étaient respectivement de 91.9% et de 88%. La valeur de SaO₂ de repos était, elle de 98% et ces données témoignent donc d'une forte désaturation artérielle durant l'effort et donc de la présence de la HIE chez la majeure partie des participants, si ce n'est tous. Leurs résultats ont montré que l'hyperoxie permettait une amélioration de la capacité de travail de 2.4%, qui s'accompagnait d'une hausse de la SaO₂ et de l'oxygénation cérébrale, sans pour autant modifier l'oxygénation au niveau musculaire. Les auteurs ont donc tiré la conclusion que l'oxygénation cérébrale était un facteur limitant la performance lors de l'exercice, en particulier quand ce dernier provoque une désaturation. Il apparaît donc que le maillon cérébral pourrait être limitant pour la performance des athlètes HIE et son rôle dans cette population en normoxie et en hypoxie aiguë reste à définir.

Dans cette première étude nous avons donc voulu définir l'impact de la HIE sur l'oxygénation musculaire et cérébrale au niveau de la mer et en hypoxie aiguë modérée. Nous avons également voulu comprendre si les oxygénations musculaire ou cérébrale étaient responsables de la plus grande chute de performance et de $\dot{V}O_2$ max observée chez les athlètes HIE lors d'un exercice maximal en hypoxie aiguë. Nous avons pour cela fait réaliser à un groupe d'athlètes HIE et un groupe d'athlètes contrôles de même niveau, deux tests incrémentaux maximaux, l'un au niveau de la mer et l'autre à une altitude simulée de 2 400 m (FiO₂ = 15.2%).



ORIGINAL ARTICLE

Muscle and cerebral oxygenation during exercise in athletes with exercise-induced hypoxemia: A comparison between sea level and acute moderate hypoxia

ANTOINE RABERIN ¹, HENRI MERIC ¹, PATRICK MUCCI ², JORGE LOPEZ AYERBE³, & FABIENNE DURAND ¹

¹LEPSA, EA 4604, Université de Perpignan Via Domitia, Font Romeu, France; ²Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, EA 7369 – URePSSS – Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, Lille, France & ³Hospital German Trias i Pujol, Badalona, Spain

Abstract

The objective of the present study was to evaluate the influence of exercise-induced hypoxemia (EIH) on muscle and cerebral oxygenation responses during maximal exercise in normoxia and in acute moderate hypoxia (fraction of inspired oxygen: 15.3%, 2400 m). EIH was defined as a drop in hemoglobin saturation of at least 4% for at least three consecutive minutes during maximal exercise at sea level. Twenty-five athletes performed incremental treadmill tests to assess maximal oxygen consumption (VO_{2max}) in normoxia and in hypoxia. Oxygenation of the vastus lateralis muscle and the left prefrontal cortex of the brain was monitored using near-infrared spectroscopy. During the normoxic test, 15 athletes exhibited EIH; they displayed a larger change in muscle levels of oxyhemoglobin (ΔO_2Hb) ($p = 0.04$) and a greater change in cerebral levels of deoxyhemoglobin (ΔHHb) ($p = 0.02$) than athletes without EIH (NEIH group). During the hypoxic test, muscle ΔO_2Hb was lower in the EIH group than in the NEIH group ($p = 0.03$). At VO_{2max} , hypoxia was associated with a smaller cerebral ΔO_2Hb in both groups, and a greater cerebral ΔHHb compared to normoxia in the NEIH group only ($p = 0.02$). No intergroup differences in changes in muscle oxygenation were observed. The severity of O_2 arterial desaturation was negatively correlated with changes in total muscle hemoglobin in normoxia ($r = -0.48$, $p = 0.01$), and positively correlated with the cerebral ΔHHb in normoxia ($r = 0.45$, $p = 0.02$). The occurrence of EIH at sea level was associated with specific muscle and cerebral oxygenation responses to exercise under both normoxia and moderate hypoxia.

Keywords: Hemoglobin saturation, aerobic performance, altitude, muscle oxygenation, cerebral oxygenation

Highlights

- EIH athletes had greater cerebral deoxygenation and tended to have lower muscle blood volume during exercise at sea level.
- These responses were partly driven by the severity of arterial desaturation during exercise.
- EIH athletes showed no difference in cerebral deoxyhemoglobin and muscle oxygenation during exercise in moderate hypoxia compared to sea level.

Introduction

Following on from Dempsey's et al. pioneering study, it has been shown that exercise-induced hypoxemia (EIH) occurs in about 50% of endurance-trained athletes exercising at sea level (i.e. under normoxic condition) (Dempsey, Hanson, & Henderson, 1984; Durand, Mucci, & Préfaut, 2000; Gaston et al., 2016). However, a recent study

reported that the prevalence of EIH among endurance-trained athletes was 70% (Constantini et al., 2017). EIH is defined as a difference between resting and maximal arterial O_2 pressure (PaO_2) values of at least 10 mmHg and/or a change in pulse O_2 saturation (SpO_2) of at least 4% (Préfaut, Durand, Mucci, & Caillaud, 2000). In endurance-trained athletes, EIH appears to be multifactorial

Correspondence: Antoine Raberin, LEPSA, EA 4604, Université de Perpignan Via Domitia, Font Romeu 66120, France. E-mail: antoine.raberin@gmail.com

© 2019 European College of Sport Science

2 A. Raberin et al.

and is primarily due to relative hypoventilation and abnormal gas exchanges (Durand et al., 2000). According to Dempsey and Wagner's classification (Dempsey & Wagner, 1999), EIH can be mild (SpO_2 : 93–95%), moderate (SpO_2 : 88–93%), or severe (SpO_2 : <88%). Studies have shown that athletes with EIH and those without EIH display similar levels of VO_2max at sea level for a similar level of training (Chapman, Emery, & Stager, 1999; Gaston et al., 2016; Legrand et al., 2005). This observation suggests that athletes with EIH have a specific compensatory mechanism that allows them to achieve a similar VO_2max even when SpO_2 falls. However, comparisons of groups of EIH athletes and non-EIH athletes (NEIH) at sea level did not evidence intergroup differences in peak heart rate (HR_{max}) or peak minute ventilation (VE_{max}) (Chapman et al., 1999; Gaston et al., 2016; Legrand et al., 2005). Legrand et al. (2005) used near infrared spectroscopy (NIRS) to investigate muscle oxygenation levels (MOx), and found that muscle deoxygenation was greater in EIH athletes than in NEIH athletes. The researchers hypothesized that EIH induces changes in the muscle's ability to extract O_2 from the circulation, and thus that EIH athletes presented specific adaptations (relative to NEIH athletes) to exercise in normoxia. However, the impact of EIH and its severity on muscle oxygenation require further investigation.

Over the last 10 years, endurance and ultra-endurance sports have experienced tremendous growth (Hoffman, Ong, & Wang, 2010; Joslin et al., 2015). Moreover, endurance events performed at moderate altitude with large elevation changes throughout have become increasingly popular. Given the altitude profiles of some of the most well-known trail races, it is clear that athletes often perform intense exercise at moderate altitude and without any acclimatization. It has been suggested that the decrease in the partial pressure of inspired O_2 with increasing altitude might accentuate the effect of EIH (i.e. with a greater fall in SpO_2 during exercise) and thus impact performance (Chapman et al., 1999; Gavin, Derchak, & Stager, 1998). Nonetheless, the effects of moderate altitude's on EIH have yet to be fully characterized. A recent study by Gaston et al. (2016) reported that EIH and NEIH athletes have the same level of SpO_2 when measured during maximal exercise in hypoxia (Gaston et al., 2016). Despite the absence of a difference in O_2 arterial desaturation, the study's results evidenced worse performance and worse cardiorespiratory responses during exercise at moderate altitude in athletes who experienced EIH at sea level (Gaston et al., 2016). However, the slightly lower HR_{max} in EIH athletes (compared with NEIH athletes) cannot explain the lower $\text{VO}_{2\text{max}}$ measured at moderate altitude. As is the case in normoxia, EIH athletes might produce

specific muscle responses when exercising at moderate altitude. To the best of our knowledge, the putative combined effects of EIH and moderate altitude on muscle oxygenation have yet to be studied.

Cerebral oxygenation (COx) is also known to have a pivotal role in central motor drive and the cessation of exercise in both normoxia (Amann, Romer, Subudhi, Pegelow, & Dempsey, 2007; Nielsen, Boushel, Madsen, & Secher, 1999; Rasmussen et al., 2010) and hypoxia (Subudhi, Dimmen, & Roach, 2007; Subudhi, Lorenz, Fulco, & Roach, 2008; Vogiatzis et al., 2011). Nielsen et al.'s study of maximal exercise in hyperoxia showed that COx is also a determinant performance factor in EIH athletes and must be taken into consideration (Nielsen et al., 1999). It is also well known that cerebral oxygenation falls in severe hypoxia (i.e. at an altitude above 3000 m), leading to fatigue, low muscle activity, and thus poor performance (Fan & Kayser, 2016). In this context, the combined effects of EIH and moderate altitude might decrease cerebral oxygenation in endurance-trained athletes. Hence, the impact of EIH on cerebral oxygenation and its consequences warrants further in-depth investigation.

The objective of the present study was therefore to determine the effect of EIH on muscle and cerebral oxygenation levels in endurance-trained athletes exercising in normoxia and in acute moderate hypoxia. We hypothesized that the severity of O_2 arterial desaturation experienced at sea level might induce specific responses to exercise in acute moderate altitude.

Methods

Population

Twenty-five male competitive triathletes were included in the study. All had trained for at least 8 h per week for the previous 5 years, and none reported respiratory or cardiovascular diseases or tobacco use. All the participants resided at sea level, and none had been acclimatized to altitude (i.e. no stays above 500 m) in the preceding three months. Each participant was informed about the study's objectives, procedures and potential risks, and gave his written informed consent. The study procedures had been approved by an independent ethics committee (Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, Spain). All experiments were performed in compliance with the Declaration of Helsinki.

Protocol

Each subject performed two maximal incremental exercise tests on a treadmill (Ergo-Spiro CS-200,

Baar, Switzerland). One test was performed under normoxic condition, and the other (48 h apart) was performed at a simulated moderate altitude (2400 m). To reach the target altitude, participants breathed a hypoxic gas (fraction of inspired oxygen: 15.3%) provided by a gas-mixing device (Alttrainer®, SMTEC SA, Nyon, Switzerland). The order of testing was randomized, and the participants were blinded to the condition. After a 5 min resting period, the running exercise began with a 3 min warm-up at 11 km.h⁻¹. The running speed was increased by 1 km.h⁻¹ every minute until exhaustion. The treadmill slope was set to 1%. The test was considered to be maximal if three of the following four criteria were met: a change in VO₂ of less than 100 ml between two stages, a heart rate within 10% of the age-predicted maximal value [210-(0.65 × age)], a respiratory exchange ratio above 1.1, and inability to maintain the imposed running speed despite maximum effort and verbal encouragement. Gas exchanges, SpO₂, heart rate, and muscle and cerebral oxygenation were monitored continuously during each test.

Determination of EIH, and measurement of cardio-respiratory parameters

In each condition, SpO₂ was monitored at rest and during exercise with a pulse oximeter probe (Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, USA) placed on the ear lobe. To avoid poor tissue perfusion, vasodilating nonivamide cream was applied to the ear lobe before the test (Finalgon, Fher, Spain). The occurrence of EIH during the normoxic test was defined according to Prefaut et al.'s recommendation: a fall (from rest) in SpO₂ of at least 4% for at least three consecutive minutes (Prefaut et al., 2000).

Gas exchanges were continuously recorded during the exercise, using a breath-by-breath metabolic analyzer (Quark CPET, Cosmed, Rome, Italy). The analyzer was calibrated according to the manufacturer's instructions. The measurements included oxygen uptake (VO₂), carbon dioxide production, and minute ventilation. The participant's heart rate was continuously monitored via a chest belt (Garmin, Olathe, KS, USA) connected to the metabolic analyzer.

Tissue oxygenation

Portamon and Portalite NIRS systems (both from Artinis Medical Systems BV, Elst, The Netherlands) were used to determine the oxygenation of the right vastus lateralis (MOx) and the prefrontal cortex (COx), respectively. This NIRS technique has been extensively described and validated in the literature (Perrey & Ferrari, 2018; Subudhi et al., 2007). The

NIRS devices' three pairs of light-emitting diodes (emission wavelengths: 760 and 850 nm) enable the measurement of micromolar changes in oxygenated hemoglobin and deoxygenated hemoglobin ($\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ and ΔHHb , respectively) because the contribution of myoglobin is likely to be relatively small (Wilson et al., 1989). The sum of the changes at 760 and 850 nm gives the micromolar change in total hemoglobin (ΔTHb), which in turn reflects the variation in regional blood volume. A differential path length factor of 4 was assumed for all tests. The Portamon's optode was placed on the right belly of the vastus lateralis, midway between the greater trochanter and the lateral epicondyle of the femur. Use of a surgical marker ensured accurate repositioning of the optode for the second trial. Skinfold thickness was measured in the sagittal plane at the probe site. The Portalite's optode was attached to the skin over the left prefrontal cortex. Plastic wrap was used to protect the probes from sweat during the tests. To ensure that the NIRS probes did not move during exercise and to prevent interference by ambient light, the device was affixed with surgical tape and then an elastic bandage. The values of $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$, ΔHHb and ΔTHb were expressed as a change from baseline (a 3 min average before the test) in micromoles per centimetre ($\mu\text{M}\cdot\text{cm}$).

Statistical analysis

Data are reported as the mean \pm standard error (SE). In order to compare the cerebral and muscle oxygenation responses to exercise in each condition (normoxia and hypoxia), the mean values of $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$, ΔHHb and ΔTHb were plotted against the corresponding VO_{2max}. Analyses of variance (two-way ANOVA) for repeated measures were used to test differences between groups and conditions (normoxia vs. acute moderate hypoxia), in cardiorespiratory and NIRS data. When a significant interaction effect was found in a two-way ANOVA, Bonferroni's post-hoc test was used to pinpoint the differences. Pairwise comparisons were performed with a T-test or Wilcoxon's signed rank test when data were non-normally distributed according to the Shapiro test. The relationships between the severity of O₂ arterial desaturation ($\Delta\text{SpO}_2(\text{rest-max})\text{SL}$) and the oxygenation parameters were quantified by calculating Pearson's or Spearman's correlation coefficient, depending on the data distribution. For one athlete, the SpO₂ signal was not interpretable during the last speed increment in the normoxic test, and so was not included in the correlation analysis. The threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using

4 A. Raberin et al.

SigmaStat software (version 3.5, Systat Software, San Jose, CA, USA). Effect sizes were calculated using Cohen's methods and Ellis's interpretation (Cohen, 2013; Ellis, 2010). Thresholds were used to define small, medium or large effect sizes (Bakeman, 2005; Cohen, 2013; Ellis, 2010; Levine & Hullett, 2002). For Cohen's *d*, the values were 0.2–0.3 (small), 0.3–0.8 (medium) and >0.8 (large).

Results

Maximal exercise at sea level allowed us to determine the EIH and the NEIH group. Fifteen athletes with EIH completed the study. With SpO_{2max} values of around 89%, the participants in the EIH group were classified as displaying moderate EIH (SaO₂:88–93%, *N* = 10) or severe EIH (SaO₂ < 88%, *N* = 5) (Dempsey & Wagner, 1999; Powers, Martin, & Dodd, 1993). Anthropometric data of EIH group were: age: 34 ± 2.3 years; height: 179 ± 1.3 cm; weight: 75 ± 2.3 kg, skinfold thickness at the muscle probe site: 7.9 ± 1.0 mm. For the 10 athletes in the NEIH group, the corresponding values were 31 ± 2.3 years, 180 ± 1.6 cm, 74 ± 2.6 kg, and 8.1 ± 1.0 mm. During the 12 months preceding the test, the participants in the EIH and NEIH groups had trained for respectively 10 ± 0.8 and 13 ± 1.0 h per week. They had been in continuous training for the previous 7.0 ± 0.9 and 5.9 ± 0.5 years, respectively. There were no significant intergroup differences in anthropometric or training-related variables or in resting parameters at sea level (Table I).

Responses at sea level

The mean SpO_{2max} was significantly lower in the EIH group than in the NEIH group at sea level (*p* < 0.001,

d = 0.77). There were no intergroup differences in performances and cardio-respiratory parameters measured during maximal exercise. Data on MOx and COx at maximal exercise are shown in Figure 1. At VO_{2max}, muscle ΔO₂Hb was significantly lower in the EIH group than in the NEIH group (*p* = 0.048, *d* = 0.35). There was a trend (*p* = 0.084, *d* = 0.29) towards a lower muscle ΔTHb in the EIH group. With regard to COx during maximal exercise, there were no intergroup differences in ΔO₂Hb or ΔTHb, although ΔHHb was significantly greater in the EIH group than in the NEIH group (*p* = 0.022, *d* = 0.38). The ΔSpO₂(rest-max)SL was positively correlated with cerebral ΔHHb (*r* = 0.45, *p* = 0.02), and negatively correlated with muscle ΔTHb (*r* = -0.48, *p* = 0.01) (Figure 2). This latter correlation was strengthened by the negative correlations between the ΔSpO₂(rest-max)SL and muscle ΔO₂Hb (*r* = -0.45, *p* = 0.02).

Responses in acute moderate hypoxia

The resting SpO₂ and SpO_{2max} values were significantly lower in the EIH group than in the NEIH group in hypoxia (*p* = 0.047, *d* = 0.33, and *p* = 0.013, *d* = 0.43, respectively). All the maximal exercise parameters (except for minute ventilation) were lower in hypoxia (relative to sea-level) in both groups (*p* < 0.001) (Table I). The EIH group displayed a greater drop in VO_{2max} (leading to a lower VO_{2max}, *p* = 0.012, *d* = 0.46) than the NEIH group (-19.6 ± 1.3% in the EIH group vs. -12.6 ± 1.5% in the NEIH group). The HR_{max} and peak aerobic speed were significantly lower in the EIH group than in the NEIH group (*p* = 0.036, *d* = 0.39, and *p* = 0.027, *d* = 0.36, respectively). With regard to MOx during maximal exercise, ΔO₂Hb fell more in the EIH

Table I. Parameters at rest and at maximal exercise, at sea level and under hypoxic condition.

Variable	Sea level		Hypoxia		ANOVA <i>p</i> value		
	EIH	NEIH	EIH	NEIH	G	C	G × C
HR _{rest} (beats.min ⁻¹)	63.9 ± 2.9	66.3 ± 3	74.8 ± 4.1 #	75.1 ± 4.2 #	0.72	<0.01	0.64
HR _{max} (beats.min ⁻¹)	177.0 ± 2.8	184.9 ± 2.8	169.1 ± 3 *#	179.5 ± 3.4 #	0.03	<0.01	0.44
SpO _{2rest} (%)	99.8 ± 0.1	99.8 ± 0.1	95.5 ± 0.6 *#	97 ± 0.2 #	0.12	<0.01	0.05
SpO _{2max} (%)	88.7 ± 0.8 *	95.9 ± 0.5	77.3 ± 1.4 *#	81.6 ± 1.2 #	<0.01	<0.01	0.88
VE _{rest} (l.min ⁻¹)	17.6 ± 0.5	16.9 ± 0.7	20.0 ± 0.9	19.0 ± 1.2	0.40	0.02	0.87
VE _{max} (l.min ⁻¹)	146.9 ± 4.1	152.7 ± 4.8	138.5 ± 4.2	153.7 ± 7.8	0.13	0.25	0.14
VO _{2max} (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	61.6 ± 1.6	63.5 ± 2.5	48.6 ± 0.5 *#	55.4 ± 0.8 #	0.04	<0.01	0.01
MAS (km.h ⁻¹)	19.7 ± 0.5	20.0 ± 0.8	15.7 ± 0.3 *#	17.5 ± 0.6 #	0.30	<0.01	<0.01

Values are quoted as the mean ± SE for a group of athletes displaying exercise-induced hypoxemia (EIH) and a group not displaying EIH (NEIH). G: effect of group, C: effect of condition, G × C: effect of the (group × condition) interaction. *Post hoc* difference vs. the NEIH group * (*p* < 0.05); *post hoc* difference vs. sea level in the same group # (*p* < 0.05). HR_{max}: maximal heart rate during maximal exercise; HR_{rest}: heart rate at rest; MAS: maximal aerobic speed; SpO_{2max}: hemoglobin O₂ saturation during maximal exercise; SpO_{2rest}: hemoglobin O₂ saturation at rest; VE_{max}: minute ventilation exercise; VO_{2max}: maximal oxygen uptake.

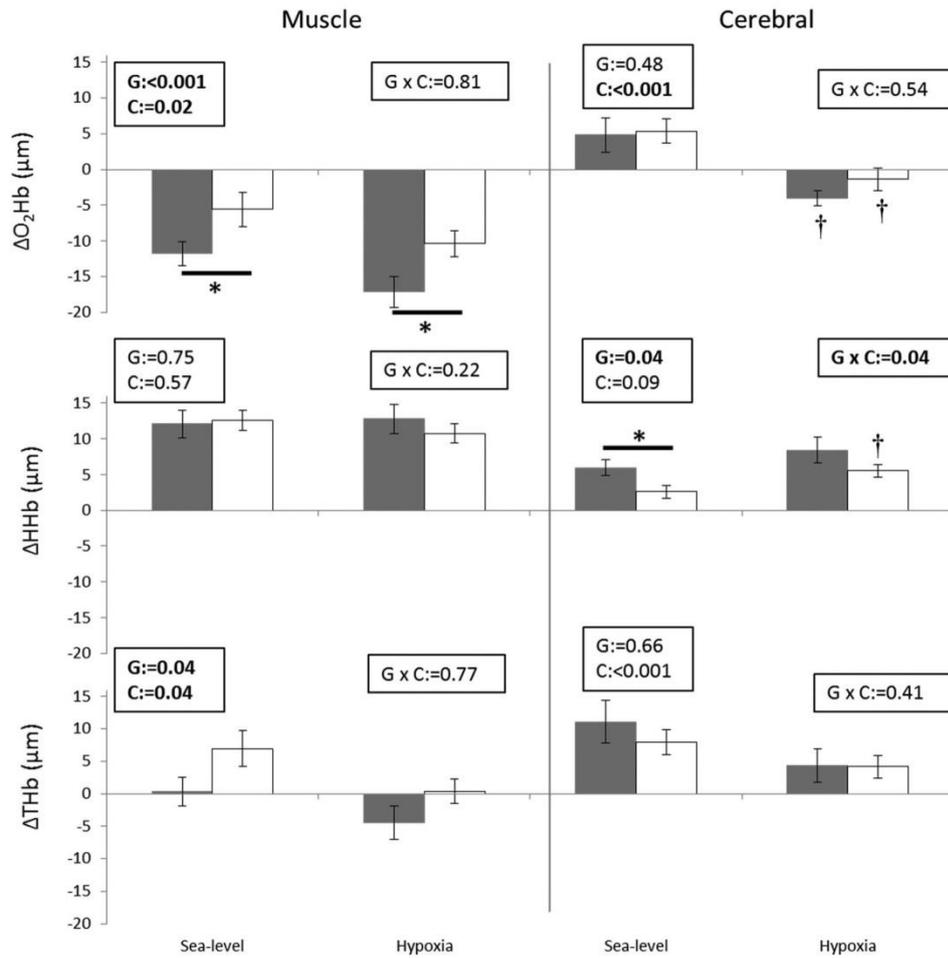


Figure 1. Muscle and cerebral oxygenation at maximal exercise in the EIH group (solid bars) and the NEIH group (open bars) in sea level and in acute moderate hypoxia. ΔO_2Hb : change in oxyhemoglobin, ΔHHb : change in deoxyhemoglobin, ΔTHb : change in total hemoglobin. G: effect of group, C: effect of condition, G x C: effect of the (group x condition) interaction. Post-hoc difference vs. the NEIH group * ($p < 0.05$); post-hoc difference vs. sea level in the corresponding group † ($p < 0.05$).

group than in the NEIH group ($p = 0.030$, $d = 0.36$). There were no significant intergroup differences in COx parameters during maximal exercise (Figure 1). There was a trend towards a lower muscle ΔTHb in the NEIH group ($p = 0.07$, $d = 0.32$) but not in the EIH group in hypoxia compared to sea level. With regard to COx, ΔO_2Hb was smaller under hypoxic condition in both groups. While ΔHHb was higher under hypoxic condition only in the NEIH group ($p = 0.027$, $d = 0.41$). The $\Delta SpO_2(\text{rest-max})SL$ was also negatively correlated with muscle ΔTHb in moderate hypoxia ($r = -0.48$, $p = 0.01$) (Figure 2). As at sea level, this correlation was strengthened by the negative correlation between the $\Delta SpO_2(\text{rest-max})SL$

and muscle ΔO_2Hb under hypoxic condition ($r = -0.41$, $p = 0.04$).

Discussion

Our present results showed that the athletes in the EIH group exhibited higher cerebral deoxygenation in response to exercise at sea level and displayed blunted responses to exercise in acute moderate hypoxia compared to athletes in the NEIH group. The degree of hypoxemia achieved during exercise at sea level influences (i) the cerebral oxygenation response to maximal exercise in sea-level condition,

6 A. Raberin et al.

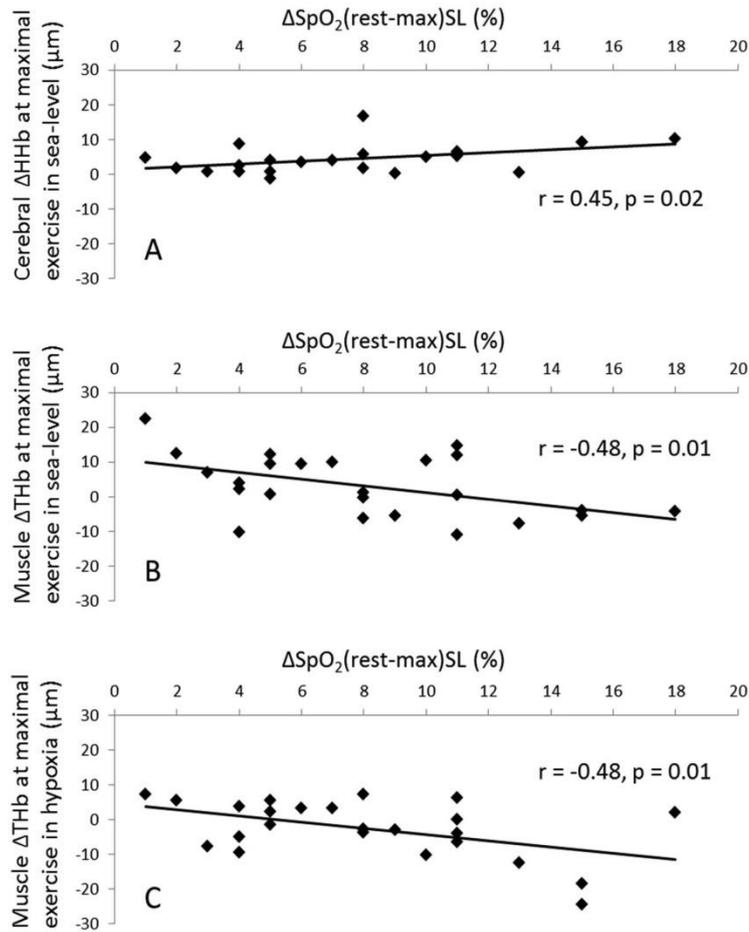


Figure 2. Relationships between the severity of O₂ arterial desaturation measured at sea level ($\Delta\text{SpO}_2(\text{rest-max})\text{SL}$) and: cerebral deoxyhemoglobin (ΔHHb) at sea-level (A), total muscle hemoglobin (ΔTHb) at sea level (B), and ΔTHb in hypoxia (C).

and (ii) the muscle blood volume in both sea-level and acute moderate hypoxia.

Responses to exercise in sea-level condition

Only Legrand et al. (2005) have previously investigated the impact of EIH on MO_x at maximal exercise. They observed that EIH and NEIH athletes achieved the same level of performance in spite of lower levels of MO_x in EIH athletes. Authors therefore hypothesized that muscular O₂ extraction must be more efficient in EIH athletes. In the present study, we observed a greater decrease in muscle $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ during maximal exercise in athletes with EIH. This might have been due to a trend towards a lower regional blood volume and a drop in SpO₂

in these athletes. However, we also found that muscle ΔHHb did not change in either group. Thus, in the absence of an intergroup difference in ΔHHb , we could not consider that a difference in $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ is a marker of better O₂ extraction. Even though ΔHHb was not influenced by EIH, we nevertheless evidenced a number of previously unobserved small but significant correlations between the $\Delta\text{SpO}_2(\text{rest-max})\text{SL}$, MO_x, and muscle blood volume. The negative correlations between $\Delta\text{SpO}_2(\text{rest-max})\text{SL}$ with ΔTHb ($r = -0.48, p = 0.01$) and $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ ($r = -0.45, p = 0.02$) at maximal exercise indicated that the muscle blood volume declined with the $\Delta\text{SpO}_2(\text{rest-max})\text{SL}$. These moderately strong correlations confirmed the trend toward a lower muscle blood volume ($p = 0.08$) at maximal exercise in the EIH group. It is known that

a drop in arterial O₂ pressure stimulates carotid chemoreceptors and increases the muscles' sympathetic activity (Rowell, Johnson, Chase, Comess, & Seals, 1989; Stickland, Morgan, & Dempsey, 2008). In an animal model, the restraint of blood flow by the sympathetic nervous system during exercise was found augmented under hypoxic (Stickland, Smith, Soriano, & Dempsey, 2009) and hypoxemic conditions. Indeed, a surge in the muscles' sympathetic nerve activity was reported following hypoxemia in patients with obstructive sleep apnoea (Leuenberger et al., 1995). Taken as a whole, these findings suggest that EIH can increase vasoconstrictor nerve traffic and thus restrict muscle blood volume. Another possible explanation is that limb blood flow falls during exercise involving respiratory muscle fatigue; (Dempsey, Romer, Rodman, Miller, & Smith, 2006; Harms et al., 1997) this phenomenon is referred to as the respiratory muscle metaboreflex. Hypoxia contributes to an increase in respiratory muscle work (Amann, Pegelow, Jacques, & Dempsey, 2007) and then to greater respiratory muscle fatigue (Verges, Bachasson, & Wuyam, 2010). Even a 5 min test at 85% of maximal work rate in moderate hypoxic condition (FiO₂ = 17.0%, SaO₂ above 85%) induced an greater diaphragm fatigue compared to normoxia (Vogiatzis et al., 2007). Thus, Dempsey's group has suggested that respiratory muscle fatigue leads to peripheral vasoconstriction (Derchak, Sheel, Morgan, & Dempsey, 2002; Sheel et al., 2001; St Croix, Morgan, Wetter, & Dempsey, 2000). Although one can hypothesize that EIH also induces this kind of metaboreflex, this situation has never been specifically investigated. Our measurements of COx showed that prefrontal ΔHHb at VO_{2max} was higher in the EIH group than in the NEIH group. An increase in ΔHHb indicates a mismatch between cerebral oxygen supply and demand. In many cases, elevated cerebral deoxygenation at maximal exercise has been attributed (at least in part) to the following sequence: elevated ventilation, hypocapnia, cerebral vasoconstriction, and a decline in cerebral blood flow (Bhambhani, Malik, & Mookerjee, 2007; Subudhi et al., 2007; Vogiatzis et al., 2011). However, we did not observe an intergroup difference in the cerebral ΔTHb or the VE_{max}. This finding suggests that the greater cerebral ΔHHb observed during high-intensity exercise is probably due to the increase in oxygen demand associated with cerebral activity. This result confirms that cerebral activity has a key role in exercise performance when O₂ saturation decreases (Amann & Calbet, 2008; Nielsen et al., 1999). Taken as a whole, our results seemed indicate a reduction in leg blood volume and evidence a decrease in

cerebral oxygenation during a normoxic maximal effort in athletes with EIH.

Responses to exercise in acute moderate hypoxia

Under hypoxic condition, SpO_{2max} was lower in both the EIH and NEIH groups. However, the EIH group had a lower SpO₂ at rest and a lower SpO_{2max} relative to the NEIH group. Only five studies have compared O₂ saturation in athletes with vs. without EIH during exercise in normoxia and hypoxia (Benoit, Busso, Castells, Geysant, & Denis, 2003; Chapman et al., 1999; Gaston et al., 2016; Gavin et al., 1998; Grataloup, Busso, Castells, Denis, & Benoit, 2007), and there was no consensus on the change in O₂ saturation. Our present results suggest that even at rest, athletes with EIH are more impacted by acute hypoxia. In line with the literature data on EIH and hypoxia, we found that the decline in VO_{2max} was greater in the EIH group than in the NEIH group. In agreement with previous studies (Benoit et al., 2003; Grataloup et al., 2007), the greater decline in VO_{2max} under hypoxic condition in athletes with EIH might be due to a larger decrease in the O₂ supply to the active muscles and a lower HR_{max}. According to the Fick equation, a greater decline in VO_{2max} under hypoxic conditions might also results from less efficient muscle O₂ extraction in athletes with EIH. However, the EIH and NEIH groups differed with regard to a single MOx parameter only: muscle ΔO₂Hb at VO_{2max}. Given that ΔHHb was similar in the two groups of participants, this difference in ΔO₂Hb was probably due to a lower SpO₂ in the EIH group, rather than to better muscle extraction. Otherwise, the COx response to exercise in hypoxia was similar in the EIH and NEIH groups. Thus, the greater drop in VO_{2max} under hypoxic condition in the EIH group might have been due to lower O₂ availability in the muscle – as also suggested by the relationship between the ΔSpO₂(rest-max)SL and muscle ΔTHb and ΔO₂Hb (but not Cox). As at sea level, we found that the ΔSpO₂(rest-max)SL was negatively correlated with ΔTHb ($r = -0.48$, $p = 0.01$) in muscles during hypoxic maximal exercise. Given the moderate strength of this relationship, our results indicate that EIH slightly determines the limb blood volume response during exercise in acute moderate hypoxia. Therefore, we cannot rule out the involvement of muscle blood volume in the greater drop in VO_{2max} observed in EIH.

Surprisingly (in view of the literature data [Subudhi et al., 2007; Van Thienen & Hespel, 2016]), we did not observe any sea level vs. hypoxia differences in muscle ΔHHb during maximal exercise

8 A. Raberin et al.

in either study group. This disparity might be due to differences in the simulated altitude in the literature studies (about 4000 and 5300 m) and the present study (2400 m). We found that muscle Δ THb tended to decrease at VO_{2max} under hypoxic condition in the NEIH group only ($p = 0.07$). The difference in COx was more pronounced in the NEIH group than in the EIH group. Although cerebral ΔO_2Hb at VO_{2max} was lower under hypoxic condition in both groups, hypoxia was associated with a greater cerebral ΔHb in the NEIH group only at the same intensities, and a concomitant decrease in Δ THb was absent. This pattern in athletes without NEIH is supported by the literature data (Subudhi et al., 2007; Vogiatzis et al., 2011). However, the hypoxia vs. normoxia differences observed in athletes with EIH raise several questions. Our present results suggest that EIH is associated with a decrease in the MOx and COx responses at maximal exercise in hypoxia, which is probably responsible (at least in part) for a greater drop in performance in athletes with EIH. Thus, one can hypothesize that the drop in O_2 saturation observed during EIH at sea level involves the same responses as a hypoxic exposure does in athletes not displaying NEIH.

Limitations

This study reported unexpected results but had several limitations. We decided to measure cerebral oxygenation over the prefrontal cortex because it is the easiest area of the brain to access. However, even though the prefrontal cortex is connected to the sensory motor cortices, it is not directly involved in motor control. Furthermore, the data for SpO_2 at maximal exercise were homogenous in the NEIH group but not in the EIH group. Indeed, EIH can range from mild (SpO_2 : 93–95%), moderate (SpO_2 : 88–93%) to severe (SpO_2 : <88%) (Dempsey & Wagner, 1999). In this context, we chose to investigate the link between the ΔSpO_2 (rest-max)SL and the response to exercise. However, the correlations found in the present study were only moderately strong, and did not fully explain the MOx and COx responses to exercise. In order to better understand the impact of the ΔSpO_2 (rest-max)SL on changes in MOx and COx, it would be preferable to assess these responses in larger groups of athletes with mild EIH, moderate EIH, severe EIH, or without EIH.

Conclusion

The present study evidenced two new effects of EIH on the physiological response to maximal exercise.

Firstly, athletes with EIH displayed exacerbated changes in cerebral deoxygenation and a low limb muscle blood volume at sea level; these results were accentuated by the severity of O_2 arterial desaturation. Secondly, athletes in the EIH group showed the same changes in muscle and cerebral oxygenation levels at maximal exercise at sea level and in hypoxia – in contrast to athletes in the NEIH group. Thus, the occurrence of EIH during exercise at sea level is clearly related to specific muscle and cerebral oxygenation responses during exercise in normoxia and in acute moderate hypoxia. Further investigations are needed to understand the mechanisms involved.

Acknowledgments

The authors express their sincere gratitude to Martin Van Den Berg (Cosmed, France) for technical assistance. Special thanks go to Emma Roca for her help with recruiting the study participants.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

ORCID

Antoine Raberin  <http://orcid.org/0000-0001-5032-8301>

Henri Meric  <http://orcid.org/0000-0002-4336-2461>

Patrick Mucci  <http://orcid.org/0000-0001-6703-1600>

Fabienne Durand  <http://orcid.org/0000-0002-6157-4855>

References

- Amann, M., & Calbet, J. A. L. (2008). Convective oxygen transport and fatigue. *Journal of Applied Physiology*, *104*, 861–870. doi:10.1152/jappphysiol.01008.2007
- Amann, M., Pegelow, D. F., Jacques, A. J., & Dempsey, J. A. (2007). Inspiratory muscle work in acute hypoxia influences locomotor muscle fatigue and exercise performance of healthy humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *293*, R2036–R2045. doi:10.1152/ajpregu.00442.2007
- Amann, M., Romer, L. M., Subudhi, A. W., Pegelow, D. F., & Dempsey, J. A. (2007). Severity of arterial hypoxaemia affects the relative contributions of peripheral muscle fatigue to exercise performance in healthy humans. *The Journal of Physiology*, *581*, 389–403. doi:10.1113/jphysiol.2007.129700
- Bakeman, R. (2005). Recommended effect size statistics for repeated measures designs. *Behavior Research Methods*, *37*, 379–384. doi:10.3758/BF03192707
- Benoit, H., Busso, T., Castells, J., Geysant, A., & Denis, C. (2003). Decrease in peak heart rate with acute hypoxia in

- relation to sea level VO₂max. *European Journal of Applied Physiology*, 90, 514–519. doi:10.1007/s00421-003-0899-y
- Bhambhani, Y., Malik, R., & Mookerjee, S. (2007). Cerebral oxygenation declines at exercise intensities above the respiratory compensation threshold. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 156, 196–202. doi:10.1016/j.resp.2006.08.009
- Chapman, R. F., Emery, M., & Stager, J. M. (1999). Degree of arterial desaturation in normoxia influences VO₂max decline in mild hypoxia. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 31, 658–663.
- Cohen, J. (2013). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* [Internet]. Routledge. doi:10.4324/9780203771587
- Constantini, K., Tanner, D. A., Gavin, T. P., Harms, C. A., Stager, J. M., & Chapman, R. F. (2017). Prevalence of exercise-induced arterial hypoxemia in distance runners at sea level. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 49, 948–954. doi:10.1249/MSS.0000000000001193
- Dempsey, J. A., Hanson, P. G., & Henderson, K. S. (1984). Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy human subjects at sea level. *The Journal of Physiology*, 355, 161–175.
- Dempsey, J. A., Romer, L., Rodman, J., Miller, J., & Smith, C. (2006). Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 151, 242–250. doi:10.1016/j.resp.2005.12.015
- Dempsey, J. A., & Wagner, P. D. (1999). Exercise-induced arterial hypoxemia. *Journal of Applied Physiology*, 87, 1997–2006.
- Derchak, P. A., Sheel, A. W., Morgan, B. J., & Dempsey, J. A. (2002). Effects of expiratory muscle work on muscle sympathetic nerve activity. *Journal of Applied Physiology*, 92, 1539–1552. doi:10.1152/jappphysiol.00790.2001
- Durand, F., Mucci, P., & Préfaut, C. (2000). Evidence for an inadequate hyperventilation inducing arterial hypoxemia at submaximal exercise in all highly trained endurance athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 32, 926–932.
- Ellis, P. D. (2010). *The essential guide to effect sizes: Statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Fan, J.-L., & Kayser, B. (2016). Fatigue and exhaustion in hypoxia: The role of cerebral oxygenation. *High Altitude Medicine & Biology*, 17, 72–84. doi:10.1089/ham.2016.0034
- Gaston, A.-F., Durand, F., Roca, E., Doucende, G., Hapkova, I., & Subirats, E. (2016). Exercise-induced hypoxaemia developed at sea-level influences responses to exercise at moderate altitude. *PLOS ONE*, 11, e0161819. doi:10.1371/journal.pone.0161819
- Gavin, T. P., Derchak, P. A., & Stager, J. M. (1998). Ventilation's role in the decline in VO₂max and SaO₂ in acute hypoxic exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 30, 195–199.
- Graloup, O., Busso, T., Castells, J., Denis, C., & Benoit, H. (2007). Evidence of decrease in peak heart rate in acute hypoxia: Effect of exercise-induced arterial hypoxemia. *International Journal of Sports Medicine*, 28, 181–185. doi:10.1055/s-2006-924216
- Harms, C. A., Babcock, M. A., McClaran, S. R., Pegelow, D. F., Nickle, G. A., Nelson, W. B., & Dempsey, J. A. (1997). Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *Journal of Applied Physiology*, 82, 1573–1583. doi:10.1152/jappphysiol.1997.82.5.1573
- Hoffman, M. D., Ong, J. C., & Wang, G. (2010). Historical analysis of participation in 161 km ultramarathons in North America. *The International Journal of the History of Sport*, 27, 1877–1891. doi:10.1080/09523367.2010.494385
- Joslin, J., Hoffman, M. D., Rogers, I., Worthing, R. M., Ladbrook, M., & Mularella, J. (2015). Special considerations in medical screening for participants in remote endurance events. *Sports Medicine*, 45, 1121–1131. doi:10.1007/s40279-015-0342-7
- Legrand, R., Ahmaidi, S., Moalla, W., Chocquet, D., Marles, A., Prieur, F., & Mucci, P. (2005). O₂ arterial desaturation in endurance athletes increases muscle deoxygenation. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 37, 782–788.
- Leuenberger, U., Jacob, E., Sweer, L., Waravdekar, N., Zwillich, C., & Sinoway, L. (1995). Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *Journal of Applied Physiology*, 79, 581–588. doi:10.1152/jappphysiol.1995.79.2.581
- Levine, T. R., & Hullett, C. R. (2002). Eta squared, partial eta squared, and misreporting of effect size in communication research. *Human Communication Research* [Internet]. Retrieved from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-2958.2002.tb00828.x>
- Nielsen, H. B., Boushel, R., Madsen, P., & Secher, N. H. (1999). Cerebral desaturation during exercise reversed by O₂ supplementation. *American Journal of Physiology*, 277, H1045–H1052.
- Perrey, S., & Ferrari, M. (2018). Muscle oximetry in sports science: A systematic review. *Sports Medicine*, 48, 597–616. doi:10.1007/s40279-017-0820-1
- Powers, S. K., Martin, D., & Dodd, S. (1993). Exercise-induced hypoxaemia in elite endurance athletes. Incidence, causes and impact on VO₂max. *Sports Medicine*, 16, 14–22. doi:10.2165/00007256-199316010-00003
- Préfaut, C., Durand, F., Mucci, P., & Caillaud, C. (2000). Exercise-induced arterial hypoxaemia in athletes: A review. *Sports Medicine*, 30, 47–61.
- Rasmussen, P., Nielsen, J., Overgaard, M., Krogh-Madsen, R., Gjedde, A., Secher, N. H., & Petersen, N. C. (2010). Reduced muscle activation during exercise related to brain oxygenation and metabolism in humans. *The Journal of Physiology*, 588, 1985–1995. doi:10.1113/jphysiol.2009.186767
- Rowell, L. B., Johnson, D. G., Chase, P. B., Comess, K. A., & Seals, D. R. (1989). Hypoxemia raises muscle sympathetic activity but not norepinephrine in resting humans. *Journal of Applied Physiology*, 66, 1736–1743. doi:10.1152/jappphysiol.1989.66.4.1736
- Sheel, A. W., Derchak, P. A., Morgan, B. J., Pegelow, D. F., Jacques, A. J., & Dempsey, J. A. (2001). Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. *The Journal of Physiology*, 537, 277–289. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.0277k.x
- St Croix, C. M., Morgan, B. J., Wetter, T. J., & Dempsey, J. A. (2000). Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. *The Journal of Physiology*, 529, 493–504. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.00493.x
- Stickland, M. K., Morgan, B. J., & Dempsey, J. A. (2008). Carotid chemoreceptor modulation of sympathetic vasoconstrictor outflow during exercise in healthy humans. *The Journal of Physiology*, 586, 1743–1754. doi:10.1113/jphysiol.2007.147421
- Stickland, M. K., Smith, C. A., Soriano, B. J., & Dempsey, J. A. (2009). Sympathetic restraint of muscle blood flow during hypoxic exercise. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296, R1538–R1546. doi:10.1152/ajpregu.90918.2008
- Subudhi, A. W., Dimmen, A. C., & Roach, R. C. (2007). Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *Journal of Applied Physiology*, 103, 177–183. doi:10.1152/jappphysiol.01460.2006
- Subudhi, A. W., Lorenz, M. C., Fulco, C. S., & Roach, R. C. (2008). Cerebrovascular responses to incremental exercise during hypobaric hypoxia: Effect of oxygenation on maximal performance. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 294, H164–H171. doi:10.1152/ajpheart.01104.2007
- Van Thienen, R., & Hespel, P. (2016). Enhanced muscular oxygen extraction in athletes exaggerates hypoxemia during exercise in hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 120, 351–361. doi:10.1152/jappphysiol.00210.2015

10 *A. Raberin et al.*

- Verges, S., Bachasson, D., & Wuyam, B. (2010). Effect of acute hypoxia on respiratory muscle fatigue in healthy humans. *Respiratory Research, 11*, 109. doi:10.1186/1465-9921-11-109
- Vogiatis, I., Georgiadou, O., Koskolou, M., Athanasopoulos, D., Kostikas, K., Golemati, S., ... Zakynthinos, S. (2007). Effects of hypoxia on diaphragmatic fatigue in highly trained athletes: Hypoxic exercise and diaphragmatic fatigue. *The Journal of Physiology, 581*, 299–308. doi:10.1113/jphysiol.2006.126136
- Vogiatis, I., Louvaris, Z., Habazetl, H., Athanasopoulos, D., Andrianopoulos, V., Cherouveim, E., ... Zakynthinos, S. (2011). Frontal cerebral cortex blood flow, oxygen delivery and oxygenation during normoxic and hypoxic exercise in athletes. *The Journal of Physiology, 589*, 4027–4039. doi:10.1113/jphysiol.2011.210880
- Wilson, J. R., Mancini, D. M., McCully, K., Ferraro, N., Lanoce, V., & Chance, B. (1989). Noninvasive detection of skeletal muscle underperfusion with near-infrared spectroscopy in patients with heart failure. *Circulation, 80*, 1668–1674.

Conclusions de l'étude 1 :

Les principaux résultats de cette étude montrent des réponses spécifiques au niveau de l'oxygénation cérébrale et musculaire chez les athlètes HIE lors de l'exercice au niveau de la mer ; et des évolutions différentes dans la réponse à l'exercice en hypoxie aiguë par rapport aux athlètes contrôles.

En effet, à l'exercice maximal en normoxie, les athlètes HIE présentent une diminution de l'O₂Hb musculaire. Ce phénomène est dû à deux mécanismes. La SpO₂ plus basse à l'exercice maximal qui caractérise les athlètes HIE et la tendance à avoir un THb musculaire inférieur ($p = 0.084$). En effet, l'O₂Hb est très dépendante des changements de volume sanguin puisque c'est le sang artériel et donc le sang oxygéné qui est le plus impacté. Or, le THb reflète le volume sanguin dans le territoire exploré et sa diminution indique donc une vasoconstriction et une redistribution du sang. Dans notre étude les valeurs de THb plus faibles chez l'athlète HIE se confirment par une corrélation entre la sévérité de la HIE et le THb à l'exercice maximal ($r = -0.48$, $p = 0.01$). Si ce résultat indique que la sévérité de la HIE détermine en partie le volume sanguin musculaire à l'exercice maximal, il reste à nuancer par rapport à la force de la relation qui est faible. Dans leur étude, Legrand et al. (2005) avaient mesuré l'oxygénation musculaire en utilisant le calcul de l'index d'oxygénation tissulaire, qui correspond à la saturation en O₂ dans le tissu étudié. Si cet index renseigne sur l'oxygénation musculaire il ne permet pas de connaître les causes de l'évolution de cette dernière. Ainsi dans notre étude la chute de SpO₂, couplée au fait que les valeurs d'HHb ne soient pas différentes entre les deux groupes, indique que la réduction de l'O₂Hb à l'exercice maximal chez les HIE est le reflet d'une diminution de la SpO₂ et du volume sanguin.

Au niveau cérébral, les résultats montrent une augmentation plus importante de HHb dans le groupe HIE témoignant d'une désoxygénation cérébrale de plus grande ampleur. A l'exercice maximal, la chute de l'oxygénation cérébrale est souvent imputée à l'hypocapnie qu'induit l'hyperventilation (Bhambhani et al. 2007; Subudhi et al. 2007; Vogiatzis et al. 2011). Il serait surprenant de voir des athlètes HIE avec une hypocapnie plus importante puisque l'hypoventilation relative est l'un des mécanismes à l'origine de ce phénomène. En effet, dans notre étude la chute d'HHb ne s'accompagne pas d'une diminution du THb et l'hypothèse d'une vasoconstriction cérébrale induite par l'hypocapnie est donc peu probable. Ce résultat indique tout de même un déséquilibre entre les apports et les demandes en O₂ qui peut s'interpréter comme une élévation de la $\dot{V}O_2$ cérébrale puisque la NIRS mesure principalement le compartiment veineux au niveau du cerveau (Rooks et al. 2010). Ainsi, ce résultat pourrait témoigner d'une augmentation de la commande motrice pour

maintenir l'exercice et retarder l'arrêt de l'effort. Dans ces conditions ce mécanisme permettrait aux athlètes HIE d'atteindre les mêmes niveaux de performance que les non-HIE malgré la chute de SaO_2 inhérente à cette population. Ces résultats sont en accord avec la relation trouvée entre la $\dot{V}\text{O}_2\text{max}$ et l'augmentation d'HHb pour des intensités d'exercice maximales (Rooks et al. 2010).

En accord avec les précédentes études menées sur la HIE en hypoxie aiguë, la chute de $\dot{V}\text{O}_2\text{max}$ est plus importante chez les athlètes HIE par rapport aux athlètes non-HIE (Gavin et al. 1998; Chapman et al. 1999; Grataloup et al. 2007; Gaston et al. 2016). Pour expliquer cette chute, les athlètes HIE avaient une SpO_2 plus faible à l'exercice en hypoxie aiguë. Comme au niveau de la mer, la réduction de SpO_2 se reflète sur l' O_2Hb musculaire. En revanche aucune différence n'est observée au niveau de l'oxygénation cérébrale entre les deux groupes. Les athlètes HIE ne présentent pas de différence entre l'exercice en normoxie et l'exercice en hypoxie au regard de l'oxygénation cérébrale et musculaire. A l'inverse les athlètes du groupe contrôle ont une HHb cérébrale plus élevée et tendent à avoir un THb musculaire plus faible ($p = 0.07$) lors de l'exercice maximal en hypoxie aiguë. Ces réponses observées chez l'athlète contrôle lorsque la SpO_2 diminue, à savoir en altitude, sont très proches de celles observées chez l'athlète HIE en normoxie (c'est à dire une réduction du volume sanguin musculaire et une augmentation de la déoxygénation cérébrale). Ainsi il semblerait que les athlètes HIE présentent déjà des réponses spécifiques à une chute de SpO_2 à l'exercice au niveau de la mer, et ne sont pas capables de mettre en place de nouveaux mécanismes face à la combinaison du stress de l'exercice et du stress hypoxique pour limiter la chute de performance. Ainsi il est possible d'émettre l'hypothèse que la chute de SpO_2 induite par la HIE en plaine, implique les mêmes réponses qu'une chute de SpO_2 induite par l'altitude chez des athlètes contrôles.

Conclusion :

La HIE entraîne une élévation de la déoxygénation cérébrale et une diminution du volume sanguin musculaire à l'exercice maximal en normoxie.

Ces spécificités disparaissent en revanche lors de l'exercice en hypoxie aiguë. Dans cette condition, les athlètes HIE ne modifient pas leurs réponses musculaire et cérébrale par rapport au niveau de la mer. Au contraire, les athlètes contrôles qui ont des différences de comportement musculaire et cérébral entre les deux conditions, maintiennent des niveaux de performance et de $\dot{V}\text{O}_2\text{max}$ plus élevés que les HIE.

Etude 2 : Réponses physiologiques au cours des premiers jours d'acclimatation à l'altitude chez l'athlète présentant une HIE

Antoine Raberin, Patrick Mucci, Jorge Lopez Ayerbe, Elie Nader, Henri Meric, Fabienne Durand
En soumission dans *High Altitude Medicine & Biology*

HIGH ALTITUDE MEDICINE & BIOLOGY

High Altitude Medicine & Biology: <http://mc.manuscriptcentral.com/highaltitudemedicine>

Physiological responses during the first days of altitude acclimatization in athletes exhibiting exercise induced hypoxemia

Journal:	<i>High Altitude Medicine & Biology</i>
Manuscript ID	HAM-2019-0093
Manuscript Type:	Regular Scientific Article
Date Submitted by the Author:	16-Aug-2019
Complete List of Authors:	Raberin, Antoine; Université de Perpignan Faculté de Sciences Exactes et Expérimentales, Mucci, Patrick; Lille 2 University of Health and Law Lopez Ayerbe, Jorge; Hospital Germans Trias i Pujol Nader, Elie; Université Claude Bernard Lyon 1 Meric, Henri; Perpignan University Durand, Fabienne; Université de Perpignan
Keyword:	hypobaric hypoxia, Arterial oxygen saturation, Acclimatization, Maximal exercise
Manuscript Keywords (Search Terms):	hypoxia, tissue oxygenation, hemoglobin saturation, acclimatization, aerobic performance

SCHOLARONE™
Manuscripts

Présentation de l'étude 2 :

L'étude 1 nous a donc montré que les athlètes HIE présentaient des réponses différentes à l'exercice par rapport aux athlètes non-HIE lors d'une exposition aiguë à l'altitude. Mais que se passe-t-il si l'exposition continue et que les phénomènes d'acclimatation commencent à être d'avantage présents ?

Avec le nombre croissant d'épreuves sportives se déroulant en altitude, l'exposition prolongée à l'altitude modérée afin de préparer ce type de compétition est devenue monnaie courante chez les athlètes d'endurance. Les stages en altitude représentent des méthodes prisées par les athlètes et leurs entraîneurs. La question des adaptations lors de l'exposition en hypoxie chronique s'est donc posée. Si dans notre précédente étude, la HIE était maintenue en hypoxie aiguë, son devenir au cours d'une exposition prolongée reste incertain. En effet, les adaptations à l'exposition prolongée en altitude pourraient avoir une incidence sur la chute de la SpO_2 à l'effort. Une étude a d'ailleurs rapporté une réduction de la chute de SpO_2 à l'exercice maximal après une période de 10 jours de conditionnement hypoxique (7 min à 80% de SaO_2 puis 3 min en normoxie pendant 90 min.jour⁻¹) (Marshall et al. 2008). De façon intéressante, la réduction de la chute de SpO_2 s'accompagnait d'une augmentation du volume sanguin musculaire, soutenant ainsi les résultats de notre étude 1 et le fait que la chute de SaO_2 chez l'athlète HIE limite l'effort par une diminution du volume sanguin musculaire.

Par ailleurs, l'hypoventilation relative est l'une des causes de la HIE. L'un des mécanismes impliqués dans cette hypoventilation pourrait être une diminution de la sensibilité des chémorécepteurs périphériques et centraux. Dans cette situation, les athlètes HIE auraient une réponse ventilatoire à l'hypoxie et au CO_2 inférieure aux athlètes contrôles (Miyachi and Tabata 1992; Harms and Stager 1995). Il se pourrait donc que les premiers jours d'acclimatation en altitude induisent des adaptations différées et différentes en fonction de la présence ou non de la HIE chez un athlète.

Nous avons souhaité dans cette étude, répondre à la double question : i) du devenir de la HIE lorsque l'exposition en altitude se prolonge et, ii) des adaptations mises en place durant les premiers jours d'exposition correspondant à la période d'acclimatation ventilatoire. Il a précédemment été montré qu'une période de 4 jours était nécessaire pour une acclimatation ventilatoire à 2 800 m (Rahn and Otis 1949). Nous avons donc mis en place un protocole se déroulant durant 6 jours et 5 nuits en altitude modérée réelle (2 400 m). Les participants à cette étude avaient au préalable été testés au niveau de la mer pour déterminer la présence de la HIE et les niveaux de base des paramètres physiologiques explorés à l'effort. Puis, ils ont effectué deux exercices maximaux incrémentaux après

un et cinq jours d'exposition en altitude modérée (Figure 30). Afin de pouvoir affiner la compréhension des mécanismes impliqués dans la chute de $\dot{V}O_2\text{max}$ en altitude chez l'athlète HIE, la mesure du $\dot{Q}c$ était indispensable. C'est pour cette raison que les tests d'effort se sont déroulés sur ergocycle.

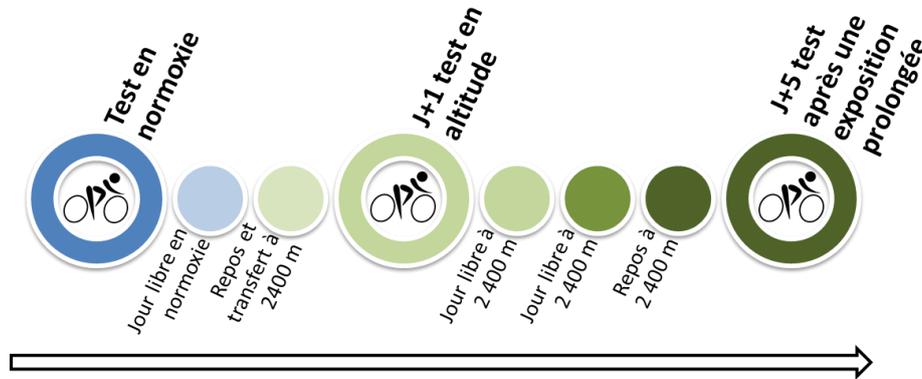


Figure 30 : Protocole réalisé dans le cadre des études correspondant à l'axe de recherche 2. Les mesures ont d'abord été réalisées au repos et durant un exercice maximal au niveau de la mer (Barcelone, Espagne). Puis, les athlètes ont été transférés à 2 400 m d'altitude (Pas de la Casa, Andorre). Le lendemain la même batterie de tests qu'en normoxie a été effectuée. Durant les 2 jours suivants, les participants étaient libres mais devaient suivre des recommandations strictes quant à leurs activités physiques. Enfin, 5 jours après l'arrivée en altitude, une nouvelle session de tests était réalisée. La veille des jours de tests, les athlètes devaient rester au repos.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Physiological responses during the first days of altitude acclimatization in athletes exhibiting exercise induced hypoxemia

Antoine Raberin¹, Patrick Mucci², Jorge Lopez Ayerbe³, Elie Nader^{4,5}, Henri Meric¹, Fabienne Durand¹

¹ LEPSA, EA 4604, Université de Perpignan Via Domitia, Font Romeu, France

² Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, EA 7369 - URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France

³ Hospital German Trias i Pujol, Badalona, Spain

⁴ Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité (LIBM) EA7424, Team « Vascular Biology and Red Blood Cell », Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, France

⁵ Laboratoire d'Excellence du Globule Rouge (Labex GR-Ex), PRES Sorbonne, Paris, France

Corresponding author:

Antoine Raberin, 7 avenue Pierre de Coubertin, 66120 Font Romeu, France, Phone : +33682173800, Email : antoine.raberin@gmail.com

Running short title: Exercise induced hypoxemia in altitude

Key words: hypoxia, tissue oxygenation, hemoglobin saturation, acclimatization, aerobic performance

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Authorship Confirmation

The original conception of the work was conducted by AR and FD. Experiments were performed by AR, FD, EN, PM and JLA. Statistical analysis was performed by HM and AR. Data were analyzed and interpreted by AR, FD, and PM. The manuscript was drafted by AR and FD. All authors read and approved the final manuscript.

Author Disclosure Statements

The authors declare that they have no conflict of interest. The results of the present study are presented clearly, honestly, and without fabrication, falsification, or inappropriate data manipulation.

For Review ONLY/Not for Distribution

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract

This research evaluated the influence of exercise-induced hypoxemia (EIH) exhibited by elite athletes on responses to maximal exercise during the five first days of moderate altitude exposure.

EIH was characterized by a drop in hemoglobin saturation of at least 4% for at least three consecutive minutes during maximal exercise at sea level (SL). In order to assess maximal oxygen uptake (VO_{2max}), seventeen athletes performed maximal incremental tests at SL, 20 hours after their arrival at 2,400 meters of altitude (H1) and five days later (H2). Heart rate (HR), stroke volume (SV), cardiac output (Qc), hemoglobin O_2 saturation (SpO_2), oxygenation of the vastus lateralis muscle and the left prefrontal cortex of the brain were continuously monitored during the test.

At SL, nine athletes exhibited EIH. In both groups SpO_{2max} and VO_{2max} were reduced at H1 or H2 compared to SL ($p < 0.001$). In all altitude conditions EIH group had lower SpO_2 ($p = 0.02$) than SL at maximal exercise whereas there was no differences in VO_{2max} . At H1 and H2 cerebral oxygenation was decreased in both groups compared to SL, but this decrease was higher in EIH athletes ($p = 0.02$). At H2, EIH athletes exhibited higher HR_{max} and Qc_{max} ($p < 0.05$) and they also tended to have a greater SV_{max} ($p = 0.08$) than control athletes.

EIH measured at sea level persisted during the first five days of exposure to real moderate altitude. This phenomenon induced higher Qc_{max} and cerebral adaptations to altitude at maximal exercise in order to maintain similar levels of performance compared to non-EIH athletes.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Introduction

Research has clearly established that some endurance trained athletes exhibit a drop in arterial oxyhemoglobin saturation during exercise at sea-level (Dempsey and Wagner, 1999; Dempsey et al., 1984; Legrand et al., 2005; Prefaut et al., 2000), in what is referred to as “exercise-induced hypoxemia (EIH)” phenomenon. The prevalence of this phenomenon could reach 70% of the population of endurance trained athletes (Constantini et al., 2017). Beyond the physiopathological hypotheses of the EIH, which is well discussed in the literature (Dempsey and Wagner, 1999; Durand et al., 2000; Prefaut et al., 2000), it is the knowledge of its consequences on adaptations to exercise which is of importance.

Since many trained endurance athletes susceptible to develop EIH performed in moderate altitude in the contexts of training camp and/or competition, the necessity to focus on the EIH impact on exercise responses in this specific environment is highlighted. The few studies that have investigated the effect of EIH on maximal oxygen uptake (VO_{2max}) in acute exposure altitude comparing EIH and non-EIH athletes, showed controversial results (Gaston et al., 2016; Grataloup et al., 2007). In acute simulated altitude ($FiO_2=15.1\%$), Grataloup et al. (2007) showed that EIH athletes and non-EIH athletes do not have the same responses to exercise, i.e. a lower hemoglobin O_2 saturation (SpO_2) and a lower VO_{2max} in EIH group than in the non-EIH group at maximal exercise. In contrast, at a real altitude of 2150 m, Gaston et al. (2016) reported a lower VO_{2max} but the same altitude-induced fall of SpO_2 in EIH athletes compared to those without EIH (nEIH) (Gaston et al., 2016).

Yet a prolonged exposure to altitude involves many physiological adaptations which help maintain homeostasis (Bärtsch and Saltin, 2008). Ventilatory adaptation is well known to be the first acclimatization step to altitude changes (Schoene, 1997). Indeed research has

4

Raberin et al.

Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

1
2
3 shown that altitude induced hyperventilation leads to an alkalosis which must be
4
5 compensated. More specifically, Dempsey et al. (Dempsey et al., 1972) showed that
6
7 ventilatory adaptation was achieved after 4 days moderate altitude. As EIH phenomenon is
8
9 in part due to inadequate hyperventilation during exercise at sea-level (Durand et al., 2000),
10
11 we could hypothesize that EIH and the ventilatory acclimatization interact together during
12
13 the first days of altitude exposure. In addition, research looking at cardiac level has
14
15 demonstrated that maximal heart rate and maximal stroke volume decrease with altitude
16
17 exposure, leading to a decrease in maximal cardiac output compared to acute exposure
18
19 (Alexander and Grover, 1983; Cornolo et al., 2004). Moreover it has been previously shown
20
21 that EIH athletes present a greater decrease in maximal heart rate under acute hypoxia
22
23 compared to nEIH athletes (Gaston et al., 2016; Grataloup et al., 2007). These results suggest
24
25 a potential influence of EIH on the acclimatization process of cardiovascular system.
26
27 Regarding muscle level, some authors found no differences in muscle oxygenation between
28
29 sea-level, acute and chronic hypoxia during maximal exercise in athletes (Subudhi et al.,
30
31 2008). However, others have found an increased muscle oxygenation during exercise when
32
33 acute and chronic hypoxia were compared (Ainslie et al., 2008; Kounalakis et al., 2013).
34
35 There is no data available on muscle response to acute or chronic hypoxia in EIH compared
36
37 to nEIH athletes. Furthermore, in regard to cerebral oxygenation, the literature reports
38
39 cerebral oxygenation decrease compared to normoxia during maximal exercise after
40
41 prolonged exposure to hypoxia of 5 or 12 days at respectively 2000 m and 1560 m (Ainslie et
42
43 al., 2008; Subudhi et al., 2008). Nevertheless, another study showed no differences in
44
45 cerebral oxygenation response to exercise after 10 days at simulated altitude of 3400 m
46
47 (Kounalakis et al., 2013). In addition, despite the fact that physiological responses to exercise
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 during prolonged exposure have been studied, the EIH effect on altitude acclimatization has
4
5 not been documented.
6
7

8
9 In summary, EIH phenomenon induces specific responses to exercise during an acute
10 exposure at moderate altitude, and it is in this context that it is necessary to examine the
11 issue of specific behaviors of EIH athletes during prolonged exposure to moderate altitude.
12
13 This research hypothesized that EIH phenomenon would induce specific physiological
14 responses during the early stage of acclimatization. In order to answer this question with
15 regard to integrative physiology, we explored central and peripheries adaptation to real
16 exposure to moderate altitude, as well as cardio-respiratory, muscle and cerebral
17 oxygenation responses to exercise from arrival in 2400 meters to five days of exposure in EIH
18 athletes compared to nEIH athletes.
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

32 **Material and methods**

33 *Subjects*

34
35
36
37
38 The seventeen volunteer male competitive cyclists or triathletes included in this study were
39 between the ages of 20 to 40 years old, trained at least 8 hours per week in the previous 5
40 years, with no respiratory or cardiovascular diseases or tobacco use. They resided at sea
41 level, with no stays above 500 m in the previous 3 month before the protocol introduction.
42
43 All participants signed a written consent form which detailed study objectives, procedures
44 and potential risks. Approval for this study was obtained from local ethics committees
45 conforming to the Declaration of Helsinki (German Trias I Pujol Hospital, Badalona, Spain for
46 sea-level condition and Health Ministry of Andorra for altitude condition).
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57

58 *Protocol*

59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

1
2
3 The study design consisted to perform one maximal incremental test on cycloergometer at
4
5 three different times: at sea level (SL) (Barcelona, Spain, 10m); in moderate altitude (Pas de
6
7 la Casa; Andorra; 2,400 m) after one night of exposure (H1); and after five days and nights of
8
9 exposure to the same altitude (H2). Exercise tests were performed at the same time of the
10
11 day to limit the effect of circadian rhythm. Due to their competition level, participants had to
12
13 maintain a minimum training during the exposure. However, to avoid interaction with
14
15 incremental tests, all participants trained each day between H1 and H2 following strict
16
17 recommendations: time training bout under 2h for cycling and under 1h for running with a
18
19 heart rate (HR) under 70% of maximal HR recorded in H1. Athletes were not allowed to have
20
21 any intense activity 24 hours before the test sessions.
22
23
24
25
26
27

28 *Maximal exercise test and gas exchange measurements*

29
30

31
32 After a rest period of 5 minutes, the exercise on the cyclometer (Racer 9, Kettler, Werl,
33
34 Deutschland) started with a warm-up of 3 min at 60 Watts (W), followed by a power
35
36 increase of 30 W every minute until exhaustion. The test was considered to be maximal if at
37
38 least three of the following four criteria were met: a change in $\dot{V}O_2$ of < 100 ml with
39
40 increasing workload; a heart rate within 10% of the age-predicted maximal value [$210 - (0.65$
41
42 $\times \text{age}) \pm 10\%$] (Nes et al., 2013), a respiratory exchange ratio above 1.1, and inability to
43
44 maintain the imposed pedaling frequency (70 rpm) despite maximum effort and verbal
45
46 encouragement. To measure gas exchange parameters ($\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$), minute
47
48 ventilation (VE), breathing frequency (Bf), and tidal volume (VT), we used a breath-by-breath
49
50 metabolic analyzer (Quark CPET, Cosmed, Rome, Italy). The analyzer was calibrated
51
52 according to the manufacturer's instructions by an ambient air calibration and using a 3 L
53
54 syringe and a gas of known O_2 and CO_2 concentrations (16% and 5%, respectively).
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Determination of EIH

The occurrence (or not) of EIH was determined during the SL test. To assess occurrence of EIH, peripheral capillary oxygen saturation (SpO₂) has been continuously measured at rest and during tests with a pulse oximeter probe (Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, USA) placed on the ear lobe. The PalmSAT® technology used in the Nonin Medical pulse oximeter yields a measurement accuracy of ± 2.1% relative to the gold standard (CO-oximetry analysis of arterial blood samples). This evaluation technique was used in mostly of recent studies focused on EIH (Constantini et al., 2017; Gaston et al., 2016; Legrand et al., 2005) due to its non-invasive character and its validity (Martin et al., 1992). Participants' ears were pre-warmed by a vasodilating capsaicin cream (Finalgon, Fher, Spain) in order to avoid poor tissue perfusion and then cleaned with alcohol. To maintain permanent contact during exercise, the probe was held in place with adhesive tape. Exercise-induced hypoxemia was defined as a fall in SpO₂ of at least 4% between rest and maximal exercise for at least three consecutive minutes during the sea level test (Prefaut et al., 2000).

Measurements of cardiac parameters

The HR was continuously monitored with a chest belt connected to the metabolic analyzer (Garmin, Olathe, KS, USA). Echocardiography measurements were performed with a portable system (Vivid-I, General electric, Boston, MA, USA) at rest in laying position, and sat on the cycloergometer during the incremental exercise test. All echocardiography measurements were taken by the same experimented cardiologist. Stroke volume (SV) was calculated with the following equation $SV = 3.14 \times (LVOT \text{ diameter}/2)^2 \times TVI$ where LVOT is the left ventricular outflow tract cross sectional area measured at rest and TVI the pulsed

1
2
3 Doppler time-velocity integral measurements (Christie et al., 1987). Cardiac output (Qc) was
4
5 the product of SV and HR.
6
7

8 9 *Muscle and cerebral oxygenation*

10
11
12 Oxygenation of the right *vastus lateralis* (MOx) and the prefrontal cortex (COx), were
13
14 determined by NIRS systems (respectively Portamon and Portalite, Artinis Medical Systems
15
16 BV, Elst, The Netherlands). The reliability of NIRS has been already described and validated
17
18 by the literature (Belardinelli et al., 1995; Perrey and Ferrari, 2018; Subudhi et al., 2007). The
19
20 NIRS devices' three pairs of light-emitting diodes (emission wavelengths: 760 and 850 nm)
21
22 enable the measurement of changes in oxygenated hemoglobin/myoglobin (O₂Hb/Mb) and
23
24 deoxygenated hemoglobin/myoglobin (HHb-Mb) (Wilson et al., 1989). The sum of these
25
26 wavelengths gives the change in total hemoglobin (THb-Mb), which represents the variation
27
28 in local blood volume. A differential pathlength factor (DPF) of 4 for muscle device, and a
29
30 DPF calculated using following formula: $DPF = 4.99 \times 0.067 + (age^{0.814})$ for cerebral device,
31
32 were used for all tests (Duncan et al., 1995). The Portamon's optode was placed on the right
33
34 belly of the *vastus lateralis*, midway between the greater trochanter and the lateral
35
36 epicondyle of the femur. A surgical marker allowed accurate repositioning of the optode for
37
38 the second and third trials. Skinfold thickness was measured in the sagittal plane at the
39
40 probe site. The Portalite's optode was attached to the skin over the left prefrontal cortex. In
41
42 order to protect the probes from sweat, plastic wrap was used during the tests. NIRS probes
43
44 movement and interferences due to ambient were prevented with the use of surgical tape
45
46 and elastic bandage. The values of O₂Hb, HHb and THb were expressed as a change from
47
48 baseline corresponding to 3 min averaged data before the test.
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58

59 *Statistical analysis* 60

1
2
3 Data was reported as the mean \pm standard error (SE). All statistical analyses were performed
4
5 using SigmaStat software (Ver 3.5). Two or three way analyses of variance were performed
6
7 to test differences between groups, conditions (SL, H1 and H2) and exercise with a threshold
8
9 for statistical significance set to $p < 0.05$. Pairwise comparisons were performed using a t-test
10
11 or (for non-normally distributed data, according to the Shapiro test) Wilcoxon's signed rank
12
13 test. Relationships were quantified by calculation of Spearman's correlation coefficient.
14
15
16
17

18 19 20 **Results**

21 22 *Anthropometrics, training and resting values*

23
24
25 Nine athletes exhibited EIH during the incremental maximal test performed at SL, in
26
27 accordance with our method. Using the Dempsey and Wagner classification (Dempsey and
28
29 Wagner, 1999), four of the EIH subjects showed mild hypoxemia ($95\% > SpO_2 > 93\%$) and five
30
31 others exhibited moderate hypoxemia ($93\% > SpO_2 > 88\%$). The eight others athletes did not
32
33 exhibit EIH and composed the nEIH group. Anthropometrics and training data are presented
34
35 in Table 1 for both groups. Of note is the fact that the EIH group was younger than nEIH
36
37 group ($p < 0.05$). No between group differences were observed regarding the others
38
39 parameters.
40
41
42
43
44

45
46 Resting values are presented in Table 2. At SL condition no between group differences were
47
48 observed. A relationship between SpO_2 drop during exercise and HR at rest was found
49
50 ($r=0.52$; $p=0.034$) (Figure 1a). In both groups, in altitude (H1 and H2) VE increased ($p < 0.001$)
51
52 whereas SpO_2 decreased ($p < 0.001$) regarding SL. HR increased at H1 compared to SL in EIH
53
54 group and at H2 in nEIH group. The only difference found between H2 and H1 was a
55
56 decrease in SV only in n-EIH. At H1, SpO_2 was lower and HR was higher in EIH than in nEIH. At
57
58
59
60

1
2
3 H2, EIH exhibited lower SpO₂ and higher SV and Qc than nEIH. SV was related to SpO₂ drop
4
5 during exercise (r=0.48; p=0.049) (Figure 1b).
6
7

8
9 *Cardiorespiratory data at maximal exercise*

10
11
12 In both groups SpO₂ at maximal exercise (SpO_{2max}) and VO_{2max} were reduced at H1 or H2
13
14 compared to SL. HR_{max} decreased and VE_{max} increased only in EIH group. NEIH group showed
15
16 a decreased in Qc_{max} at H2 compared to SL. There is no significant change between H1 and
17
18 H2. At SL condition, EIH athletes exhibited lower SpO_{2max} and higher HR than nEIH group
19
20 (Table 2). At H1, SpO_{2max} was lower and HR_{max} was higher in EIH than in nEIH. At H2, EIH
21
22 exhibited lower SpO_{2max} but higher HR_{max} and Qc_{max} and they also tended to have a greater
23
24 SV_{max} (p=0.08) than nEIH.
25
26
27
28
29

30 *Muscle and cerebral oxygenation at maximal exercise (Figure 2)*

31
32
33 At maximal exercise, no significant differences occurred at any times for muscle Δ[HHb] and
34
35 Δ[THb] between EIH and nEIH at SL, H1 or H2. Muscle Δ[O₂Hb] was lower in EIH than in nEIH
36
37 only at H2.
38
39

40
41 Regarding cerebral oxygenation, there were no differences between group at SL. However
42
43 SpO₂ drop during exercise at SL was correlated to both, Δ[HHb] (r=0.49; p=0.044) and Δ[THb]
44
45 (r=0.54, p=0.024). At H1, Δ[O₂Hb] decreased only in EIH subjects compared to SL. Δ[HHb]
46
47 was increased in both groups compared to SL, this increase was higher in EIH group. Similar
48
49 change in Δ[HHb] was observed at H2. There was no change found in Δ[THb].
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Discussion

The present study was the first to focus on EIH evolution and its impact on altitude adaptations at rest and during exercise during the first days of exposure.

EIH persistence

Only few studies have previously taken into account the possible interaction between EIH and altitude when athlete performed in simulated hypoxic conditions (Chapman et al. 1999; Benoit et al. 2003; Grataloup et al. 2007) and only one was really focused on EIH phenomenon in real altitude (Gaston et al., 2016). None of the previous studies have evaluated EIH persistence with prolonged exposure to altitude. Given the different level of real or simulated altitude used in these studies, no consensus was found regarding a higher drop in SpO₂ within EIH athletes during exercise in acute hypoxia. Our results showed a greater decrease of SpO_{2max} in EIH than nEIH after 24h of exposure to moderate altitude. These findings suggest that altitude exposure potentiate the fall of SpO₂ in EIH group while the decrease in SpO_{2max} in nEIH group could only be due to altitude exposure. After five days of exposure, the decrease of SpO_{2max} in EIH was still greater compared to nEIH. As it has already been suggested, environmental hypoxia may potentiate EIH etiologic mechanisms (Chapman et al., 1999) such as relative hypoventilation, diffusion limitation and/or inadequate ratio of ventilation to perfusion (VA/Q) leading to an emphasize drop in SpO₂ under both H1 and H2. This difference in SpO_{2max} persists after five days of exposure in altitude, indicating that EIH might not be blunted during the first days of acclimatization.

Responses at rest

At rest, after 24h of exposure to moderate altitude, EIH athletes have lower SpO₂ than nEIH but likely present specific adaptation in order to maintain adequate O₂ supply. Indeed,

12

Raberin et al.

Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

1
2
3 resting cardiovascular results seem to indicate that EIH compensate the drop in SpO_2 by an
4
5 increased Q_c (resulting to a maintain of SV) under H2 but not under H1, even if in the latter
6
7 condition, resting HR was higher in EIH group. Thus, EIH implies different cardiac adaptation
8
9 with a constant resting SV whereas the decrease in SV occurring throughout the exposure to
10
11 altitude in control athletes (nEIH) is well described (Alexander and Grover, 1983; Cornolo et
12
13 al., 2004). Figure 1 shows that these two specific cardiovascular responses occurring at rest
14
15 in EIH (higher HR in H1 and higher SV in H2) were driven by the severity of EIH measured in
16
17 SL. These results highlight the fact that EIH impacts hypoxic adaptation even at rest with a
18
19 potential dose-response effect. Altitude exposition also leads to an increase in VE in order to
20
21 maintain an adequate O_2 metabolic level (Schoene, 1997). The higher Q_c together with the
22
23 increase in VE compared to SL in EIH group at H2 could be imply in the maintain of the VA/Q
24
25 which explain the slightly lower SpO_2 in EIH compared to control athletes despite no
26
27 differences in VE. However, if no between groups difference were found regarding VE at rest
28
29 in altitude, it could be due to the high individual variability in hypoxic ventilatory response
30
31 (Zhang and Robbins, 2000).
32
33
34
35
36
37
38
39

40 *Responses to maximal exercise*

41
42
43 In the present study, no between group differences were found regarding MOx or COx
44
45 during exercise in SL despite the same VO_{2max} associated with a lower SpO_2 in the EIH group.
46
47 Only Legrand et al. (2005) previously studies MOx in EIH and showed that in SL the decrease
48
49 in SpO_2 imply a diminution in MOx . Knowing that EIH is classified according to its severity
50
51 (Dempsey and Wagner, 1999), this difference in MOx could be explained by the lower level
52
53 of desaturation. Consistent with this explanation, the Legrand et al. (2005) study subjects
54
55 showed at least moderate hypoxemia when in comparison our study had four subjects
56
57
58
59
60

1
2
3 showing mild hypoxemia. However, our study showed that the COx responses to exercise
4
5 seem to be partly driven by the drop in arterial saturation since mild but significant negative
6
7 correlations between EIH severity with ΔHHb and with ΔTHb was found. Thus greater EIH
8
9 severity could lead to specific responses to exercise.
10
11

12
13 Under acute hypoxia, the literature reports that EIH athletes exhibit a larger drop and have
14
15 lower $\text{VO}_{2\text{max}}$ compared to nEIH athletes (Chapman et al., 1999; Gaston et al., 2016;
16
17 Grataloup et al., 2007). This, however, was not the case in the present study. Nevertheless,
18
19 environmental conditions may explain the difference between our study and literature, since
20
21 the first testing session was performed after 24h hours of exposure to hypoxia, i.e. hypobaric
22
23 short term hypoxia, and not in acute normobaric hypoxia. This result suggests that EIH
24
25 athletes' $\text{VO}_{2\text{max}}$ were not more impacted by altitude compared to nEIH after one day of
26
27 exposure. In the present study, the EIH group exhibited higher HR_{max} likely due to its lower
28
29 mean age (Londeree and Moeschberger, 1982). However, it cannot be hypothesized that
30
31 higher HR could in part compensate the larger drop in arterial saturation with greater O_2
32
33 delivery, especially to active muscle, because no significant differences were found regarding
34
35 Qc_{max} , ΔTHb , or $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$. If muscle oxygenation was not impact by EIH in H1, COx was
36
37 different between both groups. EIH exhibited higher level of deoxyhemoglobin but similar
38
39 levels of total hemoglobin and oxyhemoglobin. Cerebral deoxygenation during exercise has
40
41 been attributed to a vasoconstriction induced by hypocapnia and thus to a decline in
42
43 cerebral blood flow (Bhambhani et al., 2007; Subudhi et al., 2007; Vogiatzis et al., 2011),
44
45 thus one can hypothesize that EIH athletes had lower cerebral blood flow at H1. However,
46
47 we found no evidence of this mechanism since Qc and ΔTHb levels remained similar. This
48
49 indicates a mismatch between metabolic oxygen demand and supply which could be due to
50
51 a greater cerebral activity in EIH athletes. COx is known to play a key role in performance in
52
53
54
55
56
57
58
59
60

14

Raberin et al.

Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

particular during exercise under hypoxia and could counterbalance the drop in SpO_2 , by retarding the decision of cessation of exercise (Amann and Calbet, 2008; Nielsen et al., 1999; Noakes et al., 2001). However, these results must be interpreted with caution since EIH athletes, but not nEIH, also exhibited a drop in cerebral ΔO_2Hb under H1 compared to sea level, probably due to their greater decrease in SpO_2 . Even if nEIH athletes also showed an elevation in cerebral deoxyhemoglobin during exercise in H1, it was less important than EIH athletes. This result indicates that EIH exacerbated responses during exercise after one day of exposure to moderate altitude.

Finally, under H2, VO_{2max} rates were still lower than in SL for the both groups after five days of exposure according to the literature (Bender et al., 1988; Kounalakis et al., 2013; Lundby et al., 2004; Saltin, 1996). MOx was not different compared to SL or H1 but we observed a greater decrease in muscle ΔO_2Hb at maximal exercise in the EIH than in the nEIH group. This difference was likely due to the more important drop in SpO_2 in EIH group because muscle ΔHHb and VO_{2max} were similar between the two groups. Regarding COx , both group showed, as in H1, a deoxyhemoglobin more important at maximal exercise after five days of exposure compared to sea level. However, the EIH group had a restored cerebral ΔO_2Hb and higher cerebral ΔHHb levels compared to SL, and tended to have higher ΔTHb ($p=0,081$) than nHIE group. These results seem to indicate a specific adaptation to hypoxia in EIH athletes with a tendency toward a greater increase in cerebral perfusion. Thus, as in H1, this pattern may have reflected a mismatch between demand and O_2 supply, indicating a greater cerebral activity in the EIH group. EIH athletes were able to maintain a Q_{Cmax} similar to SL level whereas no-EIH exhibited a drop with chronic exposure as was describe in others studies (Alexander and Grover, 1983; Saltin et al., 1968). This higher Q_{Cmax} could increase tissue perfusion in EIH athletes and may in part compensate the difference in SpO_{2max} to reach the

15

Raberin et al.

Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

1
2
3 same level of VO_{2max} than nEIH group. The potential higher local blood flow was likely due to
4
5
6 higher blood velocity rather than blood volume at muscle level since no difference was
7
8 found between EIH and nEIH in ΔTHb .
9

10
11 Knowing that EIH was present in about 70% of aerobic trained athletes and this
12
13 phenomenon could be present in some anaerobic trained athletes (Selcen and Metin, 2018),
14
15 further investigations are needed to record the frequency and severity of desaturation
16
17 during trainings and competitions. These findings strongly support that cerebral oxygenation
18
19 may play a key role in EIH athlete performance (Nielsen et al., 1999). It was previously
20
21 reported that the occurrence of EIH should be taken into account for endurance training
22
23 and/or performing in acute hypoxic condition (Gaston et al., 2016). The present study points
24
25 out specific cardiac and cerebral adaptation to exercise during the first days of
26
27 acclimatization for EIH athletes. One can hypothesized that these specific adaptations could
28
29 play a role in the individual response to hypoxic training. Indeed, it is interesting to note that
30
31 the literature reports that there are responders and nonresponders athletes to altitude
32
33 training (e.g. (Chapman, 2013; Levine and Stray-Gundersen, 2005) and it could be in part due
34
35 to the occurrence or not of EIH.
36
37
38
39
40
41
42

43 *Conclusion*

44
45
46
47 This study highlights new elements on EIH and its interaction with altitude. Firstly, EIH
48
49 persists during throughout the exposure to moderate altitude, i.e five days at 2,400 meters
50
51 without changes in severity after five days; secondly, EIH impact cardiovascular and cerebral
52
53 oxygenation responses during the first days of acclimatization to moderate altitude, at rest
54
55 and maximal exercise. These adaptations seemed to lead to a higher O_2 supply and probably
56
57 higher cerebral activity in order to maintain similar levels of performance compared to nEIH
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

despite lower arterial saturation. Taken as a whole, EIH persistence and its close relationship with specific adaptations to exercise and hypoxia may interact with the response to altitude training. Further studies are needed to identify the response in altitude training of athletes exhibiting EIH at sea level.

Acknowledgments

The authors express their sincere gratitude to Martin Van Den Berg (Cosmed, France) for technical assistance.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Ainslie PN, Hamlin M, Hellemans J, Rasmussen P, and Ogoh S (2008). Cerebral hypoperfusion during hypoxic exercise following two different hypoxic exposures: independence from changes in dynamic autoregulation and reactivity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295:R1613-1622.

Alexander JK and Grover RF (1983). Mechanism of reduced cardiac stroke volume at high altitude. *Clin Cardiol* 6:301-303.

Amann M and Calbet JAL (2008). Convective oxygen transport and fatigue. *J Appl Physiol* 104:861-870.

Bärtsch P and Saltin B (2008). General introduction to altitude adaptation and mountain sickness. *Scand J Med Sci Sports* 18 Suppl 1:1-10.

Belardinelli R, Barstow TJ, Porszasz J, and Wasserman K (1995). Changes in skeletal muscle oxygenation during incremental exercise measured with near infrared spectroscopy. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 70:487-492.

Bender PR, Groves BM, McCullough RE, McCullough RG, Huang SY, Hamilton AJ, Wagner PD, Cymerman A, and Reeves JT (1988). Oxygen transport to exercising leg in chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 65:2592-2597.

Benoit H, Busso T, Castells J, Geysant A, and Denis C (2003). Decrease in peak heart rate with acute hypoxia in relation to sea level VO₂max. *Eur J Appl Physiol* 90:514-519.

Bhambhani Y, Malik R, and Mookerjee S (2007). Cerebral oxygenation declines at exercise intensities above the respiratory compensation threshold. *Respir Physiol Neurobiol* 156:196-202.

Chapman RF (2013). The individual response to training and competition at altitude. *British Journal of Sports Medicine* 47:i40-i44.

Chapman RF, Emery M, and Stager JM (1999). Degree of arterial desaturation in normoxia influences VO₂max decline in mild hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* 31:658-663.

Christie J, Sheldahl LM, Tristani FE, Sagar KB, Ptacin MJ, and Wann S (1987). Determination of stroke volume and cardiac output during exercise: comparison of two-dimensional and Doppler echocardiography, Fick oximetry, and thermodilution. *Circulation* 76:539-547.

Constantini K, Tanner DA, Gavin TP, Harms CA, Stager JM, and Chapman RF (2017). Prevalence of Exercise-Induced Arterial Hypoxemia in Distance Runners at Sea Level. *Med Sci Sports Exerc* 49:948-954.

Cornolo J, Mollard P, Brugniaux JV, Robach P, and Richalet J-P (2004). Autonomic control of the cardiovascular system during acclimatization to high altitude: effects of sildenafil. *J Appl Physiol* 97:935-940.

Dempsey JA and Wagner PD (1999). Exercise-induced arterial hypoxemia. *J Appl Physiol* 87:1997-2006.

18

Raberin et al.

Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Dempsey JA, Forster HV, Birnbaum ML, Reddan WG, Thoden J, Grover RF, and Rankin J (1972). Control of exercise hyperpnea under varying durations of exposure to moderate hypoxia. *Respiration Physiology* 16:213–231.

Dempsey JA, Hanson PG, and Henderson KS (1984). Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy human subjects at sea level. *J Physiol* 355:161–175.

Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Tyszczyk L, Cope M, and Delpy DT (1995). Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Phys Med Biol* 40:295–304.

Durand F, Mucci P, and Préfaut C (2000). Evidence for an inadequate hyperventilation inducing arterial hypoxemia at submaximal exercise in all highly trained endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc* 32:926–932.

Gaston A-F, Durand F, Roca E, Doucende G, Hapkova I, and Subirats E (2016). Exercise-Induced Hypoxaemia Developed at Sea-Level Influences Responses to Exercise at Moderate Altitude. *PLOS ONE* 11:e0161819.

Gavin TP, Derchak PA, and Stager JM (1998). Ventilation's role in the decline in VO₂max and SaO₂ in acute hypoxic exercise. *Med Sci Sports Exerc* 30:195–199.

Grataloup O, Busso T, Castells J, Denis C, and Benoit H (2007). Evidence of decrease in peak heart rate in acute hypoxia: effect of exercise-induced arterial hypoxemia. *Int J Sports Med* 28:181–185.

Kounalakis SN, Keramidas ME, Eiken O, Jaki Mekjavic P, and Mekjavic IB (2013). Peak oxygen uptake and regional oxygenation in response to a 10-day confinement to normobaric hypoxia. *Scand J Med Sci Sports* 23:e233-245.

Legrand R, Ahmaidi S, Moalla W, Chocquet D, Marles A, Prieur F, and Mucci P (2005). O₂ arterial desaturation in endurance athletes increases muscle deoxygenation. *Med Sci Sports Exerc* 37:782–788.

Levine BD and Stray-Gundersen J (2005). Point: Positive effects of intermittent hypoxia (live high:train low) on exercise performance are mediated primarily by augmented red cell volume. *Journal of Applied Physiology* 99:2053–2055.

Londeree BR and Moeschberger ML (1982). Effect of Age and Other Factors on Maximal Heart Rate. *Research Quarterly for Exercise and Sport* 53:297–304.

Lundby C, Calbet JAL, van Hall G, Saltin B, and Sander M (2004). Pulmonary gas exchange at maximal exercise in Danish lowlanders during 8 wk of acclimatization to 4,100 m and in high-altitude Aymara natives. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287:R1202-1208.

Martin D, Powers S, Cicale M, Collop N, Huang D, and Criswell D (1992). Validity of pulse oximetry during exercise in elite endurance athletes. *J Appl Physiol* 72:455–458.

Nes BM, Janszky I, Wisløff U, Støylen A, and Karlsen T (2013). Age-predicted maximal heart rate in healthy subjects: The HUNT fitness study. *Scand J Med Sci Sports* 23:697–704.

19

Raberin et al.

Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Nielsen HB, Boushel R, Madsen P, and Secher NH (1999). Cerebral desaturation during exercise reversed by O₂ supplementation. *Am J Physiol* 277:H1045-1052.

Noakes TD, Peltonen JE, and Rusko HK (2001). Evidence that a central governor regulates exercise performance during acute hypoxia and hyperoxia. *J Exp Biol* 204:3225–3234.

Perrey S and Ferrari M (2018). Muscle Oximetry in Sports Science: A Systematic Review. *Sports Med* 48:597–616.

Prefaut C, Durand F, Mucci P, and Caillaud C (2000). Exercise-induced arterial hypoxaemia in athletes: a review. *Sports Med* 30:47–61.

Saltin B (1996). Exercise and the Environment: Focus on Altitude. *Research Quarterly for Exercise and Sport* 67:S-1-S-10.

Saltin B, Grover RF, Blomqvist CG, Hartley LH, and Johnson RL (1968). Maximal oxygen uptake and cardiac output after 2 weeks at 4,300 m. *Journal of Applied Physiology* 25:400–409.

Schoene RB (1997). Control of Breathing at High Altitude. *RES* 64:407–415.

Selcen KE and Metin P (2018). Exercise-induced arterial hypoxemia in aerobic and anaerobic trained athletes during incremental exercise. *1* 22:99–103.

Subudhi AW, Dimmen AC, and Roach RC (2007). Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol* 103:177–183.

Subudhi AW, Lorenz MC, Fulco CS, and Roach RC (2008). Cerebrovascular responses to incremental exercise during hypobaric hypoxia: effect of oxygenation on maximal performance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294:H164-171.

Vogiatis I, Louvaris Z, Habazettl H, Athanasopoulos D, Andrianopoulos V, Cherouveim E, Wagner H, Roussos C, Wagner PD, and Zakynthinos S (2011). Frontal cerebral cortex blood flow, oxygen delivery and oxygenation during normoxic and hypoxic exercise in athletes. *J Physiol (Lond)* 589:4027–4039.

Wilson JR, Mancini DM, McCully K, Ferraro N, Lanoce V, and Chance B (1989). Noninvasive detection of skeletal muscle underperfusion with near-infrared spectroscopy in patients with heart failure. *Circulation* 80:1668–1674.

Zhang S and Robbins PA (2000). Methodological and physiological variability within the ventilatory response to hypoxia in humans. *Journal of Applied Physiology* 88:1924–1932.

Table 1 : Physiological characteristics and training data for athletes with EIH (EIH) and athletes without EIH (nEIH)

	EIH (n=9)	nEIH (n=8)
Age (years)	25.5 ± 1.5*	32.8 ± 2.9
Height (cm)	181 ± 0.02	176 ± 0.02
Weight (kg)	71 ± 2.3	69 ± 1.5
BMI (kg.m ²)	21.7 ± 0.6	22.2 ± 0.3
Skinfold thickness (mm)	5.5 ± 0.6	5.5 ± 0.5
%FEV1	102 ± 4.1	99 ± 2.7
Training (hours.week ⁻¹)	13.7 ± 1.3	15 ± 1.9
Training (years)	7.3 ± 0.5	8.7 ± 2.3

Values are means ± SE. BMI: Body mass index, FEV1: forced expiratory volume in 1 second. * Significantly different from nEIH group (p < 0.05).

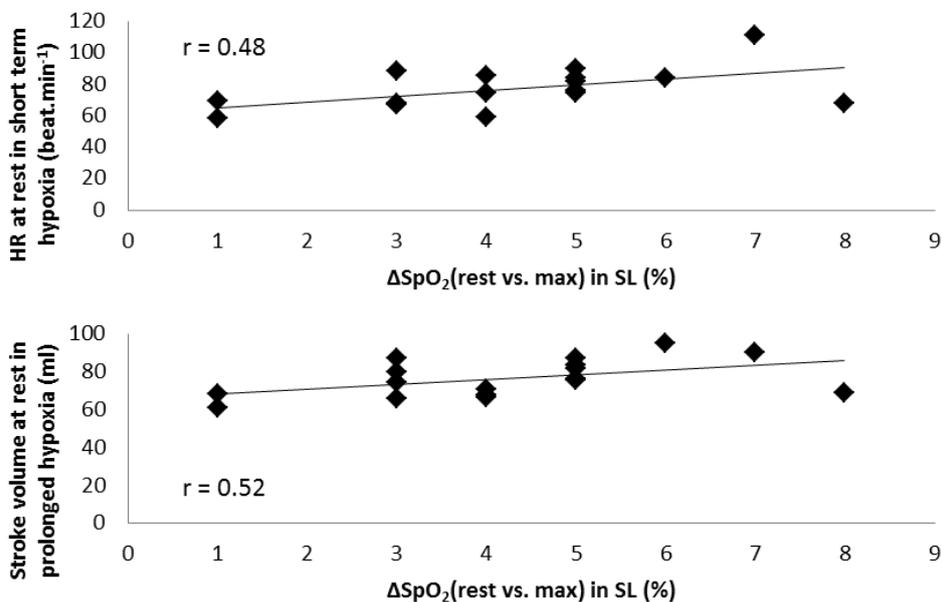


Figure 1: a) Relationships between SpO₂ drop to exercise at sea level and resting HR in short term hypoxia (H1)

b) Relationships between SpO₂ drop to exercise at sea level and resting SV in prolonged hypoxia (H2)

Table 2: Resting and maximal cardiorespiratory data at SL, H1 and H2

Condition Variables	SL		H1		H2		ANOVA P value		
	EIH	nEIH	EIH	nEIH	EIH	nEIH	Group	Condition	G x C
SpO ₂ rest (%)	98.7 ± 0.2	99.1 ± 0.1	94.3 ± 0.4#*	96.3 ± 0.4#	94.3 ± 0.4#*	97.5 ± 0.4#	<0.01	<0.01	<0.01
SpO ₂ max (%)	93.2 ± 0.3*	96.3 ± 0.3	79.7 ± 1.0#*	84.5 ± 0.8#	81.2 ± 1.1#*	86.2 ± 0.8#	<0.01	<0.01	0.21
HR rest (beats.min ⁻¹)	68.4 ± 1.0	64.7 ± 2.2	83.7 ± 4.0#*	68.7 ± 3.3	74.7 ± 3.1	69.2 ± 3.0#	<0.01	<0.01	0.05
HR max (beats.min ⁻¹)	192 ± 1.3*	178 ± 3.8	185 ± 1.1*	175 ± 2.7	182 ± 1.6*	169 ± 3.6	<0.01	<0.01	0.17
SV rest (ml)	84.5 ± 3.6	81.3 ± 3.9	75.6 ± 4.6	86.8 ± 6.7	80.8 ± 2.9*	71.0 ± 3.0†	0.90	0.09	<0.01
SV max (ml)	161 ± 5.5	155 ± 7.2	162 ± 7.9	154 ± 8.0	165 ± 6.2 * = 0.08	146 ± 8.4	0.24	0.71	0.09
Qc rest (l.min ⁻¹)	5.8 ± 0.29	5.1 ± 0.24	6.1 ± 0.4	6.0 ± 0.4	6.2 ± 0.4*	4.9 ± 0.2	0.09	0.13	0.04
Qc max (l.min ⁻¹)	30.5 ± 1.0	27.8 ± 1.1	30.1 ± 1.5	26.8 ± 1.5	30.1 ± 1.2*	24.8 ± 1.6#	0.04	0.10	0.03
Bf rest (Breath.min ⁻¹)	15.7 ± 0.8	14.8 ± 1.1	16.4 ± 1.3	12.9 ± 1.5	17.8 ± 1.0	14.8 ± 1.9	0.17	0.04	0.10
Bf max (Breath.min ⁻¹)	50.5 ± 2.5	53.3 ± 3.0	53.7 ± 2.9	51.9 ± 2.5	55.6 ± 3.7	53.7 ± 2.0	0.93	0.30	0.33
V _T rest (l)	1.08 ± 0.08	1.05 ± 0.10	1.20 ± 0.12	1.38 ± 0.11	1.20 ± 0.12	1.43 ± 0.15	0.43	<0.01	0.06
V _T max (l)	3.18 ± 0.14	3.18 ± 0.10	3.31 ± 0.14	3.32 ± 0.16	3.33 ± 0.17	3.27 ± 0.15	0.94	0.05	0.81
VE rest (l.min ⁻¹)	16.0 ± 0.77	13.9 ± 0.77	18.1 ± 0.7#	16.7 ± 1.4#	20.0 ± 2.27†#	18.3 ± 1.2†#	0.6	<0.01	0.2
VE max (l.min ⁻¹)	172 ± 4.9	183 ± 7.5	184 ± 5.5	187 ± 6.5	191 ± 4.9#	190 ± 6.6	0.60	<0.01	0.02
VO _{2max} (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	69.2 ± 1.8	68 ± 3.1	58.4 ± 2.0#	53.8 ± 2.2#	59.3 ± 1.4#	57.9 ± 2.0#	0.41	<0.01	0.14

Values are means ± SE in Exercise induced hypoxemia athletes (EIH) and athletes without exercise induced hypoxemia (nEIH). G: group effect, C: condition effect, G x C: interaction effects (group x condition). * Post hoc difference compared to nEIH groups (p<0.05). # Post hoc difference from SL condition (p<0.05)

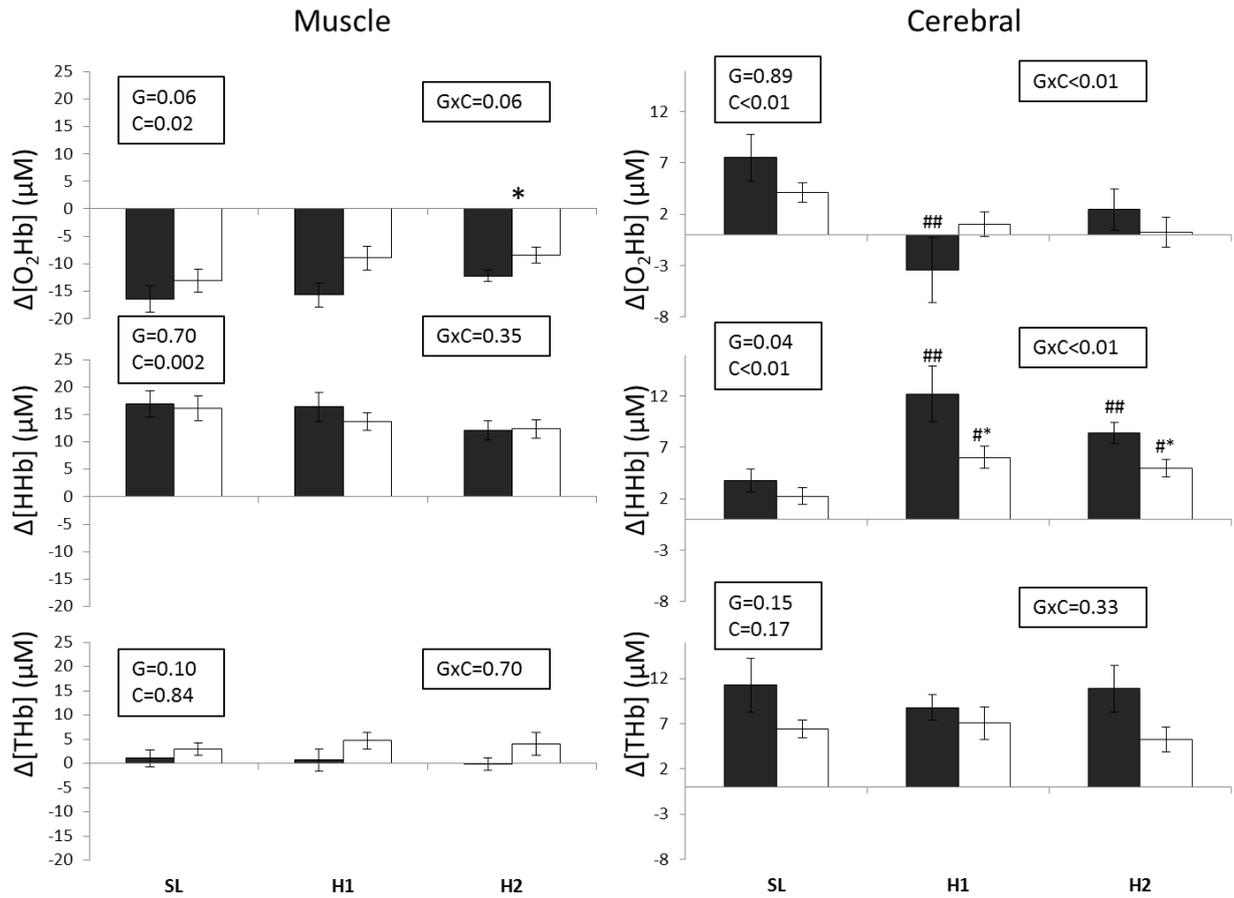


Figure 2: Muscle and cerebral oxygenation at maximal exercise in EIH (solid bars) and nEIH (open bars) groups under SL, H1 and H2

Data are reported as the mean \pm standard error (SE). P value main effect of G: group, C: condition; GxC: interaction effect between group and condition. * Post hoc significantly different from nEIH group ($p < 0.05$). # Post hoc significantly different from SL condition ($p < 0.05$); ## Post hoc significantly different from SL condition ($p < 0.01$)

Conclusions de l'étude 2 :

Cette étude montre que lors de l'exercice en normoxie, les athlètes HIE ne présentaient pas de différence au niveau de l'oxygénation musculaire et cérébrale par rapport aux athlètes contrôles. Bien que leur THb musculaire soit plus faible et l'ensemble des signaux cérébraux plus élevé, ils ne constituaient pas de différences significatives. En revanche, tout comme dans l'étude 1, une corrélation entre la sévérité de la HIE et l'augmentation de la HHb à l'exercice maximal est retrouvée dans cette étude ($r=0.49$; $p=0.044$). Encore une fois, il semblerait que la désaturation à l'effort, et donc la HIE, ait un impact plus prononcé sur l'oxygénation cérébrale plutôt que sur l'oxygénation musculaire. Cependant il faut garder en tête que notre étude 2 s'est déroulée sur ergocycle et non sur tapis roulant. Ainsi les niveaux de désaturation observés étaient moins importants que lors de notre étude 1, ce qui est en accord avec la littérature qui rapporte des désaturations et des $\dot{V}O_2$ max moins élevées sur vélo (Rice et al. 2000; Galy et al. 2005). En effet, l'exercice sur ergocycle implique une moindre masse musculaire et donc une demande métabolique moins importante. Ceci peut expliquer que le débit sanguin musculaire soit maintenu à des niveaux équivalents aux athlètes contrôles malgré la chute de SpO_2 dans le groupe HIE.

Après un jour d'exposition, les résultats rapportent que dès le repos, la SpO_2 est inférieure chez les athlètes HIE par rapport aux athlètes contrôles. Si une augmentation de la $\dot{V}E$ a bien lieu dans les deux groupes, celle-ci est de 13% dans le groupe HIE contre 23% chez les athlètes non-HIE. Ainsi il se pourrait que les athlètes HIE présentent une hyperventilation inadéquate qui entraîne une moindre limitation de la chute de SpO_2 . Afin de limiter la diminution des apports d' O_2 , causée par la chute de SaO_2 , le système sympathique est activé et mène à une élévation de la FC qui se traduit par une FC de repos supérieure chez les athlètes HIE. De façon intéressante, cette augmentation de la FC de repos est corrélée à la sévérité de la HIE lors de l'exercice maximal en normoxie. Ce résultat semble indiquer que plus la HIE est sévère et plus les adaptations au repos spécifiques à cette population sont marquées. Et en effet, la sévérité de la HIE est corrélée à la SpO_2 de repos après un jour d'exposition ($r=-0.61$; $p=0.009$), mais aussi après 5 jours ($r=-0.63$; $p=0.006$). La réduction de SpO_2 de repos est également visible après 5 jours. Elle s'accompagne encore une fois d'une moindre augmentation de la $\dot{V}E$ (25% contre 38% dans les groupes HIE et non-HIE respectivement). En revanche, elle n'est plus assortie d'une augmentation de FC mais d'un VES plus élevé chez les athlètes HIE. Curieusement, la chute de VES lors de l'exposition prolongée est bien visible chez les athlètes non-HIE mais pas dans notre population cible. Le maintien du VES dans le groupe HIE permet un plus grand $\dot{Q}c$ qui contrecarre en partie la diminution de SpO_2 maintenant ainsi des apports en O_2 satisfaisants.

A l'exercice, après un jour d'exposition la chute de $\dot{V}O_2\text{max}$ n'est pas plus faible chez les athlètes HIE par rapport au non-HIE, alors que la SpO_2 est bien inférieure. Si la FC max supérieure chez les HIE pourrait témoigner de meilleurs apports en O_2 , leur $\dot{Q}c\text{max}$ n'est pas significativement plus important ($p=0.16$). Au niveau de l'oxygénation cérébrale, l'exposition à court terme augmente la HHb à l'exercice maximal dans les deux groupes, mais de façon plus importante chez les athlètes HIE. En revanche les athlètes HIE sont les seuls à présenter une chute de l' $O_2\text{Hb}$ qui rend l'interprétation des causes de la désoxygénation cérébrale plus compliquée, entre diminution des apports et augmentation de la consommation. En hypoxie prolongée, la $\dot{V}O_2\text{max}$ reste diminuée dans les 2 groupes tout comme la SpO_2 . Cependant, la SpO_2 reste plus faible chez les athlètes HIE. Contrairement à l'exposition à court terme, les déterminants du maintien d'une $\dot{V}O_2\text{max}$ similaire entre HIE et non-HIE sont plus clairs. En effet, malgré la chute de SpO_2 et d' $O_2\text{Hb}$ musculaire, les athlètes HIE présentent des $\dot{Q}c\text{max}$ et des niveaux de HHb cérébrale plus importants. L'élévation de la HHb n'est d'ailleurs plus accompagnée d'une chute de l' $O_2\text{Hb}$ qui est normalisée au niveau cérébral, ce qui conforte les résultats observés en normoxie lors de l'étude 1 et le lien envisagé entre augmentation de la HHb cérébrale et augmentation de $\dot{V}O_2\text{max}$ lorsque l' $O_2\text{Hb}$ cérébrale plafonne.

Conclusion :

Les athlètes HIE ont des chutes de SpO_2 plus importantes dès le repos et qui se maintiennent tout au long du séjour, sans doute liées à une adaptation ventilatoire diminuée. Pour compenser la chute de SpO_2 , des adaptations cardiaques sont mises en place, avec une FC supérieure après 1 jour et un maintien du VES au bout de 5 jours.

La HIE persiste après 1 et 5 jours d'exposition en altitude modérée. En revanche, les athlètes HIE ne présentent pas de chute de $\dot{V}O_2\text{max}$ plus importante quelle que soit la condition. Les adaptations cardiaques spécifiques et l'oxygénation cérébrale du groupe HIE semblent permettre l'atteinte de $\dot{V}O_2\text{max}$ similaire au groupe contrôle.

Etude 3 : Balance pro/antioxydant pendant l'exposition prolongée à l'altitude modérée chez des athlètes avec une HIE déterminée au niveau de la mer.

Antoine Raberin, Elie Nader, Jorge Lopez Ayerbe, Gauthier Alfonsi, Patrick Mucci, Chantal L. Rytz, Vincent Pialoux*, Fabienne Durand*

En soumission dans *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*

* Position équivalente



Applied Physiology, Nutrition, and Metal

Pro-oxidant/Antioxidant balance during a prolonged exposure to moderate altitude in athletes exhibiting exercise-induced hypoxemia at sea-level

Journal:	<i>Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Raberin, Antoine; Perpignan University Nader, Elie; University Claude Bernard Lyon 1 Lopez Ayerbe, Jorge; Hospital Germans Trias i Pujol Alfonsi, Gauthier; Université Claude Bernard Lyon 1 Mucci, Patrick; Université de Lille Rytz, Chantal; University of Calgary, Department of Physiology and Pharmacology; pialoux, vincent; Université Claude Bernard Lyon 1 - Domaine de Rockefeller, LIBM AE 7424 Durand, Fabienne; Université de Perpignan
Novelty bullets: points that summarize the key findings in the work:	EIH athletes had exacerbated oxidative stress at rest and after exercise at SL and after five days of moderate altitude exposure. The specific redox status of EIH athletes is blunted during short term hypoxia., Oxidative stress does not alter performance of EIH athletes.
Keyword:	arterial desaturation, oxidative stress, hypoxia, acclimatization, aerobic performance, reactive oxygen species
Is the invited manuscript for consideration in a Special Issue? :	Not applicable (regular submission)

Présentation de l'étude 3 :

La production de ROS joue un rôle déterminant dans les adaptations à l'altitude en endossant la plupart du temps le rôle de messenger pour signaler une chute d'O₂. En effet comme vu précédemment, des études montrent une corrélation entre la surproduction de ROS en hypoxie et la RVH lors d'un protocole d'entraînement de type « living high – training low » (Pialoux et al. 2009a, 2009b). En effet, le stress hypoxique est à l'origine d'une augmentation de la production de ROS qui peut s'accompagner, selon les cas, d'une amélioration des capacités antioxydantes (Debevec et al. 2017). Le rôle de senseur à l'O₂ des ROS est également démontré dans le déclenchement de la VPH (Sylvester et al. 2012; Wolin Michael S. et al. 2019). Au-delà de leur implication dans la RVH, les ROS sont également primordiales dans la stabilisation de la chaîne α de HIF-1 (Kumar and Choi 2015), et vont alors conditionner de nombreuses adaptations à l'altitude. Les mécanismes à l'origine de la surproduction de ROS en hypoxie restent encore discutés mais impliquent principalement une augmentation de la fuite d'électrons au niveau de la respiration mitochondriale et la voie de la xanthine oxydase. Il a par ailleurs été rapporté que le stress oxydant en altitude était corrélé à l'hypoxémie (Bailey et al. 2001; Pialoux et al. 2009d).

Il est ainsi possible d'émettre l'hypothèse que la HIE, et au-delà la sévérité de cette dernière, induisent une augmentation du stress oxydant. Cette hypothèse n'a été testée qu'à une seule reprise lors d'un exercice sur rameur au niveau de la mer. Les résultats rapportent une oxydation des GR plus faible chez les athlètes HIE après un exercice alors que les marqueurs de stress oxydant et d'hormones antioxydantes dans le plasma n'étaient pas différents (Kyparos et al. 2012). Le moindre transport de l'O₂ par les GR au cours de l'exercice serait à l'origine de la chute de l'oxydation de ces derniers. Les auteurs estiment alors, que l'effet de l'exercice au niveau de la mer sur le stress oxydant serait prédominant sur l'effet de la HIE. Effectivement, l'exercice est également un stress amenant à une production accrue de ROS. Il est estimé qu'entre 2% et 5% de l'O₂ consommé par la mitochondrie connaît une fuite d'électrons entraînant la formation de ROS (Boveris and Chance 1973; Loschen et al. 1974). Ainsi, l'augmentation de la $\dot{V}O_2$ est liée à une augmentation proportionnelle de la production d'O₂⁻ au niveau de la respiration mitochondriale. De plus, le stress mécanique subi par les fibres musculaires induit des microlésions qui amorcent des processus inflammatoires et oxydants (Bloomer and Goldfarb 2004; Bloomer et al. 2005). A force d'être confrontés au stress de l'exercice couplé à l'hypoxémie, les athlètes HIE pourraient avoir des statuts redox chamboulés. Cependant il est nécessaire de garder à l'esprit, que la production aiguë de ROS lors de l'activité physique ou lors de l'exposition en altitude peut stimuler les défenses antioxydantes

de l'organisme en réponse au stress répété (Gomez-Cabrera et al. 2008). Une augmentation de l'activité de la GPX dans le plasma humain est ainsi rapportée après 16 semaines d'entraînement en endurance (Elosua et al. 2003). Les athlètes HIE pourraient donc, en fonction de l'intensité du stimulus à l'exercice, bénéficier de meilleures adaptations et de plus grandes défenses antioxydantes.

Certains auteurs considèrent également que le stress oxydant peut avoir un rôle dans le développement de la HIE en élevant la perméabilité de l'endothélium pulmonaire ce qui favorise l'augmentation de l'épaisseur de la barrière gaz-sang et limite la diffusion (Nielsen 2003; Mehta and Malik 2006).

L'objectif de cette étude était : i) de vérifier l'hypothèse que les athlètes HIE présentent des statuts redox différents des athlètes contrôles, en particulier à la suite d'un exercice entraînant une chute de SpO_2 ; et ii) de caractériser les interactions entre HIE, exercice et exposition prolongée à l'altitude modérée sur le stress oxydant.

1 Pro-oxidant/Antioxidant balance during a prolonged
2 exposure to moderate altitude in athletes exhibiting
3 exercise-induced hypoxemia at sea-level

4 Antoine Raberin¹, Elie Nader^{2,3}, Jorge Lopez Ayerbe⁴, Gauthier Alfonsi², Patrick Mucci⁵, Chantal L.
5 Rytz⁶, Vincent Pialoux^{2,3,7*}, Fabienne Durand^{1*}

6

7 ¹ Laboratoire Européen Performance Santé Altitude (LEPSA), EA 4604, Université de Perpignan Via
8 Domitia, Font Romeu, France

9 ² Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la
10 Motricité (LIBM) EA7424, Team « Vascular Biology and Red Blood Cell », France

11 ³ Laboratoire d'Excellence du Globule Rouge (Labex GR-Ex), PRES Sorbonne, Paris, France

12 ⁴ Hospital Universitario German Trias i Pujol, Badalona, Spain

13 ⁵ UDSL, EA 4488 Activité Physique – Muscle – Santé, Lille, France

14 ⁶ Department of Physiology and Pharmacology, Cumming School of Medicine, University of Calgary,
15 Calgary Alberta, Canada

16 ⁷ Institut Universitaire de France, Paris, France

17 *These authors contributed equally to the supervision of this work

18 **Corresponding author:**

19 Antoine Raberin, 7 avenue Pierre de Coubertin, 66120 Font Romeu, France, Phone :
20 +33682173800, Email : antoine.raberin@gmail.com

21

22

23

24 **Abstract:**

25 This study examined to what extent athletes exhibiting exercise-induced hypoxemia (EIH) possess an
26 altered redox status at rest, in response to exercise at sea level (SL) and during moderate altitude
27 exposure.

28 EIH was defined as a fall in SpO₂ of at least 4% during exercise. Nine endurance athletes with EIH and
29 ten without (NEIH) performed a maximal incremental test under three conditions: SL, one (H1) and
30 five (H2) days after arrival to 2400m. Gas exchange and SpO₂ were continuously monitored. Blood
31 was sampled before exercise and three minutes after exercise cessation. Advanced oxidation protein
32 products (AOPP), catalase (CAT), ferric-reducing antioxidant power, glutathione peroxidase,
33 superoxide dismutase (SOD) and nitric oxide (NOx) were measured in plasma by spectrophotometry.

34 EIH athletes had higher AOPP and NOx concentrations at pre- and post-exercise stages compared to
35 NEIH at SL, H2 but not at H1. Only the EIH group experienced increased SOD activity between pre-
36 and post-exercise exercise at SL and H2 but not at H1.

37 EIH athletes had exacerbated oxidative stress compared to the NEIH athletes at SL and H2. These
38 differences were blunted at H1. Oxidative stress did not alter the EIH groups' aerobic performance
39 and could lead to higher minute ventilation at H2.

40 **Keywords:** Arterial desaturation, oxidative stress, hypoxia, acclimatization, aerobic performance,
41 reactive oxygen species

42 **Highlights**

43 EIH athletes exhibited exacerbated oxidative stress at rest and after exercise at SL and after five days
44 of moderate altitude exposure.

45 The specific redox status of EIH athletes is blunted during short term hypoxia.

46 Oxidative stress does not alter performance of EIH athletes.

47 Introduction

48

49 Altitude exposure is known to reduce the arterial O₂ pressure thereby increasing levels of oxidative
50 stress (Joanny et al. 2001; Dosek et al. 2007). Oxidative stress corresponds to an imbalance between
51 pro-oxidant and antioxidant levels, in favor of the former which can be attributed to increased levels
52 of reactive oxygen species (ROS) (Sies and Jones 2007). Studies that have focused on exposure to
53 moderate altitude (2000-3000m) have shown increased oxidative stress marker levels and decreased
54 antioxidant levels after acute exposure (1 to 24 hours) (Pialoux et al. 2009c; Faiss et al. 2013).
55 Moreover, it is known that hypoxia-induced oxidative stress can be a function of the hypoxic dose
56 experienced (intensity and duration) (Debevec et al. 2015). Oxidative stress may play an adaptive
57 role during exposure to altitude since ROS production is involved in the stabilization of hypoxia-
58 inducible factor 1 α (Guzy et al. 2005), known to up-regulate ventilatory and hematological
59 adaptations to hypoxia (Kumar and Choi 2015). Nevertheless, oxidative stress may also have
60 detrimental effects, as it has been suggested to have a role in hypoxic pulmonary vasoconstriction
61 (Smith and Schumacker 2019). Studies report that exposure to intermittent hypoxia during “living
62 high – training low” protocols induce an increase in oxidative stress that are associated with a greater
63 hypoxic ventilatory response (Pialoux et al. 2009a, 2009b).

64 Altitude is not the only cause of hypoxemia, as it is well know that some athletes can exhibit a drop
65 in O₂ arterial saturation (SpO₂) during exercise at sea-level (SL) that can be attributed to a fall in
66 arterial O₂ pressure (Dempsey et al. 1984). This phenomenon, exercised-induced hypoxemia (EIH),
67 can occur in ~70% of endurance athletes (Constantini et al. 2017). Athletes with EIH have been
68 shown to exhibit a drop in SpO₂ when exercising over 73% VO₂max (Stewart and Pickering 2007) and
69 thus are susceptible to recurring hypoxemic episodes. On one hand, it has been demonstrated that
70 hypoxemia is correlated with oxidative stress (Bailey et al. 2001; Pialoux et al. 2009c), and in this
71 context, it has been hypothesized that EIH may influence systemic redox status and modify the ability
72 of erythrocytes to transfer oxygen to tissues (Kyparos et al. 2012). Some authors also suggest that

3

<https://mc06.manuscriptcentral.com/apnm-pubs>

73 oxidative stress could be one of the causes of hypoxemia during exercise at sea level since it is
74 involved in the process of increasing endothelial permeability leading to pulmonary edema (Nielsen
75 2003; Mehta and Malik 2006).

76 On the other hand, with the ever-increasing participation in outdoor sports such as trail running, and
77 the development of altitude training in endurance sports, many athletes with EIH are exposed to
78 moderate altitude during training camp and/or competitions. In this context, the potentially altered
79 redox status of EIH athletes could lead to differing adaptations to altitude exposure. Besides hypoxia,
80 exercise is also known to increase oxidative stress (Powers et al. 2011, 2016) mainly in a dose-
81 dependent manner (Goto et al. 2003). As in normoxia, many studies have shown that exercise during
82 hypoxia promotes ROS production (McGinnis et al. 2014; Quindry et al. 2016; Debevec et al. 2017).
83 Moreover, a combined effect of altitude and exercise on the drop of SpO₂ has been reported in EIH
84 athletes (Chapman et al. 1999; Benoit et al. 2003; Grataloup et al. 2007; Raberin et al. 2019) inducing
85 greater levels of hypoxemia when athletes complete exercise at altitude. Thus, EIH athletes may
86 exhibit greater alterations in the redox status during hypoxic exercise. One can hypothesize that the
87 interaction between EIH, exercise and altitude exposure could lead to higher ROS production in
88 athletes exhibiting EIH at SL.

89 However, to our knowledge, no study has investigated the pro-oxidant/antioxidant balance in EIH
90 athletes during exercise at moderate altitude although these athletes often face hypoxemic episodes.
91 Therefore, in the present study we evaluated blood oxidative stress levels in EIH compared to non-
92 EIH athletes both at rest and in response to maximal exercise during the first days of acclimatization
93 to moderate altitude (2400m).

94

95

96 **Material & Methods**

97

98 *Subjects*

99 Nineteen competitive male cyclists or triathletes were included in the study. Volunteers satisfied
100 inclusion criteria if they were between 18 and 40 years old, were non-smokers and did not suffer
101 from any known cardiovascular, metabolic or pulmonary diseases. Participants' pre-study training
102 regimes included at least 8 hours a week for the previous 5 years. All participants resided at sea level
103 and did not stay above 500 m for more than one day for at least 3 months preceding the
104 commencement of the protocol. Approval for this study was obtained from local ethics committee
105 that conformed to the Declaration of Helsinki (German Trias I Pujol Hospital, Badalona, Spain for sea-
106 level condition and Health Ministry of Andorra for altitude condition). All participants gave their
107 written informed consent prior to participation.

108 *Protocol*

109 Three testing sessions were performed, one at sea level (SL) and two at altitude: the first testing
110 session occurred after one night of exposure to moderate altitude at 2400 m (short term exposure:
111 H1); and the second testing session occurred after five days of exposure to the same altitude
112 (prolonged exposure: H2). Two days after the SL test, athletes traveled to 2400 m (Pas de la casa,
113 Andorra). Between H1 and H2 conditions, participants trained daily and adhered to strict
114 recommendations: duration of training must not exceed 2 hours for cycling and/or 1 hour for
115 running, while maintaining a heart rate (HR) below 70% of maximal HR recorded at H1. Athletes were
116 not allowed to participate in any intense activity for at least 24 hours before the tests. The
117 participants performed each of the tests at the same time of the day to limit the potential effects of
118 circadian rhythm on the outcomes. The design of the study consisted of performing one maximal
119 incremental test on a cycloergometer in each condition. Before and during exercise, gas exchange
120 parameters, cardiovascular parameters and SpO₂ were monitored and recorded.

5

<https://mc06.manuscriptcentral.com/apnm-pubs>

121 *Maximal exercise test and gas exchange measurements*

122 The exercise began with a 3 min warm-up at 60 Watts (W). After the warmup was completed, cycling
123 power was increased by 30W increments every minute until exhaustion was reached. The test was
124 considered to be maximal if at least three of the following four criteria were met: a change in VO_2 of
125 < 100 ml with increasing power; a heart rate within 10% of the age-predicted maximal value [$210 -$
126 $(0.65 \times \text{age}) \pm 10\%$], a respiratory exchange ratio (RER) above 1.1, or the inability to maintain the
127 required pedaling frequency (70 rpm) despite maximum effort and verbal encouragement.

128 Gas exchange parameters (VO_2 , RER (VCO_2/VO_2)), minute volume (VE), breathing frequency (Bf), and
129 tidal volume (VT) were measured through use of a breath-by-breath metabolic analyzer (Quark CPET,
130 Cosmed, Rome, Italy). The analyzer was calibrated according to the manufacturer's instructions,
131 using a 3 L syringe and a calibration gas containing known O_2 and CO_2 concentrations (16% and 5%,
132 respectively).

133 *Hemoglobin saturation and determination of EIH*

134 The occurrence (or absence) of EIH was determined during the SL test. To assess the occurrence of
135 EIH, peripheral capillary oxygen saturation (SpO_2) was continuously measured at rest and during the
136 tests with a pulse oximeter probe (Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, USA) placed on the ear lobe.
137 The PalmSAT® technology used in the Nonin Medical pulse oximeter yields a measurement accuracy
138 of $\pm 2.1\%$ relative to the gold standard (CO-oximetry analysis of arterial blood samples). This
139 technique has been most recently used in studies focused on EIH (Legrand et al. 2005; Gaston et al.
140 2016; Constantini et al. 2017) due to its non-invasiveness and validity (Martin et al. 1992). The
141 participants' ear lobes were pre-warmed through use of a vasodilating capsaicin cream (Finalgon,
142 Fher, Spain) to avoid poor tissue perfusion and were then cleaned with alcohol. To maintain
143 permanent skin contact during exercise, the probe was held in place by adhesive tape. EIH was

144 defined by a fall in SpO₂ of at least 4% between rest and maximal exercise for at least three
145 consecutive minutes during the SL test (Prefaut et al., 2000b).

146 *Blood sampling, oxidative stress and antioxidant assays*

147 A 5 ml blood sample was obtained from the antecubital vein before and 3 min after each incremental
148 test. Plasma samples were frozen at -80°C after centrifugation until analysis was performed less than
149 6 months following the protocol. Advanced oxidation protein products (AOPP), catalase (CAT), ferric-
150 reducing antioxidant power (FRAP), glutathione peroxidase (GPX), superoxide dismutase (SOD), and
151 nitric oxide (NOx) were assessed using methods as previously described (Debevec et al. 2015).

152 Briefly, the plasma AOPP was determined by spectrophotometry and was calibrated with a
153 chloramine-T solution that absorbs at 340 nm in the presence of potassium iodide. The absorbance
154 of the reaction was read at 340 nm. AOPP concentrations were expressed as μmol·L⁻¹ of chloramine-T
155 equivalents. Nitric oxide metabolism was quantified as the sum of nitrite and nitrate (NOx)
156 concentrations. After nitrate reduction by nitrate reductase, the fluorimetric quantification of NOx
157 was based upon the reaction of nitrite with 2,3-diaminonaphthalene and sulfanilamide. FRAP plasma
158 concentrations were measured at a controlled temperature (37°C) by spectrophotometry. FRAP
159 concentrations were calculated using an aqueous solution of known Fe²⁺ concentration (FeSO₄,
160 7H₂O₂) as a standard at a wavelength of 593 nm. CAT activity was measured using hydrogen
161 peroxide (H₂O₂) as a substrate and formaldehyde as a standard. CAT activity was determined by the
162 rate of formation of formaldehyde induced by the reaction of methanol and using CAT as an enzyme.
163 Plasma GPX activity was determined as the rate of oxidation of NADPH to NADP⁺ after addition of
164 glutathione reductase (GR), reduced glutathione (GSH) and NADPH, using H₂O₂ as a substrate. Plasma
165 SOD activity was determined by the degree of inhibition of the reaction between superoxide radicals
166 (O₂⁻) produced by a hypoxanthine—xanthine oxidase system and nitroblue tetrazolium.

167

168 *Statistical analysis*

169 All statistical analyses were performed using SPSS v.20 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA). The
170 effect of incremental tests, conditions (SL, H1, H2) and groups (with or without EIH) were compared
171 by using a repeated measured two-way ANOVA (at rest and at maximal exercise). If applicable, a
172 Bonferroni correction was applied to locate differences. Significance was considered at a level of $p <$
173 0.05.

174 **Results**

175

176 *Anthropometric data*

177 In accordance with our methods, nine athletes exhibited EIH during the VO_2 max test performed at SL.
178 Ten athletes did not exhibit EIH and were therefore considered the NEIH group. According to the
179 Dempsey and Wagner classification (Dempsey and Wagner 1999), four of the EIH subjects presented
180 mild hypoxemia ($95\% > SpO_2 > 93\%$) and the other five showed moderate hypoxemia ($93\% > SpO_2 >$
181 88%). Subject characteristics are presented in Table 1 for both groups. EIH athletes were significantly
182 younger than NEIH, however no differences were found between groups with respect to height, body
183 mass or BMI.

184 *Hemoglobin saturation, oxygen consumption and performance*

185 Resting and maximal SpO_2 , VE and VO_2 max values are presented in Table 2. EIH athletes had lower
186 resting SpO_2 compared to NEIH at both H1 and H2. SpO_2 max was lower and maximal wattage was
187 higher in EIH compared to NEIH in all conditions. There was no between-group differences regarding
188 VO_2 max.

189 Resting and maximal SpO_2 values decreased at H1 and H2 compared to SL within the EIH group,
190 however no differences occurred between H1 and H2. Interestingly, in the NEIH group, whereas
191 resting and maximal SpO_2 were also lower at H1 and H2 compared to SL, values were higher at H2

8

192 compared to H1. In both groups, VO_2max was lower and resting VE was higher at H1 and H2
193 compared to SL. Resting VE also increased between H1 and H2 in both groups whereas maximal VE
194 only increased between SL and H2 in the EIH group.

195 *Oxidative stress markers*

196 Results regarding oxidative stress markers are reported in Table 3. EIH increased levels of AOPP
197 ($p=0.024$) and NOx ($p=0.005$) independently of the condition or exercise. The severity of the arterial
198 O_2 desaturation during exercise at SL was significantly correlated with AOPP both pre- ($r=0.49$,
199 $p=0.04$) and post-exercise ($r=0.48$, $p=0.04$). EIH athletes exhibited higher levels of AOPP at SL and H2
200 and of NOx at SL post-exercise and at H2 both pre- and post-exercise. Exercise increased NOx in the
201 EIH group at SL (+56%) and H2 (+31%), and at H1 (+13%) and H2 (+34%) in the NEIH group. Resting
202 FRAP concentrations were decreased at H1 compared to SL (-36%) and restored at H2 in the EIH
203 group only. Exercise impacted FRAP at SL (-20%) and H2 (+31%) in the EIH group only. Resting SOD
204 values increased at H1 compared to SL only in the EIH group (+24%) but decreased at H2 compared
205 to H1 in both groups (-13% in EIH and -11% in NEIH groups). Exercise increased SOD at SL (+23%) and
206 H2 (+10%) within the EIH group and only at H2 (+13%) in the NEIH group.

207 **Discussion**

208

209 The main finding of this study shows that athletes exhibiting EIH have exacerbated oxidative stress
210 levels at sea level and during prolonged exposure to moderate altitude, however, there was no
211 difference between groups' oxidative stress parameters in either the exercising or resting conditions
212 after short-term (i.e., one night) altitude exposure.

213 *Oxidative stress at sea level*

214 EIH athletes are subjected to chronic decreases in oxygen saturation (Stewart and Pickering 2007)
215 that may lead to exacerbated oxidative stress levels (Bailey et al. 2001). Indeed, even at rest, our

216 results showed a difference amongst redox statuses, where EIH athletes exhibited higher levels of
217 AOPP, a marker of protein oxidation, compared to NEIH athletes. This higher level of AOPP in the EIH
218 group was not accompanied by an increase in any antioxidant markers, suggesting that EIH athletes
219 may overproduce ROS compared to NEIH athletes. This ROS overgeneration may come from
220 activation of the xanthine oxidase pathway which can occur during the hypoxia/reoxygenation cycle
221 and also through increased ROS production in the mitochondrial complex III, evident during hypoxic
222 conditions (Guzy et al. 2005; Klimova and Chandel 2008). Only one study has previously investigated
223 oxidative stress in EIH athletes (Kyparos et al. 2012) and reported that EIH did not affect blood redox
224 status at rest or after intense exercise in rowers. Due to its specificity, rowing has a very high
225 prevalence of EIH in elite athletes (100% for Durand et al. (2004)). In the study published by Kyparos
226 et al. (2012), EIH may be due to mechanical ventilatory constraints that are inherent in rowing
227 (Cunningham et al. 1975; Szal and Schoene 1989) rather than etiological mechanisms associated with
228 oxidative stress, such as stress failure or pulmonary edema (West et al. 1991; West and Mathieu-
229 Costello 1995). Moreover, compared to our study, these EIH rowers were younger and had lower
230 average VO_2max values (18.3 ± 0.6 vs 25.5 ± 4.7 years and 60.5 ± 2.2 vs 69.2 ± 5.6 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$,
231 respectively), two parameters known to affect oxidative stress levels (Fisher-Wellman and Bloomer
232 2009). Finally, in their study, Kyparos et al. (2012) defined EIH as a drop in SpO_2 to $< 92\%$ during
233 maximal exercise at SL (Powers et al. 1988) and noted that the normoxemic athletes had a mean
234 saturation of $94.1 \pm 0.6\%$. According to Dempsey and Wagner's definition (1999), EIH can be
235 categorized from mild ($95\% > \text{SpO}_2 > 93\%$) to moderate ($93\% > \text{SpO}_2 > 88\%$) and even severe ($88\% >$
236 SpO_2) hypoxemia. Thus, normoxemic athletes in the Kyparos et al. (2012) study actually exhibited at
237 least mild EIH, perhaps blunting potential differences between the two groups.

238 It is well know that normoxic exercise can induce ROS overproduction (Powers et al. 2011); however
239 our results indicate that EIH athletes expressa specific redox status in response to exercise at SL.
240 Indeed, only the EIH group showed increased SOD activity and decreased levels of FRAP post-
241 exercise, and the EIH group had higher levels of both NOx and AOPP compared to the NEIH group

10

<https://mc06.manuscriptcentral.com/apnm-pubs>

242 post-exercise. The increase in SOD activity may be attributable to an increased production of O_2^- and
243 H_2O_2 . Together, with the decrease in FRAP during exercise and the higher level of AOPP after
244 exercise, these results strongly suggest that there exists a greater oxidative stress response in the EIH
245 group. Interestingly, higher oxidative stress could be both a cause (Nielsen 2003; Mehta and Malik
246 2006) and a consequence (Guzy et al. 2005; Klimova and Chandel 2008) of hypoxemia.

247 *Oxidative stress during exposure to moderate altitude*

248 It has been previously determined that altitude exposure can induce an increase in ROS production
249 and oxidative stress at rest (Faiss et al. 2013; Ribon et al. 2016) and during exercise (Goto et al. 2003;
250 Powers et al. 2016). In our study, independently of the group and exercise, CAT and FRAP levels were
251 decreased and GPX activity was increased during short-term altitude exposure (H1) compared to SL
252 and H2. This may reflect an increase in ROS generation since the improvement in GPX activity could
253 be attributed to a higher content of H_2O_2 . This may also further explain the decrease seen in the
254 antioxidants FRAP and CAT. The discrepancy noted between CAT and GPX activity may be a result of
255 a higher affinity of GPX for H_2O_2 compared to that of CAT (Powers and Jackson 2008). The increase in
256 resting SOD activity in the EIH group may be due to O_2^- overproduction induced by a lower SpO_2
257 experienced by these athletes.

258 Compared to SL, short-term hypoxia exposure increased the AOPP response to exercise in both the
259 EIH and NEIH groups, while blunted the SOD activity response to exercise in the EIH group only.
260 These results may indicate an inability of the EIH athletes to face the amount of ROS produced during
261 exercise while experiencing hypoxia since resting SOD activity was already increased to face hypoxia-
262 induced oxidative stress. The imbalance of the redox status results are likely due to an impaired
263 antioxidant status during H1 exposure compared to SL with lower resting levels of FRAP and CAT, and
264 blunted activities of SOD and GPX in response to exercise in both the EIH and NEIH groups.

265 At H2, resting concentrations of SOD were lower than at H1 and were similar to values seen at SL.
266 This result confirms previous data (Pialoux et al. 2009c; Faiss et al. 2013; Ribon et al. 2016) which

267 showed that prolonged hypoxic exposure may induce an adaptive antioxidant response to the
268 environment. AOPP, CAT, NOx and SOD increased and GPX activity decreased during exercise in both
269 the EIH and NEIH groups. It could be interpreted that altitude exposure led to a persistent increase in
270 oxidative stress in EIH athletes whereas NEIH athletes require a more prolonged exposure to hypoxia
271 (vs. H1) to exhibit comparable increases in oxidative stress. This higher oxidative stress in response to
272 hypoxia and hypoxic exercise could be, in part, due to the stronger arterial O₂ desaturation seen in
273 EIH athletes compared to NEIH athletes and also compared to the SL condition. Previous work
274 reported that the changes in plasma oxidative stress levels in response to hypoxic exercise were
275 correlated to arterial O₂ desaturation (Bailey et al. 2001; Pialoux et al. 2009c). Moreover, the higher
276 AOPP and NOx concentrations seen at baseline and after exercise in the EIH group compared to the
277 NEIH group at H2 indicated that the EIH athletes were more susceptible to hypoxia-induced oxidative
278 stress. These results are similar to those at SL, suggesting that five days of exposure to moderate
279 altitude restored the difference in oxidative stress statuses between EIH and NEIH athletes, which did
280 not occur at H1.

281 *Putative physiological effects of oxidative stress*

282 The impact of excessive ROS production on exercise performance in humans is still a matter of
283 debate. The model proposed by Reid et al. (1993) predicted that when an optimal muscle redox state
284 exists, conditions are ideal for muscle force production, whereas a loss of muscle force can be noted
285 when oxidative stress is increased. In this context, one can hypothesize that EIH athletes exhibited
286 impaired performance due to their higher levels of oxidative stress at sea level and at moderate
287 hypoxia after exercise. However, this increased level of oxidative stress in the EIH group was not
288 concomitant with aerobic muscle dysfunction since for a similar VO₂max, the EIH group obtained a
289 higher maximal exercising wattage than compared to the NEIH group, suggesting that their increased
290 oxidative stress could be involved in improved muscle contraction-excitation coupling (Lamb and
291 Westerblad 2011).

292 In our study, we did not find a difference between the two groups (EIH and NEIH) in regards to either
293 the oxidative stress response or a change in ventilation at rest or during exercise at H1. However at
294 H2, the EIH group exhibited higher oxidative stress both pre- and post-exercise and was the only
295 group to show an increase in VEmax compared to SL. Thus, it could be hypothesized that EIH may
296 elicit a greater ventilatory acclimatization at H2 due to higher oxidative stress since oxidative stress
297 has been shown to modulate the hypoxic ventilatory response (Pialoux et al. 2009a, 2009b).

298 *Conclusion*

299 Our findings indicated that the EIH athletes exhibited higher levels of oxidative stress at sea level and
300 after prolonged exposure to high altitude both at rest and after maximal exercise. This impact of EIH
301 on the pro-oxidant/antioxidant balance seems blunted by hypoxia during the first day of exposure
302 but restored after five days at 2400m. In light of our results, this higher oxidative stress response
303 could be involved in an improved aerobic muscle functionality and a greater ventilatory
304 acclimatization during prolonged hypoxia. However, with a lower SpO₂ at rest and during exercise
305 throughout the exposure to hypoxia seen in athletes with EIH, we cannot rule out the putative role of
306 oxidative stress in EIH development and therefore further studies are needed to test this hypothesis.

307

- 308 Bailey, D.M., Davies, B., and Young, I.S. 2001. Intermittent hypoxic training: implications for lipid
309 peroxidation induced by acute normoxic exercise in active men. *Clin. Sci.* **101**(5): 465–475.
- 310 Benoit, H., Busso, T., Castells, J., Geysant, A., and Denis, C. 2003. Decrease in peak heart rate with
311 acute hypoxia in relation to sea level VO₂max. *Eur. J. Appl. Physiol.* **90**(5–6): 514–519.
312 doi:10.1007/s00421-003-0899-y.
- 313 Chapman, R.F., Emery, M., and Stager, J.M. 1999. Degree of arterial desaturation in normoxia
314 influences VO₂max decline in mild hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* **31**(5): 658–663.
- 315 Constantini, K., Tanner, D.A., Gavin, T.P., Harms, C.A., Stager, J.M., and Chapman, R.F. 2017.
316 Prevalence of Exercise-Induced Arterial Hypoxemia in Distance Runners at Sea Level. *Med Sci*
317 *Sports Exerc* **49**(5): 948–954. doi:10.1249/MSS.0000000000001193.
- 318 Cunningham, D.A., Goode, P.B., and Critz, J.B. 1975. Cardiorespiratory response to exercise on a
319 rowing and bicycle ergometer. *Med Sci Sports* **7**(1): 37–43.
- 320 Debevec, T., Millet, G.P., and Pialoux, V. 2017. Hypoxia-Induced Oxidative Stress Modulation with
321 Physical Activity. *Front Physiol* **8**: 84. doi:10.3389/fphys.2017.00084.
- 322 Debevec, T., Pialoux, V., Saugy, J., Schmitt, L., Cejuela, R., Murry, P., Ehrström, S., Faiss, R., and Millet,
323 G.P. 2015. Prooxidant/Antioxidant Balance in Hypoxia: A Cross-Over Study on Normobaric vs.
324 Hypobaric “Live High-Train Low.” *PLoS ONE* **10**(9): e0137957.
325 doi:10.1371/journal.pone.0137957.
- 326 Dempsey, J.A., Hanson, P.G., and Henderson, K.S. 1984. Exercise-induced arterial hypoxaemia in
327 healthy human subjects at sea level. *J Physiol* **355**: 161–175.
- 328 Dempsey, J.A., and Wagner, P.D. 1999. Exercise-induced arterial hypoxemia. *J. Appl. Physiol.* **87**(6):
329 1997–2006.
- 330 Dosek, A., Ohno, H., Acs, Z., Taylor, A.W., and Radak, Z. 2007. High altitude and oxidative stress.
331 *Respir Physiol Neurobiol* **158**(2–3): 128–131. doi:10.1016/j.resp.2007.03.013.
- 332 Durand, F., Guillot, M., and Gosselin, N. 2004. Augmentation de la fréquence d’apparition de
333 l’hypoxémie induite par l’exercice chez des rameurs de haut-niveau. *Science & Sports* **19**(6):
334 296–300. doi:10.1016/j.scispo.2003.12.002.
- 335 Faiss, R., Pialoux, V., Sartori, C., Faes, C., Dériaz, O., and Millet, G.P. 2013. Ventilation, oxidative
336 stress, and nitric oxide in hypobaric versus normobaric hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* **45**(2):
337 253–260. doi:10.1249/MSS.0b013e31826d5aa2.
- 338 Fisher-Wellman, K., and Bloomer, R.J. 2009. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history.
339 *Dyn Med* **8**: 1. doi:10.1186/1476-5918-8-1.
- 340 Gaston, A.-F., Durand, F., Roca, E., Doucende, G., Hapkova, I., and Subirats, E. 2016. Exercise-Induced
341 Hypoxaemia Developed at Sea-Level Influences Responses to Exercise at Moderate Altitude.
342 *PLOS ONE* **11**(9): e0161819. doi:10.1371/journal.pone.0161819.
- 343 Goto, C., Higashi, Y., Kimura, M., Noma, K., Hara, K., Nakagawa, K., Kawamura, M., Chayama, K.,
344 Yoshizumi, M., and Nara, I. 2003. Effect of different intensities of exercise on endothelium-
345 dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative
346 stress. *Circulation* **108**(5): 530–535. doi:10.1161/01.CIR.0000080893.55729.28.
- 347 Grataloup, O., Busso, T., Castells, J., Denis, C., and Benoit, H. 2007. Evidence of decrease in peak
348 heart rate in acute hypoxia: effect of exercise-induced arterial hypoxemia. *Int J Sports Med*
349 **28**(3): 181–185. doi:10.1055/s-2006-924216.
- 350 Guzy, R.D., Hoyos, B., Robin, E., Chen, H., Liu, L., Mansfield, K.D., Simon, M.C., Hammerling, U., and
351 Schumacker, P.T. 2005. Mitochondrial complex III is required for hypoxia-induced ROS
352 production and cellular oxygen sensing. *Cell Metab.* **1**(6): 401–408.
353 doi:10.1016/j.cmet.2005.05.001.
- 354 Joanny, P., Steinberg, J., Robach, P., Richalet, J.P., Gortan, C., Gardette, B., and Jammes, Y. 2001.
355 Operation Everest III (Comex’97): the effect of simulated severe hypobaric hypoxia on lipid
356 peroxidation and antioxidant defence systems in human blood at rest and after maximal
357 exercise. *Resuscitation* **49**(3): 307–314.
- 358 Klimova, T., and Chandel, N.S. 2008. Mitochondrial complex III regulates hypoxic activation of HIF.
359 *Cell Death and Differentiation* **15**(4): 660–666. doi:10.1038/sj.cdd.4402307.

- 360 Kumar, H., and Choi, D.-K. 2015. Hypoxia Inducible Factor Pathway and Physiological Adaptation: A
361 Cell Survival Pathway? *Mediators Inflamm* **2015**. doi:10.1155/2015/584758.
- 362 Kyparos, A., Riganas, C., Nikolaidis, M.G., Sampanis, M., Koskolou, M.D., Grivas, G.V., Kouretas, D.,
363 and Vrabas, I.S. 2012. The effect of exercise-induced hypoxemia on blood redox status in
364 well-trained rowers. *Eur. J. Appl. Physiol.* **112**(6): 2073–2083. doi:10.1007/s00421-011-2175-
365 x.
- 366 Lamb, G.D., and Westerblad, H. 2011. Acute effects of reactive oxygen and nitrogen species on the
367 contractile function of skeletal muscle. *J. Physiol. (Lond.)* **589**(Pt 9): 2119–2127.
368 doi:10.1113/jphysiol.2010.199059.
- 369 Legrand, R., Ahmaidi, S., Moalla, W., Chocquet, D., Marles, A., Prieur, F., and Mucci, P. 2005. O₂
370 arterial desaturation in endurance athletes increases muscle deoxygenation. *Med Sci Sports
371 Exerc* **37**(5): 782–788.
- 372 Martin, D., Powers, S., Cicale, M., Collop, N., Huang, D., and Criswell, D. 1992. Validity of pulse
373 oximetry during exercise in elite endurance athletes. *J. Appl. Physiol.* **72**(2): 455–458.
374 doi:10.1152/jappl.1992.72.2.455.
- 375 McGinnis, G., Kliszczewicz, B., Barberio, M., Ballmann, C., Peters, B., Slivka, D., Dumke, C., Cuddy, J.,
376 Hailes, W., Ruby, B., and Quindry, J. 2014. Acute hypoxia and exercise-induced blood
377 oxidative stress. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* **24**(6): 684–693. doi:10.1123/ijsnem.2013-0188.
- 378 Mehta, D., and Malik, A.B. 2006. Signaling Mechanisms Regulating Endothelial Permeability.
379 *Physiological Reviews* **86**(1): 279–367. doi:10.1152/physrev.00012.2005.
- 380 Nielsen, H.B. 2003. Arterial desaturation during exercise in man: implication for O₂ uptake and work
381 capacity. *Scand J Med Sci Sports* **13**(6): 339–358.
- 382 Pialoux, V., Brugniaux, J.V., Fellmann, N., Richalet, J.-P., Robach, P., Schmitt, L., Coudert, J., and
383 Mounier, R. 2009a. Oxidative stress and HIF-1 alpha modulate hypoxic ventilatory responses
384 after hypoxic training on athletes. *Respir Physiol Neurobiol* **167**(2): 217–220.
385 doi:10.1016/j.resp.2009.04.012.
- 386 Pialoux, V., Hanly, P.J., Foster, G.E., Brugniaux, J.V., Beaudin, A.E., Hartmann, S.E., Pun, M., Duggan,
387 C.T., and Poulin, M.J. 2009b. Effects of Exposure to Intermittent Hypoxia on Oxidative Stress
388 and Acute Hypoxic Ventilatory Response in Humans. *Am J Respir Crit Care Med* **180**(10):
389 1002–1009. doi:10.1164/rccm.200905-0671OC.
- 390 Pialoux, V., Mounier, R., Rock, E., Mazur, A., Schmitt, L., Richalet, J.-P., Robach, P., Coudert, J., and
391 Fellmann, N. 2009c. Effects of acute hypoxic exposure on prooxidant/antioxidant balance in
392 elite endurance athletes. *Int J Sports Med* **30**(2): 87–93. doi:10.1055/s-0028-1103284.
- 393 Powers, S.K., Dodd, S., Lawler, J., Landry, G., Kirtley, M., McKnight, T., and Grinton, S. 1988. Incidence
394 of exercise induced hypoxemia in elite endurance athletes at sea level. *Eur J Appl Physiol
395 Occup Physiol* **58**(3): 298–302.
- 396 Powers, S.K., and Jackson, M.J. 2008. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and
397 Impact on Muscle Force Production. *Physiol Rev* **88**(4): 1243–1276.
398 doi:10.1152/physrev.00031.2007.
- 399 Powers, S.K., Nelson, W.B., and Hudson, M.B. 2011. Exercise-induced oxidative stress in humans:
400 Cause and consequences. *Free Radical Biology and Medicine* **51**(5): 942–950.
401 doi:10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.009.
- 402 Powers, S.K., Radak, Z., and Ji, L.L. 2016. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *J.
403 Physiol. (Lond.)* **594**(18): 5081–5092. doi:10.1113/JP270646.
- 404 Quindry, J., Dumke, C., Slivka, D., and Ruby, B. 2016. Impact of extreme exercise at high altitude on
405 oxidative stress in humans. *J. Physiol. (Lond.)* **594**(18): 5093–5104. doi:10.1113/JP270651.
- 406 Raberin, A., Meric, H., Mucci, P., Ayerbe, J.L., and Durand, F. 2019. Muscle and cerebral oxygenation
407 during exercise in athletes with exercise-induced hypoxemia: a comparison between sea
408 level and acute moderate hypoxia. *European Journal of Sport Science* **0**(ja): 1–22.
409 doi:10.1080/17461391.2019.1669717.
- 410 Reid, M.B., Khawli, F.A., and Moody, M.R. 1993. Reactive oxygen in skeletal muscle. III. Contractility
411 of unfatigued muscle. *J. Appl. Physiol.* **75**(3): 1081–1087. doi:10.1152/jappl.1993.75.3.1081.

- 412 Ribon, A., Pialoux, V., Saugy, J.J., Rupp, T., Faiss, R., Debevec, T., and Millet, G.P. 2016. Exposure to
413 hypobaric hypoxia results in higher oxidative stress compared to normobaric hypoxia.
414 *Respiratory Physiology & Neurobiology* **223**: 23–27. doi:10.1016/j.resp.2015.12.008.
- 415 Sies, H., and Jones, D.P. 2007. *Oxydative Stress*. Amsterdam: Elsevier.
- 416 Smith, K.A., and Schumacker, P.T. 2019. Sensors and signals: the role of reactive oxygen species in
417 hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J. Physiol. (Lond.)* **597**(4): 1033–1043.
418 doi:10.1113/JP275852.
- 419 Stewart, I.B., and Pickering, R.L. 2007. Effect of prolonged exercise on arterial oxygen saturation in
420 athletes susceptible to exercise-induced hypoxemia. *Scand J Med Sci Sports* **17**(4): 445–451.
421 doi:10.1111/j.1600-0838.2006.00563.x.
- 422 Szal, S.E., and Schoene, R.B. 1989. Ventilatory response to rowing and cycling in elite oarswomen. *J.*
423 *Appl. Physiol.* **67**(1): 264–269. doi:10.1152/jappl.1989.67.1.264.
- 424 West, J.B., and Mathieu-Costello, O. 1995. Stress failure of pulmonary capillaries as a limiting factor
425 for maximal exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **70**(2): 99–108.
- 426 West, J.B., Tsukimoto, K., Mathieu-Costello, O., and Prediletto, R. 1991. Stress failure in pulmonary
427 capillaries. *J. Appl. Physiol.* **70**(4): 1731–1742.
428
- 429

Draft

430 Table 1: Subject characteristics

	EIH (n = 9)	NEIH (n = 10)
Age (years)	25.5 ± 1.5*	33.8 ± 2.3
Height (cm)	181 ± 2	176 ± 2
Body mass (kg)	71.7 ± 2.3	69.6 ± 2.3
Body mass index (m/kg²)	21.7 ± 0.6	22.2 ± 0.4

431 Values are mean ± SEM. * $p < 0.05$ different from NEIH

432

Draft

433 Table 2: Rest and maximal exercise parameters

	Group	SL	H1	H2
SpO₂rest (%)	EIH	98.7 ± 0.2	94.3 ± 0.4*†	94.3 ± 0.4*†
	NEIH	99.1 ± 0.1	96 ± 0.4a	97.4 ± 0.3†‡
SpO₂max (%)	EIH	93.2 ± 0.3*	79.7 ± 1.0*†	81.2 ± 1.1*†
	NEIH	96.8 ± 0.4	84.7 ± 0.6†	87.1 ± 0.8†‡
VE rest (l.min⁻¹)	EIH	16.0 ± 0.7	18.1 ± 0.7†	20.0 ± 0.7†‡
	NEIH	13.8 ± 0.6	15.6 ± 1.4†	18.1 ± 1.0†‡
VE max (l.min⁻¹)	EIH	172 ± 4.9	184 ± 5.5	191 ± 4.9†
	NEIH	175 ± 7.9	181 ± 6.9	183 ± 7.3
VO₂max (ml.min⁻¹.kg⁻¹)	EIH	69.2 ± 1.8	58.4 ± 2.0†	59.3 ± 1.5†
	NEIH	65.3 ± 3.0	52.7 ± 1.9†	55.8 ± 2.2†
Watt_{max} (Watt)	EIH	465 ± 12*	416 ± 11*†	406 ± 10*†
	NEIH	409 ± 13	366 ± 11†	362 ± 10†

434 SL: sea level; H1: short-term exposure to altitude; H2: prolonged exposure to altitude; SpO₂rest:
 435 peripheral capillary oxygen saturation at rest; SpO₂max: peripheral capillary oxygen saturation at
 436 maximal exercise; VE rest: minute ventilation at rest; VE max: minute ventilation at maximal exercise;
 437 VO₂max: maximal oxygen uptake, Watt_{max}: maximal exercising wattage maintained for at least one
 438 minute. Values are mean ± SD. *p* < 0.05 * different from NEIH; †: different from SL; ‡: different from
 439 H1.

440

Draft

441 Table 3 : Plasma oxidative stress markers

Condition Exercise	Sea-Level		H1		H2	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
SOD ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)						
EIH	18.0 ± 0.9	22.2 ± 1§	22.4 ± 0.7†	22.9 ± 0.6*	19.5 ± 0.5‡	21.5 ± 0.5§
NEIH	20.2 ± 0.9	22.5 ± 0.9	21.1 ± 0.7	20.7 ± 0.5	18.8 ± 0.5‡	21.2 ± 0.5§
<i>Condition (P = 0.034); Exercise (P = 0.001); Group x Condition (P = 0.046); Condition x Exercise (P = 0.008)</i>						
GPX ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)						
EIH	45.4 ± 2.9	46.5 ± 3.9	53 ± 2.6†	48.5 ± 2.2	52.5 ± 2.4†	43.9 ± 3.3§
NEIH	45.5 ± 2.7	51.3 ± 3.7	50.8 ± 2.5†	48.8 ± 2	49.9 ± 2.3†	44.9 ± 3.2§
<i>Condition x Exercise (P = 0.040)</i>						
CAT ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)						
EIH	95 ± 19	176 ± 37§	37.1 ± 4.0†	53.9 ± 4.8§†	50.8 ± 8.4	61.5 ± 9.9§†
NEIH	110 ± 38	152 ± 40§	28.8 ± 3.8†	40.9 ± 4.2§†	19 ± 2.3	45.9 ± 5.2§†
<i>Condition (P < 0.001); Exercise (P = 0.009)</i>						
FRAP ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)						
EIH	532 ± 40	422 ± 38§	340 ± 40†	355 ± 50	485 ± 60	638 ± 80§‡
NEIH	479 ± 38	436 ± 36	321 ± 38†	381 ± 48	361 ± 57	450 ± 76
<i>Condition (P < 0.001); Group x Condition (P = 0.073); Condition x Exercise (P = 0.002)</i>						
AOPP ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)						
EIH	47.2 ± 3.4*	54.6 ± 6.8*	38.2 ± 4.4	57.1 ± 10.1§	51 ± 6.1*	65.1 ± 8.2*§
NEIH	28.4 ± 6.4	32.9 ± 6.4	35.7 ± 4.1	48 ± 10.2§	30.1 ± 5.7	46.8 ± 7.6§
<i>Group (P = 0.024); Exercise (P = 0.007)</i>						
NOx ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)						
EIH	23.5 ± 3.1	36.7 ± 3.7*§	32.7 ± 1.7†	33.4 ± 1.9	39.2 ± 3.0*†	51.7 ± 3.8*§†‡
NEIH	19.5 ± 2.8	22.2 ± 3.3	30.4 ± 1.3†	34.4 ± 1.6§†	27.8 ± 2.7†	37.3 ± 3.3§†
<i>Group (P = 0.001); Group x Condition (P = 0.045); Condition (P < 0.001); Exercise (P < 0.001); Condition x Exercise (P = 0.039)</i>						

442 SL: sea level; H1: short-term exposure to altitude; H2: prolonged exposure to altitude; AOPP,
 443 advanced oxidation protein product; FRAP, ferric reducing antioxidant power; GPX, glutathione
 444 peroxidase; NOx, Nitric oxide metabolites; SOD, Superoxide dismutase. Values are mean ± SEM. *p* <
 445 0.05 * Different from NEIH, †: different from SL, ‡: different from H1, § different from pre-exercise.

446

Conclusions de l'étude 3 :

Cette troisième étude rapporte un stress oxydant supérieur chez les athlètes HIE dès le repos au niveau de la mer. Ce stress oxydant plus élevé par rapport aux athlètes contrôles est également présent après l'effort en normoxie mais semble s'atténuer lors du premier jour d'exposition en altitude. Après 5 jours en altitude modérée, le stress oxydant est de nouveau exacerbé dans le groupe HIE au repos et après l'exercice.

La répétition des épisodes hypoxémiques pourrait être à l'origine de l'augmentation du stress oxydant chez les athlètes HIE. En effet, bien que les mécanismes sous-jacents soient encore étudiés, les études rapportent une augmentation de la production de ROS lorsque la disponibilité de l'O₂ diminue (Debevec et al. 2015a; Ribon et al. 2016). Dans ce contexte plusieurs études ont rapporté une corrélation entre le degré d'hypoxémie rencontré lors d'un exercice hypoxique et l'augmentation des marqueurs d'oxydation des lipides ou des protéines (Bailey et al. 2001; Pialoux et al. 2009d). Ces résultats viennent appuyer la corrélation entre l'hypoxémie rencontrée pendant l'exercice en plaine et les marqueurs d'oxydation des protéines trouvés dans cette étude ($r=0.48$, $p=0.04$). La répétition des épisodes hypoxémiques expliquerait la présence d'un stress oxydant plus élevé dès le repos chez l'athlète HIE. Cependant, une relation inverse est également envisageable. De par leurs implications dans le processus inflammatoire et sur la perméabilité de la membrane (Nielsen 2003; Mehta and Malik 2006), l'excès de ROS dans le groupe HIE pourrait également être interprété comme une cause du développement du phénomène HIE.

Après un jour d'exposition en altitude, la différence de stress oxydant entre les deux groupes semble s'estomper avant et après l'exercice, sans doute masquée par l'impact de l'hypoxie et de l'exercice hypoxique sur la balance pro-antioxydant. Il est donc peu surprenant d'observer des niveaux de VE mais également de Pap et PVR (étude 4) similaires entre les deux groupes sachant que le stress oxydant est impliqué dans la RVH et le déclenchement de la VPH (Pialoux et al. 2009a, 2009b; Wolin Michael S. et al. 2019). Après 5 jours d'exposition en revanche, les différences de statuts redox entre les deux groupes semblent s'intensifier. Si l'exercice en hypoxie induit des réponses communes à l'ensemble des athlètes sur les enzymes antioxydantes, le groupe HIE présente des marqueurs d'oxydation plus élevés témoignant d'un stress oxydant plus important, notamment à l'exercice où les défenses antioxydantes semblent dépassées par la production de ROS. Le stress oxydant s'accompagne dans le groupe HIE d'une augmentation de la VE max en accord avec les précédentes études (Pialoux et al. 2009a, 2009b). L'ensemble de ces résultats semble indiquer que 5 jours

d'exposition en altitude modérée suffisent à restaurer les différences de balance pro-antioxydant observées en normoxie, bien qu'un impact de l'hypoxie soit également observé. Si la désaturation exacerbée des athlètes HIE au repos et à l'effort peut avoir joué un rôle dans la surproduction de ROS après 5 jours, elle n'est sans doute pas le seul facteur explicatif, puisque les différences de stress oxydant s'atténuent après un jour malgré des chutes de SaO₂ plus marquées chez les athlètes HIE.

De futures études sont nécessaires pour identifier le site de la surproduction de ROS chez les athlètes HIE. En effet, si la plupart des auteurs s'accordent sur le muscle comme principal organe source de production à l'effort, les poumons et le cœur peuvent également être à l'origine d'une production exacerbée de ROS (Powers and Jackson 2008b). Dans les circonstances de la HIE et encore plus lorsque cette dernière est associée à l'exercice et/ou à l'hypoxie, il conviendrait de vérifier le site de production afin de mieux comprendre l'interaction entre le stress oxydant et la HIE. En effet une production pulmonaire exacerbée pourrait indiquer un rôle précurseur des ROS dans la HIE.

Enfin, cette étude soulève des perspectives quant à la santé à long terme des athlètes HIE. En effet, un excès de ROS et un stress oxydant chroniques sont associés à de nombreuses pathologies (Dhalla et al. 2000; Liao et al. 2007; Zuo et al. 2012) ainsi qu'au processus de vieillissement biologique (Finkel and Holbrook 2000). De futures investigations sont nécessaires pour éclairer cette notion de sport-santé.

Conclusion :

Les athlètes HIE présentent un déséquilibre de la balance pro-antioxydant en faveur d'un stress oxydant exacerbé au repos et après l'effort, au niveau de la mer.

Après 1 jour d'exposition en altitude modérée, les différences de statuts redox entre athlètes HIE et non-HIE semblent s'atténuer sans doute masquées par un impact de l'hypoxie plus important. En revanche, après 5 jours d'exposition les athlètes HIE ont de nouveau un stress oxydant plus élevé au repos et après l'exercice.

Ce stress oxydant n'impacte pas la performance aérobie et pourrait être lié à l'augmentation plus importante de la V_E max lorsque l'exposition se prolonge.

Etude 4 : Evolution de la rhéologie sanguine et relation avec l'hémodynamique pulmonaire durant les premiers jours d'exposition à l'altitude modérée

Antoine Raberin, Elie Nader, Jorge Lopez Ayerbe, Patrick Mucci, Philippe Connes*, Fabienne Durand*

Publié dans *Clinical Hemorheology and Microcirculation*

DOI : 10.3233/CH-190671

* Position équivalente

Evolution of blood rheology and its relationship to pulmonary hemodynamic during the first days of exposure to moderate altitude

Article type: Research Article

Authors: Raberin, Antoine^{a,*} | Nader, Elie^{b,c} | Ayerbe, Jorge Lopez^d | Mucci, Patrick^e | Connes, Philippe^{b,c} | Durand, Fabienne^{a,1}

Affiliations: [a] Laboratoire Européen Performance Santé Altitude (LEPSA), EA 4604, Université de Perpignan Via Domitia, Font Romeu, France | [b] Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité (LIBM) EA7424, Team Iaquo Vascular Biology and Red Blood Cell raquo, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, France | [c] Laboratoire d'Excellence du Globule Rouge (Labex GR-Ex), PRES Sorbonne, Paris, France | [d] Hospital Universitario German Trias i Pujol, Badalona, Spain | [e] Unité de recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société (URePSSS), EA 7369, Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, F-59000 Lille France

Correspondence: [*] Corresponding author: Antoine Raberin, Laboratoire Européen Performance Santé Altitude (LEPSA), EA 4604, Université de Perpignan Via Domitia, Font Romeu, France. Tel.: +33 682 173 800; E-mail: antoine.raberin@gmail.com.

Note: [1] These author contributed equally to this work.

Abstract: Blood rheology and hemodynamic parameters have never been explored together during acclimatization to altitude. This study aimed to investigate changes in blood rheology parameters and pulmonary hemodynamics during the first days of real moderate altitude exposure. Seventeen athletes were tested at sea-level, 20 hours after their arrival at 2,400 meters of altitude (H1) and five days later (H2). Blood was sampled to analyze red blood cell (RBC) aggregation, blood viscosity and hematocrit. Pulmonary arterial pressure (PAP), pulmonary capillary pressure (Pcap) and pulmonary vascular resistance (PVR) were assessed by echocardiography. We observed a rise in hematocrit, blood viscosity, RBC aggregation, PAP, Pcap and PVR between sea-level and H1. In H2, RBC aggregation, hematocrit, PAP, Pcap and PVR remained different compared to SL and no difference was observed between H1 and H2. Blood viscosity decreased in H2 and returned to sea-level values. Our results suggest that hemoconcentration occurring within the first hours of altitude exposure increased blood viscosity, which contributed to the changes in pulmonary hemodynamic. When blood viscosity decreased in H2, no change occurred in pulmonary hemodynamic parameters suggesting that hypoxic pulmonary vasoconstriction was still present. The elevated RBC aggregation observed after in H2 could participate in the increase of Pcap.

Keywords: Moderate altitude, pulmonary arterial pressure, pulmonary vascular resistance, blood viscosity, red blood cell aggregation

DOI: 10.3233/CH-190671

Journal: *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. Pre-press, no. Pre-press, pp. 1-8, 2019

Published: 23 August 2019

Présentation de l'étude 4 :

Afin de limiter la chute de PaO₂ entraînée par l'exposition en altitude, l'organisme met en place de nombreuses adaptations dont certaines se font dès les premières minutes d'exposition. C'est le cas de la VPH qui a pour objectif, lorsque l'hypoxie est focalisée sur certaines alvéoles, de redistribuer le sang vers les zones les plus ventilées du poumon afin de limiter l'inégalité du $\dot{V}A/\dot{Q}$.

En revanche, lorsque l'hypoxie se généralise à l'ensemble des poumons, la VPH entraîne l'élévation des PVR. La VPH s'accompagne d'un phénomène plus lent, le remodelage artériel, qui augmente la paroi et diminue la lumière des vaisseaux sanguins. Ainsi, les Pap et Pcap connaissent une augmentation lors de l'exposition en altitude (Allemann et al. 2004). De plus, selon la loi de Poiseuille, les résistances à l'écoulement d'un fluide sont décrites par $R = \eta L/r^4$ où r et L sont respectivement le rayon et la longueur du tube et η la viscosité du fluide. Ainsi si elles dépendent grandement de la lumière du vaisseau, les résistances vasculaires sont également fonction de la η sanguine. Or, les études décrivant l'évolution de la η sanguine lors d'une exposition en altitude chez le modèle animal sont peu nombreuses (Doyle and Walker 1990; Zhang et al. 2012; Pichon et al. 2012; Bor-Kucukatay et al. 2014; Núñez-Espinosa et al. 2014; Kang et al. 2016), et encore moins chez l'Homme (Palareti et al. 1984; Reinhart et al. 1991; Cheng et al. 2001; Moon et al. 2016; Grau et al. 2016). Néanmoins, l'un des principaux déterminants de la η sanguine, l'Hte, est impacté par l'altitude. En effet, l'altitude induit une hémococoncentration dès les premières heures d'exposition (Dill et al. 1969). En revanche, si la VPH est identifiée pour des altitudes aussi basses que 2 000 m (Swenson 2013), l'évolution de l'hémorhéologie à ces niveaux modérés d'altitude n'est pas décrite à ce jour chez l'Homme.

Nous avons vu dans les études 2 et 3 que la SpO₂ de repos en altitude était diminuée chez les athlètes HIE par rapport aux athlètes non-HIE. Ce résultat peut être dû à une augmentation de l'inégalité du $\dot{V}A/\dot{Q}$. Il est ainsi possible d'émettre l'hypothèse d'une VPH inadéquate chez les athlètes HIE augmentant l'inégalité du $\dot{V}A/\dot{Q}$ ainsi que les Pap et Pcap. De plus, de récentes études indiquent que la VPH est régulée par la détection des changements de disponibilité d'O₂ dans la mitochondrie (Sylvester et al. 2012; Wolin Michael S. et al. 2019). Or, ces derniers se font via les modifications du statut redox de la mitochondrie (Smith and Schumacker 2019), et l'étude 3 nous a montré que les athlètes HIE et non-HIE n'avaient pas les mêmes réponses au niveau du stress oxydant lors de l'exposition en altitude modérée. D'un autre côté, de récents travaux montrent que l'oxygénation des GR peut influencer leur déformabilité. Ainsi, la possibilité que les propriétés

hémorhéologiques et l'hémodynamique pulmonaire soient différentes entre des athlètes HIE et non-HIE dès le repos, ne pouvait être exclue.

Dans cette étude nous avons souhaité décrire l'évolution concomitante de la η sanguine et de l'hémodynamique pulmonaire afin de renseigner sur la VPH lors des premiers jours d'exposition en altitude modérée, et vérifier l'implication des propriétés rhéologiques dans cette dernière. Pour cela nous avons mesuré au repos la Pap, la Pcap et les PVR ainsi que la η sanguine totale et que deux de ses déterminants, l'Hte et l'agrégation des GR.

Evolution of blood rheology and its relationship to pulmonary hemodynamic during the first days of exposure to moderate altitude

Antoine Raberin^{a,*}, Elie Nader^{b,c}, Jorge Lopez Ayerbe^d, Patrick Mucci^e, Philippe Connes^{b,c,1} and Fabienne Durand^{a,1}

^aLaboratoire Européen Performance Santé Altitude (LEPSA), EA 4604, Université de Perpignan Via Domitia, Font Romeu, France

^bLaboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité (LIBM) EA7424, Team « Vascular Biology and Red Blood Cell », Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, France

^cLaboratoire d'Excellence du Globule Rouge (Labex GR-Ex), PRES Sorbonne, Paris, France

^dHospital Universitario German Trias i Pujol, Badalona, Spain

^eUnité de recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société (URePSSS), EA 7369, Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, F-59000 Lille France

Abstract.

Blood rheology and hemodynamic parameters have never been explored together during acclimatization to altitude. This study aimed to investigate changes in blood rheology parameters and pulmonary hemodynamics during the first days of real moderate altitude exposure.

Seventeen athletes were tested at sea-level, 20 hours after their arrival at 2,400 meters of altitude (H1) and five days later (H2). Blood was sampled to analyze red blood cell (RBC) aggregation, blood viscosity and hematocrit. Pulmonary arterial pressure (PAP), pulmonary capillary pressure (Pcap) and pulmonary vascular resistance (PVR) were assessed by echocardiography.

We observed a rise in hematocrit, blood viscosity, RBC aggregation, PAP, Pcap and PVR between sea-level and H1. In H2, RBC aggregation, hematocrit, PAP, Pcap and PVR remained different compared to sea-level and no difference was observed between H1 and H2. Blood viscosity decreased in H2 and returned to sea-level values.

Our results suggest that hemoconcentration occurring within the first hours of altitude exposure increased blood viscosity, which contributed to the changes in pulmonary hemodynamic. When blood viscosity decreased in H2, no change occurred in pulmonary hemodynamic parameters suggesting that hypoxic pulmonary vasoconstriction was still present. The elevated RBC aggregation observed after in H2 could participate in the increase of Pcap.

Keywords: Moderate altitude, pulmonary arterial pressure, pulmonary vascular resistance, blood viscosity, red blood cell aggregation

1. Introduction

Altitude exposure is associated with a drop in atmospheric pressure and partial O₂ pressure leading to a decrease in arterial oxygen content and an inadequate O₂ supply. This stressful situation is

¹These author contributed equally to this work.

*Corresponding author: Antoine Raberin, Laboratoire Européen Performance Santé Altitude (LEPSA), EA 4604, Université de Perpignan Via Domitia, Font Romeu, France. Tel.: +33 682 173 800; E-mail: antoine.raberin@gmail.com.

accompanied by specific adaptations, which are dependent on the level of altitude and duration of exposure [1–3], such as hypoxic pulmonary vasoconstriction [4, 5]. Recent studies suggested that hypoxic pulmonary vasoconstriction could depend on mitochondrial O₂ sensing [6, 7]. Hypoxic pulmonary vasoconstriction serves to optimize ventilation-perfusion matching in focal hypoxia to enhance pulmonary gas exchange [5, 8]. However, when hypoxia is generalized to the entire pulmonary vascular bed, like during altitude exposure, hypoxic pulmonary vasoconstriction may cause a rise in pulmonary vascular resistance (PVR) and pulmonary artery pressure (PAP). PAP and PVR increase within hours after arrival at high altitude above 3,000 m [9] and persist upon prolonged exposure [10, 11], which may ultimately lead to pulmonary vascular remodeling [5]. However, if these responses are well reported in high altitude, only few studies [12–15] focused on the effects of moderate altitude (2,000–3,000 m) despite it is an usual altitude for short and prolonged sojourns, particularly with the development of outdoor sport activities.

It is well established that pulmonary artery pressure, like systemic artery pressure, is highly dependent on vascular resistance. According to the Poiseuille Law [16], vascular resistance depends on vessel diameters but also on blood viscosity. Blood is a non-newtonian shear thinning fluid whose viscosity is highly dependent on hematocrit but also on red blood cell rheological properties [17]. Few studies investigated the effects of hypoxia on blood rheology. Grau et al. [18] reported a decrease of red blood cell deformability after 12 h of hypoxic stimulus (normobaric hypoxia; FiO₂ = 12.35%). RBC aggregation and blood viscosity have been shown to increase after 18 hrs at 4,500 m but no change occurred in RBC deformability or plasma viscosity [19]. To the best of our knowledge, blood rheology responses to prolonged moderate altitude are still unknown. The contributions of blood viscosity to PAP and PVR increase in hypoxia have been previously taken into account using equations [20, 21] but no direct measurement has been made in the same time than pulmonary hemodynamics at moderate altitude.

The aim of the present study was to investigate the effects of prolonged real moderate altitude on blood rheology and pulmonary hemodynamics during the first five days of moderate altitude exposure. We hypothesized that hypoxia could induce concomitant changes in blood rheology and pulmonary hemodynamics.

2. Material and methods

2.1. Subjects

Seventeen healthy male volunteers were included in the study. They were aged between 20 and 40 years old, non-smokers and did not suffer from any known cardiovascular, metabolic or pulmonary diseases. They trained at least 8 hours a week in the previous 5 years. All participants resided at sea level and did not stay above 500 m in the previous 3 months before the protocol. Approval for this study was obtained from local ethics committee conformed with the Declaration of Helsinki (German Trias I Pujol Hospital, Badalona, Spain for sea-level condition and Health Ministry of Andorra for altitude condition). All participants gave their written informed consent.

2.2. Protocol

Baseline measurements were made at sea level (SL) in Barcelone, a city located 10 m above SL. All subjects were driven by bus to moderate altitude at 2,400 m (Pas de la Casa, Enveigt, Andorra), where they stayed for five days. The different physiological/biological measurements were made after one night of exposure (H1); and at a later stage after five days and nights of exposure (H2). All

subjects maintained similar physical activity levels during the study. To avoid temperature impact on hemodynamics analyses, ambient temperature was regulated to match with SL values at the time of physiological measurements.

2.3. Hemoglobin saturation

Hemoglobin saturation was evaluated at rest in a sitting position through peripheral capillary oxygen saturation (SpO_2) with a pulse oximeter probe (Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, USA) placed on the ear lobe. The PalmSAT[®] technology used in the Nonin Medical pulse oximeter yields a measurement accuracy of $\pm 2.1\%$ relative to the gold standard (CO-oximetry analysis of arterial blood samples) [22].

2.4. Measurements of hemodynamic parameters

Echocardiography measurements were performed by a cardiologist with a portable system (Vivid-I, General electric, Boston, MA, USA) in lying position. Stroke volume (SV) was derived from the following equation $SV = 3.14 \times (LVOT \text{ diameter}/2)^2 \times TVI$ where LVOT is the left ventricular outflow tract cross sectional area measured at rest and TVI the pulsed Doppler time-velocity integral measurements [23]. Cardiac output (Qc) was estimated as the product of SV and heart rate (HR). Systolic pulmonary arterial pressure (sPAP) was calculated from the maximum velocity of the continuous-Doppler tricuspid regurgitation jet and mean pulmonary arterial pressure (mPAP) was calculated as $mPAP = 0.61 \times sPAP + 2$, as previously reported [24]. Pulmonary vascular resistance (PVR) was defined as the ratio of the difference between mPAP and left atrial pressure (LAP) divided by Qc [25]. LAP was estimated from the ratio of Doppler mitral early flow-velocity wave (E) and tissue Doppler mitral annulus early diastolic velocity (E') with the following equation: $LAP = 1.9 + (1.24 \times E/E')$ [26]. Pulmonary capillary pressure (Pcap) was calculated as $0.4 \times (mPAP - LAP) + LAP$.

2.5. Hemorheological parameters

Blood samples were collected in the same lying position from the right antecubital vein in EDTA tubes (Becton Dickinson). Hemorheological analyses were performed within thirty minutes after blood sampling to avoid any blood alteration. Hematocrit (Hct) level was determined using a photometer (Hemocontrol, EKF Diagnostics, Cardiff, UK). Blood viscosity was measured after complete blood oxygenation, at native hematocrit and several shear rates (22.5, 45, 90 and 225 s^{-1}) using a cone/plate viscometer (Brookfield DVII+ with CPE40 spindle, Brookfield Engineering Labs, Natick, MA) [27]. Red blood cell aggregation was assessed by light transmission with the Myrenne aggregometer after shearing the suspension to 600 s^{-1} to dissociate pre-existing aggregates [28]. As recommended, the hematocrit of the suspension was standardized at 40% before the measurement to avoid any influence of the concentration of red blood cells on aggregation properties [27].

2.6. Statistical analysis

Data are reported as the mean \pm standard deviation (SD). All statistical analyses were performed using SPSS software (Ver 17.0). The effect of condition (SL, H1, H2) was analyzed by using a One-Way ANOVA completed with LSD *Post-Hoc* with a threshold for statistical significance set to $p < 0.05$.

Table 1
Subject characteristics

Number	17
Height (cm)	1.79 ± 0.06
Body mass (kg)	70.5 ± 5.9
Age (years)	29 ± 7.4
Body fat (%)	9.2 ± 1.2

Table 2
Physiological, cardiac and hemodynamic variations during exposure to moderate hypoxia

Variables	SL	H1	H2	ANOVA <i>p</i> -value
SpO ₂ (%)	98.9 ± 0.5	95.3 ± 1.6*	95.8 ± 2*	<0.001
sPAP (mmHg)	29.05 ± 5.3	33.64 ± 3.9*	33.05 ± 3.1 *	0.004
mPAP (mmHg)	19.67 ± 3.2	22.52 ± 2.4*	22.16 ± 1.9 *	0.003
Pcap(mmHg)	12.41 ± 1.4	13.66 ± 1.4*	13.94 ± 1.3*	0.001
PVR (WU)	2.07 ± 0.6	2.51 ± 0.6*	2.56 ± 0.8 *	0.043
HR (bpm)	66.7 ± 5	76.7 ± 13*	72.2 ± 9*	0.001
SV (ml)	83.0 ± 10	80.9 ± 16	76.2 ± 9.8	0.175
Qc (l.min ⁻¹)	5.5 ± 0.8	6.0 ± 1.2	5.6 ± 1.2	0.168
Hematocrit (%)	42.9 ± 2	45.4 ± 2.5*	46.9 ± 2.7*	<0.001

Post hoc differences compared to normoxia: **p* < 0.05.

3. Results

The participants' characteristics (height, body mass, age, body fat) are shown in Table 1. Table 2 shows the variation of SpO₂, pulmonary hemodynamics, cardiac parameters and hematocrit in sea-level and altitude conditions. SpO₂ decreased in H1 and H2 compared to SL. sPAP, mPAP, Pcap and PVR were higher in H1 and in H2 compared to SL. HR was higher in H1 and H2 compared to SL while SV remained unchanged. Cardiac output was not significantly different between the three conditions.

Hematocrit and HR were higher in H1 and H2 compared to SL (Table 2). The impact of altitude exposure on blood viscosity is presented in Fig. 1. Blood viscosity increased above SL values in H1 at all shear rates and returned to SL levels in H2, except for viscosity at 225s⁻¹ which only tended to return SL level (*p* = 0.09). Changes in RBC aggregation are shown in Fig. 2. RBC aggregation index was higher in H1 compared to SL and remained higher in H2.

4. Discussion

The major finding of this study is that moderate altitude exposure (2,400 m) induced changes in blood viscosity, RBC aggregation and pulmonary hemodynamics. Despite blood viscosity was restored to sea-level values after five days of exposure to hypoxia, pulmonary pressure, Hct and RBC aggregation remained higher under prolonged hypoxia.

The reduction in atmospheric pressure at moderate altitudes, i.e 567mmHg at 2,400 m, caused a decrease of about 25% in partial pressure of oxygen compared to SL, and thus a reduction in arterial pressure in O₂ and SpO₂. In agreement with previous studies conducted in human [13–15], this drop in SpO₂ was sufficient to induce tachycardia and a rise in pulmonary vascular tone after

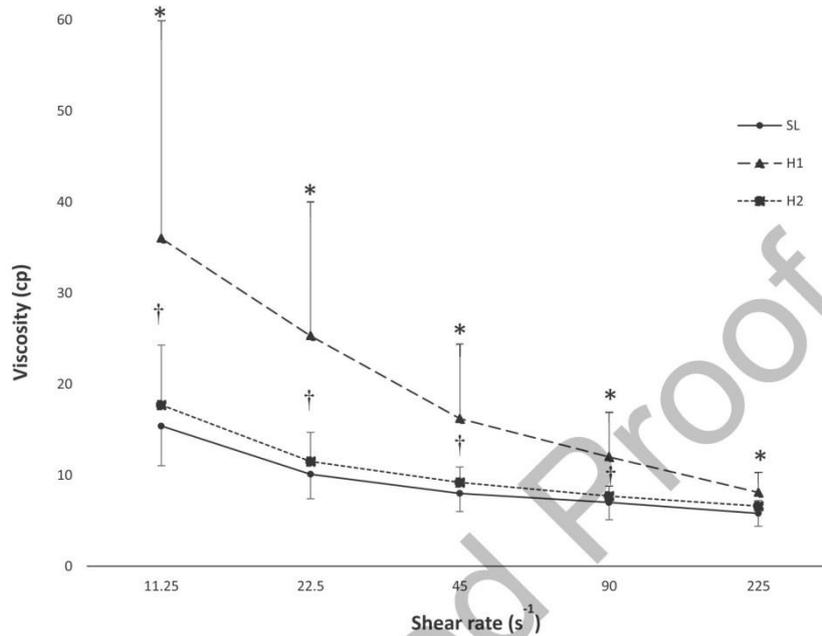


Fig. 1. Effect of moderate hypoxia exposure on blood viscosity. *Difference compared to normoxia, †difference compared to H1.

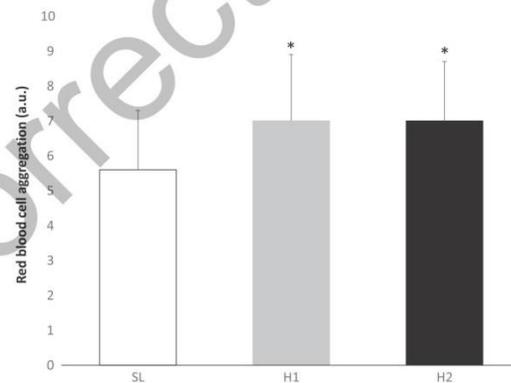


Fig. 2. Effect of moderate hypoxia exposure on red blood cell aggregation. *Difference compared to normoxia.

only 1 day exposure. Previous studies indicated that hypoxic pulmonary vasoconstriction may occur when the PaO₂ is reduced to a level where SpO₂ would be less than 90% [29, 30]. Hypoxic pulmonary vasoconstriction could be due to changes in mitochondrial O₂ sensing [6, 7] as well as inflammatory and endothelin responses [15]. However, others showed evidence of hypoxic pulmonary vasoconstriction at altitude as low as 1,600–2,400 m [13, 14]. The drop in oxygen gradient during acute hypobaric hypoxia exposure is also known to cause natriuresis, diuresis and fluid shift between intra and extravascular

spaces [31] leading to a rapid rise in Hct [32], as shown in our study. This acute hemoconcentration is, at least in part, responsible for the rise in blood viscosity observed between SL and H1. Indeed, the acute rise in PVR observed after one day at moderate altitude could be due to both hypoxic pulmonary vasoconstriction and the increase in blood viscosity.

We also observed an increase in RBC aggregation after one day at moderate altitude. Very few studies investigated the changes in RBC aggregation caused by hypoxia/altitude and the results are not consistent. While Moon et al. [33] recently reported that acute normobaric hypoxia did not affect RBC aggregation, Zhang et al. [34] observed that only 5 min of acute normobaric hypoxia increased RBC aggregation. Kang et al. [35] found that both chronic intermittent and continuous normobaric hypoxia resulted in a rise in RBC aggregation. The reasons of these changes in RBC aggregation during acute or chronic normobaric hypoxia exposure are unknown and the present study is the first one to report a rise in RBC aggregation after 1 day of hypobaric hypoxia (moderate altitude) exposure. RBC aggregation depends on both cellular (RBC aggregability) and plasma factors, such as fibrinogen concentration. Fibrinogen level was not measured in the present study but several studies provided evidence that fibrinogen production could be stimulated by hypobaric hypoxic stimulus [36, 37]. Indeed, one could speculate that the rise in RBC aggregation could be attributed to an increase of plasma fibrinogen level after one day of moderate altitude exposure. RBC aggregation is known to affect both blood viscosity (at low shear rates) and blood flow structuring in microcirculation [38]. RBCs need to flow as single cells when they go through small capillaries. Indeed, any increase in RBC aggregation would affect blood flow at the entry of capillaries, as well as into the capillaries [38, 39]. We suspect that the increased RBC aggregation, in association with pulmonary hypoxic vasoconstriction and the increase in blood viscosity, could have played a role in the increase of pulmonary vascular resistance, pulmonary capillary pressure and mean pulmonary arterial pressure at day 1 of moderate altitude exposure.

After five days of moderate altitude exposure, SpO₂ remained lower and HR higher than in SL indicating that acclimatization process was not fully completed. Surprisingly, despite Hct and RBC aggregation were still high in H2, blood viscosity returned to SL values. Indeed, the drop in blood viscosity between H1 and H2 could not be attributed to hemodilution. Unfortunately, it was not possible to investigate RBC deformability and plasma viscosity in this study and no study investigated the changes in these parameters after five days of moderate altitude exposure. It is highly possible that five days of hypobaric hypoxia could have also affected RBC deformability and/or plasma viscosity, which could have compensated the rise in Hct to normalize blood viscosity. Further studies are clearly needed to address these points.

Although blood viscosity returned to SL level in H2, sPAP, mPAP, PVR and Pcap remained higher in H2 compared to SL. Levine et al. [13] previously reported high values of sPAP and mPAP in elderly subject after 5 days at 2,500 m above sea level and Lichtenauer et al. [15] showed a rise in PVR and sPAP after 3 days at 2,900 m. These authors suggested that these results would be partly due to pulmonary arterial remodeling process and the persistence of hypoxic pulmonary vasoconstriction. The small muscular pulmonary arteries are known to be the major site of hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary vascular remodeling [40] which could explain why sPAP and mPAP remained elevated in H2. As previously discussed, the persistence of increased RBC aggregation could also participate in the increase in pulmonary capillary pressure. Indeed, it seems that impaired pulmonary hemodynamics after 5 days of moderate altitude exposure would not be due to increased blood viscosity and would be caused by hypoxic pulmonary vasoconstriction/vascular remodeling and increased RBC aggregation.

Our study investigated for the first time the evolution of hemorheological parameters and their relationship with pulmonary hemodynamics in human during the first five days of moderate altitude exposure. Hemoconcentration, pulmonary vasoconstriction, and increased RBC aggregation and blood viscosity seem to be involved in the increase of pulmonary vascular resistance at the onset of moderate altitude exposure. Surprisingly, after 5 days of hypobaric hypoxia, blood viscosity returned to sea level

despite persistent hemoconcentration. Indeed, the increase of pulmonary vascular resistance during prolonged moderate altitude exposure would be mainly due to hypoxic vasoconstriction and increased RBC aggregation. Further studies are needed to investigate the role of RBC deformability and plasma viscosity in the hemodynamic response to moderate altitude.

References

- [1] Dempsey JA, Morgan BJ. Humans In Hypoxia: A Conspiracy Of Maladaptation?! *Physiology*. 2015;30(4):304-16. 10.1152/physiol.00007.2015
- [2] West JB. High-Altitude Medicine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(12):1229-37. 10.1164/rccm.201207-1323CI
- [3] Bärtsch P, Saltin B. General introduction to altitude adaptation and mountain sickness. *Scand J Med Sci Sports*. 2008;18(Suppl 1):1-10. 10.1111/j.1600-0838.2008.00827.x.
- [4] Anand IS. Hypoxia and the pulmonary circulation. *Thorax*. 1994;49(Suppl):S19-24.
- [5] Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JPT. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev*. 2012;92(1):367-520. 10.1152/physrev.00041.2010
- [6] Wolin MS, Alruwaili N, Kandhi S. Studies on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction Detect a Novel Role for the Mitochondrial Complex I Subunit Ndufs2 in Controlling Peroxide Generation for Oxygen-Sensing. *Circulation Research*. 2019;124(12):1683-5. 10.1161/CIRCRESAHA.119.315137
- [7] Dunham-Snary Kimberly J, Wu Danchen, Potus François, Sykes Edward A, Mewburn Jeffrey D, Charles Rebecca L, et al. Ndufs2, a Core Subunit of Mitochondrial Complex I, Is Essential for Acute Oxygen-Sensing and Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *Circulation Research*. 2019;124(12):1727-46. 10.1161/CIRCRESAHA.118.314284
- [8] Kylhammar D, Rådegran G. The principal pathways involved in the *in vivo* modulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction, pulmonary arterial remodelling and pulmonary hypertension. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(4):728-56. 10.1111/apha.12749
- [9] Allemann Y, Rotter M, Hutter D, Lipp E, Sartori C, Scherrer U, et al. Impact of acute hypoxic pulmonary hypertension on LV diastolic function in healthy mountaineers at high altitude. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(3):H856-862. 10.1152/ajpheart.00518.2003
- [10] Hultgren HN, Kelly J, Miller H. Pulmonary circulation in acclimatized man at high altitude. *Journal of Applied Physiology*. 1965;20(2):233-8.
- [11] Swenson ER. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *High Altitude Medicine & Biology*. 2013;14(2):101-10. 10.1089/ham.2013.1010
- [12] Swenson ER, Robertson HT, Hlastala MP. Effects of inspired carbon dioxide on ventilation-perfusion matching in normoxia, hypoxia, and hyperoxia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(6):1563-9. 10.1164/ajrccm.149.6.8004314
- [13] Levine Benjamin D, Zuckerman Julie H, deFilippi Christopher R. Effect of High-Altitude Exposure in the Elderly. *Circulation*. 1997;96(4):1224-32. 10.1161/01.CIR.96.4.1224
- [14] Smith TG, Talbot NP, Chang RW, Wilkinson E, Nickol AH, Newman DG, et al. Pulmonary artery pressure increases during commercial air travel in healthy passengers. *Aviat Space Environ Med*. 2012;83(7):673-6.
- [15] Lichtenauer M, Goebel B, Paar V, Wernly B, Gecks T, Rohm I, et al. Acute effects of moderate altitude on biomarkers of cardiovascular inflammation and endothelial function and their differential modulation by dual endothelin receptor blockade. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;67(1):101-13. 10.3233/CH-170273.
- [16] Pfützner J. Poiseuille and his law. *Anaesthesia*. 1976;31(2):273-5. 10.1111/j.1365-2044.1976.tb11804.x
- [17] Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2003;29(5):435-50. 10.1055/s-2003-44551
- [18] Grau M, Lauten A, Hoepfner S, Goebel B, Brenig J, Jung C, et al. Regulation of red blood cell deformability is independent of red blood cell-nitric oxide synthase under hypoxia. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016;63(3):199-215. 10.3233/CH-162044
- [19] Reinhart WH, Kayser B, Singh A, Waber U, Oelz O, Bärtsch P. Blood rheology in acute mountain sickness and high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol*. 1991;71(3):934-8. 10.1152/jappl.1991.71.3.934
- [20] Naeije R, Dedobbeleer C. Pulmonary hypertension and the right ventricle in hypoxia. *Exp Physiol*. 2013;98(8):1247-56. 10.1113/expphysiol.2012.069112
- [21] Naeije R, Vanderpool R. Pulmonary hypertension and chronic mountain sickness. *High Alt Med Biol*. 2013;14(2):117-25. 10.1089/ham.2012.1124
- [22] Martin D, Powers S, Cicale M, Collop N, Huang D, Criswell D. Validity of pulse oximetry during exercise in elite endurance athletes. *J Appl Physiol*. 1992;72(2):455-8. 10.1152/jappl.1992.72.2.455

- [23] Christie J, Sheldahl LM, Tristani FE, Sagar KB, Ptacin MJ, Wann S. Determination of stroke volume and cardiac output during exercise: Comparison of two-dimensional and Doppler echocardiography, Fick oximetry, and thermodilution. *Circulation*. 1987;76(3):539-47.
- [24] Naeije R, Huez S, Lamotte M, Retailleau K, Neupane S, Abramowicz D, et al. Pulmonary artery pressure limits exercise capacity at high altitude. *Eur Respir J*. 2010;36(5):1049-55. 10.1183/09031936.00024410
- [25] Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, Saggarr R, Saggarr R, Vachiery J-L, et al. Exercise-induced Pulmonary Hypertension: Physiological Basis and Methodological Concerns. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(6):576-83. 10.1164/rccm.201211-2090CI
- [26] Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1527-33.
- [27] Baskurt O, Boynard M, Cokelet G, Connes P, Cooke BM, Forconi S, et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2009;42(2):75-97.
- [28] Schmid-Schönbein H, Kline KA, Heinich L, Volger E, Fischer T. Microrheology and light transmission of blood. *Pflügers Arch*. 1975;354(4):299-317. 10.1007/BF00587849
- [29] Naeije R, Chesler N. Pulmonary circulation at exercise. *Compr Physiol*. 2012;2(1):711-41. 10.1002/cphy.c100091
- [30] Faoro V, Deboeck G, Vicenzi M, Gaston A-F, Simaga B, Doucende G, et al. Pulmonary Vascular Function and Aerobic Exercise Capacity at Moderate Altitude. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(10):2131-8. 10.1249/MSS.0000000000001320
- [31] Arjamaa O, Nikinmaa M. Hypoxia regulates the natriuretic peptide system. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2011;3(3):191-201.
- [32] Dill DB, Horvath SM, Dahms TE, Parker RE, Lynch JR. Hemoconcentration at altitude. *J Appl Physiol*. 1969;27(4):514-8. 10.1152/jappl.1969.27.4.514
- [33] Moon H-W, Shin S-H, Lee C-H, Park H-Y, Sunoo S, Nam S-S. Effects of various acute hypoxic conditions on the hemorheological response during exercise and recovery 1. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2016;63(4):451-60. 10.3233/CH-16163
- [34] Zhang M, Li XM, Feng J, Xu GJ, Liu XB, Jiang H, et al. [Changes of blood viscosity and erythrocyte rheology in acute hypoxic hypoxia mice]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2012;28(5):454-7.
- [35] Kang J, Li Y, Hu K, Lu W, Zhou X, Yu S, et al. Chronic intermittent hypoxia versus continuous hypoxia: Same effects on hemorheology? *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016;63(3):245-55. 10.3233/CH-151973
- [36] Imoberdorf R, Garlick PJ, McNurlan MA, Casella GA, Peheim E, Turgay M, et al. Enhanced synthesis of albumin and fibrinogen at high altitude. *Journal of Applied Physiology*. 2001;90(2):528-37. 10.1152/jappl.2001.90.2.528
- [37] Vij AG. Effect of prolonged stay at high altitude on platelet aggregation and fibrinogen levels. *Platelets*. 2009;20(6):421-7. 10.1080/09537100903116516
- [38] Baskurt OK, Meiselman HJ. RBC aggregation: More important than RBC adhesion to endothelial cells as a determinant of *in vivo* blood flow in health and disease. *Microcirculation*. 2008;15(7):585-90. 10.1080/10739680802107447
- [39] Tripette J, Alexy T, Hardy-Dessources M-D, Mouguel D, Beltan E, Chalabi T, et al. Red blood cell aggregation, aggregate strength and oxygen transport potential of blood are abnormal in both homozygous sickle cell anemia and sickle-hemoglobin C disease. *Haematologica*. 2009;94(8):1060-5. 10.3324/haematol.2008.005371
- [40] Howell K, Ooi H, Preston R, McLoughlin P. Structural basis of hypoxic pulmonary hypertension: The modifying effect of chronic hypercapnia: Structural basis of pulmonary hypertension. *Experimental Physiology*. 2004;89(1):66-72. 10.1113/expphysiol.2003.026765

Conclusions de l'étude 4

Cette étude montre que l'effet de l'altitude sur les déterminants de la η sanguine et sur l'hémodynamique pulmonaire est plus important que l'effet de la HIE puisque ce dernier n'est pas observable. Nous avons ainsi présenté les résultats de la cohorte totale d'athlètes sans les différencier en fonction de la présence ou de l'absence de la HIE. L'absence de différences hémodynamiques et hémorhéologiques entre les deux groupes semble indiquer qu'il est peu probable que ces paramètres soient liés à la chute de SpO_2 de repos, plus importante chez les athlètes HIE durant un séjour de 6 jours en altitude modérée.

Les résultats principaux de cette étude montrent une augmentation concomitante de la η sanguine, des Pap systolique et moyenne, de la Pcap et de PVR lors des mesures effectuées après un jour d'exposition. En revanche, si les valeurs de η sanguine sont normalisées après cinq jours d'exposition, l'hémodynamique pulmonaire n'est pas modifiée par rapport au début de l'exposition et reste supérieure aux valeurs du niveau de la mer.

Durant le premier jour d'exposition, l'hémoconcentration observée ainsi que l'augmentation de l'agrégation des GR sont en partie responsables d'une hausse de la η sanguine. Cette dernière participe avec la VPH à l'élévation des PVR et donc à l'augmentation des Pap systolique et moyenne et de la Pcap. Par ailleurs, l'agrégation des GR est déterminante pour l'écoulement du sang au niveau de la microcirculation, dans les plus petits capillaires que les GR doivent traverser un à un. Ainsi, l'élévation de l'agrégation des GR va affecter le débit sanguin à l'entrée et à l'intérieur des capillaires. Il s'agit donc d'un paramètre important dans l'augmentation de la Pcap.

La normalisation de la η sanguine après 5 jours d'exposition n'est pas expliquée par une hémodilution ou une chute de l'agrégation des GR puisque leurs moyennes restent identiques à celles du début d'exposition et supérieures à celles du niveau de la mer. Dans cette étude nous n'avons pas pu mesurer la η plasmatique et la déformabilité des GR qui sont deux facteurs influençant la η sanguine, connus pour évoluer en altitude (Esteva et al. 2009; Núñez-Espinosa et al. 2014). Ces paramètres pourraient en effet être responsables de la normalisation de la η sanguine. Cette dernière ne s'accompagnant pas d'une diminution des PVR et de la Pap pourrait nous laisser penser que le maintien de hauts niveaux d'hémodynamique pulmonaire est dû à la VPH et au remodelage artériel qui s'opère, augmentant alors les PVR. La persistance d'une agrégation des GR élevée après 5 jours peut expliquer que la Pcap ne soit pas normalisée malgré la chute de la η sanguine.

Conclusion :

Les athlètes HIE et non-HIE ne présentent pas de différence au niveau de l'hémodynamique pulmonaire et des paramètres hémorhéologiques au repos.

L'hémoconcentration et l'augmentation de l'agrégation des GR observées après 24h entraînent une hausse de la η sanguine qui participe à l'élévation des PVR et donc des Pap et Pcap.

Après 5 jours d'exposition, la η sanguine est normalisée par rapport au niveau de la mer et ne participe plus à l'élévation des PVR, ce qui témoigne de la VPH et du remodelage artériel en cours. L'agrégation des GR élevée après 24 h et 5 jours d'exposition participe à l'élévation de la Pcap en perturbant la microcirculation.

Etude 5 : Interaction entre hémodynamique et hémorhéologie chez l'athlète présentant une HIE, au niveau de la mer et lors de l'exposition en altitude modérée

Antoine Raberin, Elie Nader, Jorge Lopez Ayerbe, Patrick Mucci, Vincent Pialoux, Philippe Connes*, Fabienne Durand*

En cours d'écriture

* Position équivalente

Présentation de l'étude 5 :

Les limitations de la diffusion alvéolo-capillaire font partie des principales hypothèses explicatives de la HIE, et plus particulièrement de la phase tardive qui s'accompagne de trouble des échanges gazeux (Hammond et al. 1986; Wagner et al. 1986). Les déterminants des limitations de la diffusion dans le cas d'une HIE mesurée au niveau de la mer sont le temps de transit des GR et l'épaisseur de la barrière gaz-sang. Bien qu'il ait été rapporté qu'un temps de transit trop court des GR puisse contribuer à hauteur de 9% de la $D(A-a)O_2$ (Warren et al. 1991; Hopkins et al. 1996), aucune amélioration de la $D(A-a)O_2$ n'est montrée lorsque le temps de transit des GR est augmenté d'environ 11% (Zavorsky et al. 2002). De plus, une hausse du temps de transit des GR ne peut pas expliquer les limitations de la diffusion qui peuvent persister après l'effort (Schaffartzik et al. 1992; Rasmussen et al. 1992; Sheel et al. 1998). L'augmentation de la distance entre l'alvéole pulmonaire et les GR est donc privilégiée pour expliquer les limitations de la diffusion. Un tel épaissement de la membrane alvéolo-capillaire est lié à une accumulation d'eau dans le milieu extravasculaire. Quoiqu'il en soit, le temps de transit des GR, tout comme la fuite de fluide dans l'interstitium, dépendent de l'élévation du \dot{Q}_c et de la P_{ap} lors de l'exercice. En effet, les augmentations de \dot{Q}_c et de P_{ap} vont entraîner une hausse de la pression pulmonaire hydrostatique et une accumulation d'eau dans le milieu extravasculaire. Ce type d'œdème, d'origine hémodynamique, n'est pas le seul à participer à l'épaissement de la barrière gaz-sang. Un phénomène inflammatoire, entraînant une hausse de la perméabilité de la membrane, lié à une lésion causée par les fortes pressions sur la membrane des capillaires alvéolaires et l'accumulation d'eau dans le milieu extravasculaire est également responsable de l'épaissement de la membrane. Dans ce contexte, un œdème pulmonaire interstitiel d'origine mixte se forme, c'est la théorie du stress failure (West et al. 1991), principale hypothèse explicative de la phase tardive de la HIE.

Les augmentations de la P_{ap} , de la P_{cap} et des PVR sont des phénomènes qui peuvent être à l'origine de lésions sur l'endothélium causant la formation d'un œdème interstitiel. Comme nous l'avons vu précédemment, la η sanguine est un facteur important dans la modulation des PVR. Il a été rapporté que l'exercice sur vélo entraînait une augmentation de la η sanguine (Brun et al. 1993, 1998; Connes et al. 2013; Nader et al. 2018), qui peut modifier l'hémodynamique pulmonaire ; à l'inverse d'un exercice de course à pied (Neuhaus and Gaehtgens 1994; Tripette et al. 2011; Connes et al. 2013; Nader et al. 2018). Il a été montré que les athlètes HIE présentent une augmentation plus importante de la η sanguine par rapport aux athlètes contrôles lors d'un test sur ergocycle (Connes et al. 2004a). Ainsi, les athlètes HIE pourraient avoir des propriétés hémorhéologiques différentes qui expliqueraient leur susceptibilité à rencontrer des limitations de la diffusion à l'effort.

Par ailleurs l'étude 4 nous a montré qu'au repos, l'altitude modérée entraînait une modification des propriétés rhéologiques du sang à court terme, qui étaient normalisées au bout de 5 jours, sans différence entre athlètes HIE et contrôles. Une augmentation de l'hémodynamique pulmonaire au repos est également rapportée, témoignant de la VPH et du remodelage artériel en réponse à l'hypoxie, y compris à une altitude modérée de 2 400 m. Dans ce contexte, la combinaison du stress d'exercice et du stress hypoxique pourrait induire des réponses hémorhéologiques et hémodynamiques spécifiques aux athlètes HIE qui expliqueraient leur chute de SpO_2 plus marquée à l'exercice en altitude modérée (étude 1 & 2). De plus, la VPH et le remodelage artériel inhérent à l'exposition en altitude sont impliqués dans la diminution du \dot{Q}_{cmax} via la réduction de la précharge du ventricule droit. La $\dot{V}O_2max$ est ainsi négativement corrélée aux PVR, que ce soit au niveau de la mer (Lalande et al. 2012) ou pour des altitudes supérieures à 4 350 m (Pavelescu et al. 2013), et ces dernières pourraient être impliquées dans les réponses à l'exercice spécifiques des athlètes HIE.

L'objectif de cette étude portait donc sur l'exploration : i) des réponses hémorhéologiques et hémodynamiques lors de l'exercice maximal au niveau de la mer et pendant les premiers jours d'exposition en altitude modérée ; ii) et de leurs liens avec le développement de la HIE et la chute de $\dot{V}O_2max$. Pour cela nous avons mesuré, au repos et au cours d'un exercice incrémental sur ergocycle, la Pap, la Pcap et les PVR. La η sanguine, l'Hte et l'agrégation des GR ont été mesurés avant et après l'effort.

Interaction between blood rheology and pulmonary hemodynamic in athletes with exercise induced hypoxemia during exposure to altitude

Antoine Raberin¹, Elie Nader^{2,3}, Jorge Lopez Ayerbe⁴, Patrick Mucci⁵, Vincent Pialoux^{2,3}, Philippe Connes^{2,3*}, Fabienne Durand^{1*}

¹Laboratoire Européen Performance Santé Altitude (LEPSA), EA 4604, Université de Perpignan Via Domitia, Font Romeu, France

²Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité (LIBM) EA7424, Team « Vascular Biology and Red Blood Cell », Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, France

³Laboratoire d'Excellence du Globule Rouge (Labex GR-Ex), PRES Sorbonne, Paris, France

⁴Hospital Universitario German Trias i Pujol, Badalona, Spain

⁵Unité de recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société (URePSSS), EA 7369, Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, F-59000 Lille France

*These authors contributed equally to this work

Corresponding author:

Fabienne Durand, Email : fdurand@univ-perp.fr

Abstract

This study aimed to investigate the changes in blood viscosity, pulmonary hemodynamic, NO production and maximal oxygen uptake (VO_2max) during a maximal incremental test conducted in normoxia and during exposure to moderate altitude (2400m) in athletes exhibiting exercise-induced hypoxemia at sea level (EIH).

Nine endurance athletes with EIH and ten without (NEIH) performed a maximal incremental test under three conditions: sea-level (SL), one (H1) and five (H2) days after arrival at 2400m. Gas exchange and oxygen arterial saturation (SpO_2) were continuously monitored. Cardiac output, pulmonary arterial pressure (PAP), and pulmonary vascular resistance (PVR) were assessed by echocardiography. Blood was sampled before and three minutes after exercise cessation to analyze blood viscosity and nitric oxide end-products (NOx).

At SL, athletes with EIH exhibited an increase in blood viscosity and NOx levels during exercise while NEIH athletes showed no change. Pulmonary hemodynamic and aerobic performance were not different between the two groups. No difference in blood viscosity, pulmonary hemodynamic and VO_2max were found at H1. At H2, lower PVR and greater NOx concentration were reported in response to exercise in EIH compared to NEIH athletes. EIH athletes had greater cardiac output and lower SpO_2 at maximal exercise in H2 but no between group differences occurred regarding blood viscosity and VO_2max .

Only EIH athletes showed an increase in blood viscosity at SL. The vasodilator response observed at H2 in EIH athletes counterbalanced the drop in SpO_2 in order to achieve similar VO_2max than NEIH athletes.

Keywords: pulmonary vascular resistance, blood viscosity, hypoxia, aerobic performance, vasodilation, hemoglobin saturation

Introduction

It is now clearly established that some endurance trained athletes may exhibit a drop in oxygen arterial saturation (SpO_2) during exercise at sea-level (Dempsey and Wagner 1999; Dominelli and Sheel 2018). This phenomenon is called exercise-induced hypoxemia (EIH) (Prefaut et al. 2000). About 70% of male athletes experience EIH (Constantini et al. 2017). Several mechanisms could be involved in the genesis of EIH such as relative hypoventilation, ventilation/perfusion mismatch and limited alveolar-capillary diffusion of oxygen, depending on the intensity of exercise (Durand et al. 2000; Prefaut et al. 2000). Limited diffusion of O_2 between the pulmonary and the vascular system appears for exercise intensities upper than 75% VO_{2max} , and stress failure is one of the best explicative hypotheses (Prefaut et al. 2000). With the high elevation of pulmonary arterial pressure (PAP) during intense exercise, pulmonary extravascular fluid movement would increase, leading to the formation of hydrostatic edema, which finally could lead to a permeability edema at the origin of gas exchange abnormalities (West et al. 1991; West and Mathieu-Costello 1995).

Due to its vasodilator effect, a reduction in nitric oxide (NO) production has been proposed as a putative mechanism that could cause a rise in pulmonary vascular resistance (PVR) and lead to EIH. However, studies reported controversial results with lower (Kippelen et al. 2002) or equal (Sheel et al. 2000) exhaled NO in EIH athletes compared to those without EIH during exercise at sea level. Blood rheology is also known to play a key role in hemodynamic and microcirculation (Baskurt and Meiselman 2003). Several studies performed on perfused lung models showed that increasing blood viscosity caused a rise in pulmonary vascular resistance, mainly located at the microcirculatory level, and a large increase in pulmonary artery pressure (Hakim 1988; Raj and Anderson 1991). Indeed, abnormal blood rheology has been suspected to participate in the onset of EIH in athletes at sea level (Caillaud et al. 2002) and Connes et al. (2004) reported higher increase of blood viscosity during exercise in athletes developing EIH compared to those without. However, the impact of these blood viscosity changes on pulmonary hemodynamics during exercise has never been investigated.

Moreover, endurance athletes are more and more exposed to moderate altitude for training sessions or competitions. It seems that moderate altitude has a higher impact on gas exchanges in EIH athletes than in athletes without EIH (NEIH) since EIH athletes reach lower SpO₂ and maximal oxygen consumption (VO₂max) than NEIH athletes in this environment (Chapman et al. 1999; Grataloup et al. 2007; Raberin et al. 2019a). One could suspect that the mechanisms at the origin of EIH at sea level could be exacerbated during moderate altitude exposure. It has been demonstrated that high PVR is a restricting factor of aerobic performance at sea level (Lalande et al. 2012) but also at high altitude (Pavelescu et al. 2013). The use of pulmonary vasodilator is associated with an improvement of aerobic capacity in hypoxia (Faoro et al. 2009). At rest, blood rheological properties, pulmonary artery pressure (PAP) and PVR are strongly modulated by moderate altitude and the time of exposure (Raberin et al. 2019b). Indeed, the suspected differences in the responses of blood rheology and pulmonary hemodynamic to moderate altitude exposure between EIH and NEIH athletes could affect differently the aerobic performance of each population in this environment. However, the impact of EIH, in associations with the changes in blood rheology and pulmonary hemodynamic, on aerobic fitness have never been studied at moderate altitude.

We therefore investigated the changes in blood viscosity, pulmonary hemodynamic, NO production and VO₂max during a maximal incremental test conducted in normoxia and after one and five days of exposure to moderate altitude (2400m) in EIH and NEIH athletes. We hypothesized that EIH athletes would exhibit higher blood viscosity and PVR in hypoxia than NEIH, leading to a greater drop of their VO₂max compared to normoxia.

Material and methods

Participants

Seventeen volunteer male competitive cyclists or triathletes (20 to 40 yrs old) were included in the study. Participants resided at sea level, with no stays above 500 m in the previous 3 months before the protocol introduction, trained at least 8 hours per week in the previous 5 years, with no

respiratory or cardiovascular diseases or tobacco use. Approval for this study was obtained from local ethics committee conformed to the Declaration of Helsinki (German Trias I Pujol Hospital, Badalona, Spain for sea-level condition and Health Ministry of Andorra for altitude condition). All participants gave their written informed consent.

Study design

All participants performed a maximal incremental test on cycloergometer at sea level (SL) (Barcelona, Spain, +10 m above SL). Then participants were taken by bus (about 3h) to moderate altitude (Port Envalira, Pas de la Casa, Andorra, +2400 m above SL) two days after the SL test. Participants performed two others maximal incremental tests on cycloergometer: after one night of exposure (H1) and after five days and nights of exposure to the same altitude (H2). Exercise tests were performed at the same time of the day to limit the effects of circadian rhythm. Due to their competition level, participants had to maintain a minimum training during the altitude exposure. Between H1 and H2 conditions, participants trained each day following strict recommendations: time training bout under 2h for cycling and/or under 1h for running with a heart rate (HR) under 70% of maximal HR recorded in H1. Athletes were not allowed to have any intense activity 24h before each test.

Maximal exercise test and gas exchange measurements

Maximal incremental test on cycloergometer (Racer 9, Kettler, Werl, Deutschland) started with a warm-up of 3 min at 60 W. The power was increased by 30 W every minute until exhaustion. The test was considered to be maximal if at least three of the following four criteria were met: a change in $\dot{V}O_2$ of < 100 ml despite increasing workload; a heart rate within 10% of the age-predicted maximal value [210-(0.65 x age)] (Nes et al. 2013), a respiratory exchange ratio above 1.1, and inability to maintain the imposed pedaling frequency (70-80 rpm) despite maximum effort and verbal encouragement. Gas exchange parameters ($\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$) and minute ventilation (VE), were measured by a metabolic analyzer (Quark CPET, Cosmed, Rome, Italy). The analyzer was calibrated

according to the manufacturer's instructions by an ambient air calibration and using a 3 L syringe and a gas of known O₂ and CO₂ concentrations (16% and 5%, respectively).

During the maximal exercise at SL, the occurrence (or not) of EIH was determined. In order to assess occurrence of EIH, peripheral capillary oxygen saturation (SpO₂) has been continuously measured at rest and during tests with a pulse oximeter probe (Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, USA) placed on the ear lobe previously pre-warmed. This technique was used in most of the recent studies focusing on EIH (Gaston et al. 2016; Riganas et al. 2019; Raberin et al. 2019a) due to its non-invasive character and its validity (Martin et al. 1992). EIH was defined as a drop in SpO₂ of at least 4% between the beginning of exercise and the maximal intensity for at least 3 consecutive minutes (Prefaut et al., 2000).

Measurements of cardiac parameters and pulmonary hemodynamic

The heart rate (HR) was continuously monitored with a chest belt connected to the metabolic analyzer (Garmin, Olathe, KS, USA). Echocardiography measurements were performed with a portable system (Vivid-I, General electric, Boston, MA, USA) at rest in laying position, and in a sitting position on the cycloergometer during the incremental exercise test. The same experimented cardiologist made all echocardiography measurements. Stroke volume (SV) was calculated with the following equation $SV = 3.14 \times (LVOT \text{ diameter}/2)^2 \times TVI$ where LVOT is the left ventricular outflow tract cross sectional area measured at rest and TVI the pulsed Doppler time-velocity integral measurements (Christie et al. 1987). Cardiac output (Qc) was calculated as the product of SV and HR.

Systolic PAP (PAP_s) was calculated from the maximum velocity of the continuous-Doppler tricuspid regurgitation jet (Yock and Popp 1984) and mean PAP (PAP_m) was calculated as $PAP_m = 0.61 \times PAP_s + 2$ (Chemla et al. 2004). Pulmonary vascular resistance PVR was defined by the following equation $PVR = (PAP_m - LAP)/Qc$ where LAP is the left atrial pressure (LAP) (Naeije et al. 2013). LAP was estimated from the ratio of Doppler mitral early flow-velocity wave (E) and tissue Doppler mitral annulus early

diastolic velocity (E') with the following equation: $LAP = 1.9 + (1.24 * E'/E')$ (Nagueh et al. 1997).

Pulmonary capillary pressure (P_{cap}) was calculated as $0.4 \times (PAP_m - LAP) + LAP$ (Cope et al. 1992).

Hemorheological parameters and nitric oxide end-products

Blood samples were collected from the right antecubital vein in lying position in EDTA tubes (Becton Dickinson) at rest before the incremental test, and 3 minutes after the end of the test. Hemorheological analyses were performed within thirty minutes after blood sampling to avoid any blood alteration. Hematocrit (Hct) level was measured using a photometer (Hemocontrol, EKF Diagnostics, Cardiff, UK). Blood viscosity was determined after complete blood oxygenation, at native hematocrit and several shear rates (45, 90 and 225 s^{-1}) using a cone-plate viscometer (Brookfield DVII+ with CPE40 spindle, Brookfield Engineering Labs, Natick, MA) (Baskurt et al. 2009). Red blood cell (RBC) aggregation was evaluated with the Myrenne aggregometer by light transmission after shearing the suspension to 600 s^{-1} to break pre-existing aggregates (Schmid-Schönbein et al. 1975). As recommended, the hematocrit of the suspension was standardized at 40% before the measurement to avoid any influence of the concentration of red blood cells on aggregation properties (Baskurt et al. 2009).

Nitric oxide end-products (NO_x) were quantified as the sum of nitrite and nitrate concentrations. After nitrate reduction by nitrate reductase, the fluorimetric quantification of NO_x was based upon the reaction of nitrite with 2,3-diaminonaphthalene and sulfanilamide.

Statistical analysis

Data are presented as the mean \pm standard deviation (SD). All statistical analyses were performed using SPSS software (Ver 17.0). The effect of EIH and altitude (conditions SL, H1, H2) were analyzed by using a Two-Way ANOVA completed with Bonferroni Post-Hoc to locate differences with a threshold for statistical significance set to $p < 0.05$.

Results

During the SL test, nine athletes exhibited EIH (EIH group; $\Delta\text{SpO}_2\text{rest-max}$: 5.5 ± 1.2 ; 25.5 ± 4.7 years; 182 ± 6.6 cm; 71.7 ± 7.0 kg; % forced expiratory volume in 1 second: $102.7 \pm 12.5\%$) while ten did not (NIEH group, $\Delta\text{SpO}_2\text{rest-max}$: 2.7 ± 1.2 ; 32.8 ± 8.2 years; 176 ± 5.7 cm; 69.1 ± 4.4 kg; % forced expiratory volume in 1 second: $99.1 \pm 7.8\%$). During the 12 months preceding the test, the participants in the EIH and NIEH groups had trained for 13.7 ± 4.1 and 15.0 ± 5.5 hours per week, respectively. They had been in continuous training for the previous 7.3 ± 1.5 and 8.7 ± 6.7 years, respectively. EIH group was younger than NIEH group ($p = 0.04$). There were no significant intergroup differences for the other anthropometric or training-related variables.

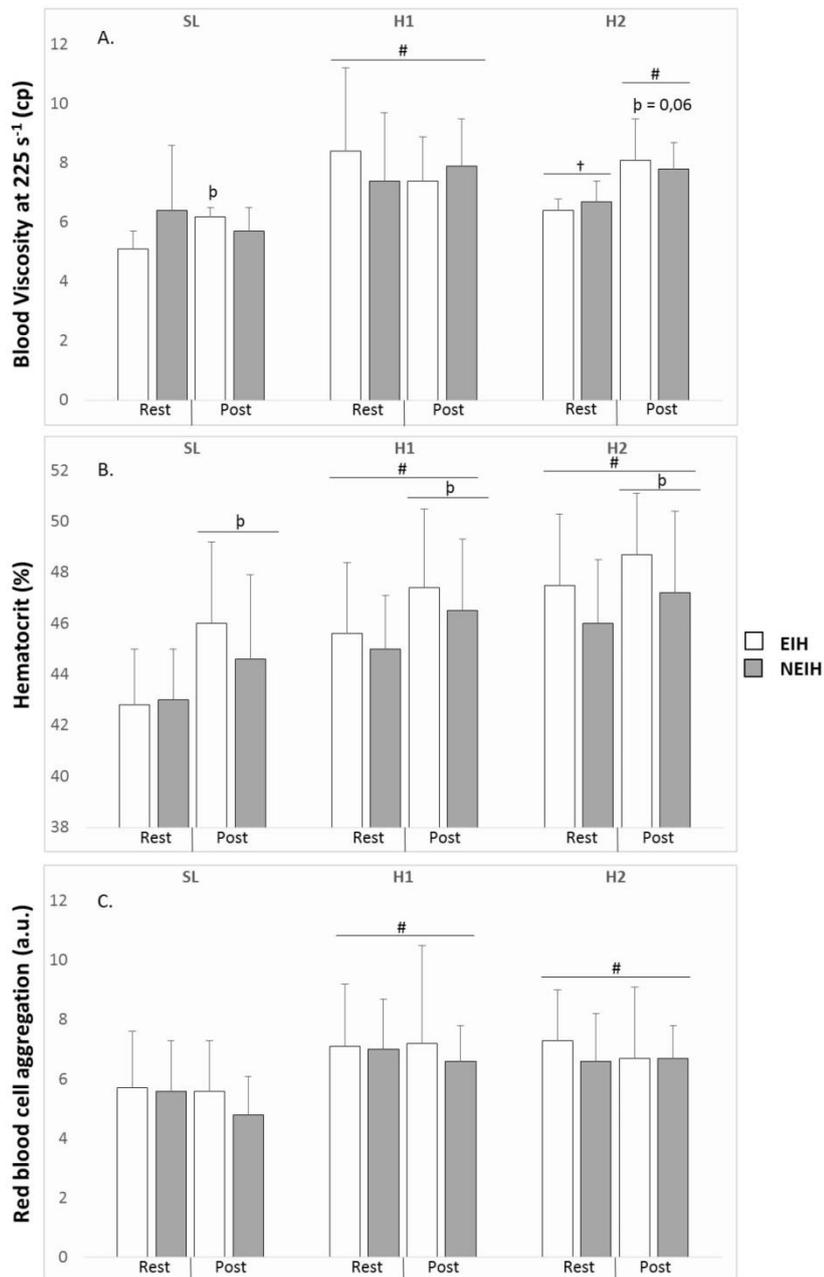


Figure 1: Effect of altitude and EIH on blood rheological properties at rest (pre), and 3 min after maximal exercise (post). Differences: # compared to SL, † compared to H1, p compared to rest ($p < 0.05$).

Blood rheological properties were affected by altitude (Figure 1). Blood viscosity values were only represented at 225 s^{-1} because the changes observed at this shear rate were similar than the ones observed at the two other shear rates. After maximal exercise at H1 and H2, all the blood rheological parameters were higher compared to SL in both groups. Hct increased after exercise in all conditions and in both groups while RBC aggregation was not affected by exercise. However, blood viscosity increased during exercise at SL only in EIH group. Percentages of change in blood rheological properties during maximal exercise are presented in Table 1. At SL, EIH group exhibited an increase in blood viscosity during exercise while NEIH showed no changes. At H1, only EIH group showed a difference in the percentage of change of blood viscosity during exercise compared to SL. Thus, no differences were found regarding blood viscosity response to exercise in both groups at H1. No intergroup difference was found in the magnitude of changes of Hct or RBC aggregation.

Concerning VO_2max and its determinants, Figure 2 reports that EIH athletes had lower SpO_2max and higher HRmax compared to NEIH athletes at SL. There were no differences for the other aerobic performance determinants in the same condition. At H1, EIH group exhibited higher HRmax than NEIH group. SpO_2 measured at maximal exercise decreased in both groups compared to normoxia, however the values were still lower in athletes with EIH compared to those without. VO_2max decreased at H1 for all athletes and no intergroup difference was found. At H2, as at H1, EIH had higher HRmax values than NEIH group. Qcmax was also greater in EIH compared to NEIH athletes while SVmax only tended to be greater ($p = 0.080$). SpO_2max and VO_2max were still lower compared to SL in the two groups and SpO_2 at maximal exercise was still lower in the EIH group.

No between group difference occurred for pulmonary hemodynamic parameters at SL at rest or at maximal exercise (Table 2). At H1, PAP_s , PAP_m , P_{cap} and PVR were increased in the two groups compared to SL, at rest and maximal exercise. After five days of exposure, PAP_s , PAP_m , P_{cap} were

restored to SL values at maximal exercise in EIH and NEIH groups. However, PVR decreased only in the EIH group compared to H1 leading to lower values than NEIH group.

We observed an increase of NOx levels in the EIH group after exercise at SL leading to greater NOx concentration than NEIH athletes (Figure 3). Resting NOx levels increased in the two groups at H1 compared to SL. Only, NEIH group had a rise in NOx concentration during exercise. At H2, NOx concentrations at rest were higher compared to SL in both groups with EIH athletes having higher levels than NEIH athletes. Even if NOx increased during exercise and was greater after exercise compared to SL in the two groups, EIH athletes had higher level than NEIH athletes.

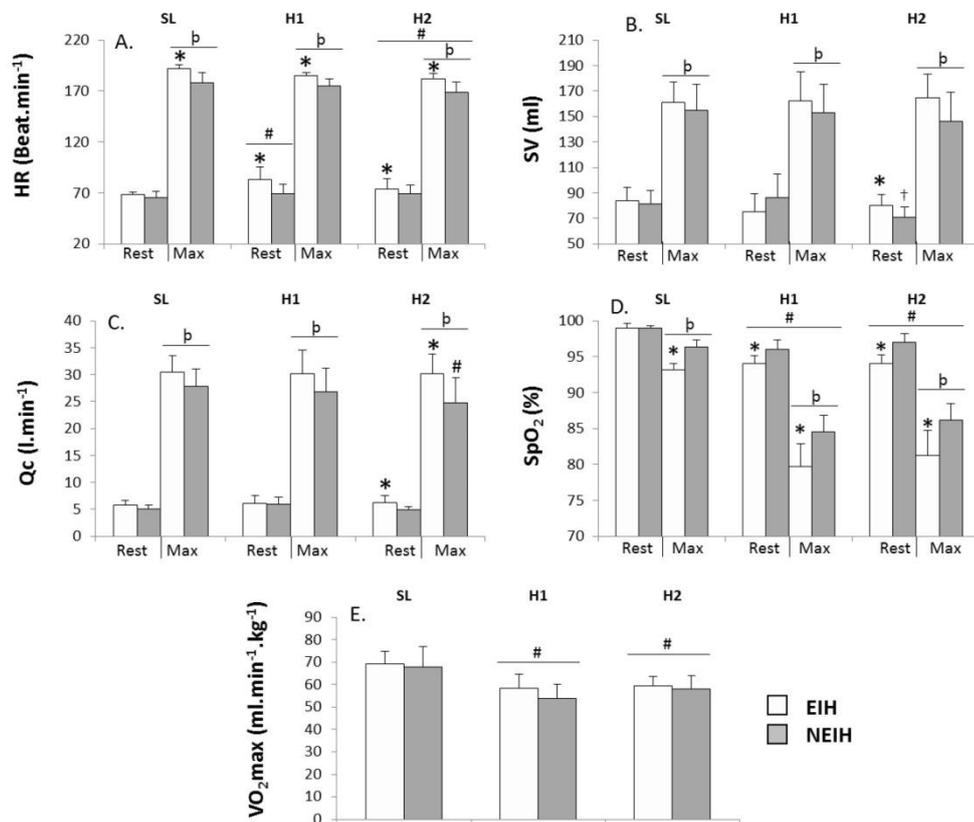


Figure 2: Effect of altitude and EIH on VO₂max and its determinants. Values are mean ± SD. Differences: * between groups, # compared to SL, † compared to H1, b compared to rest (p < 0.05).

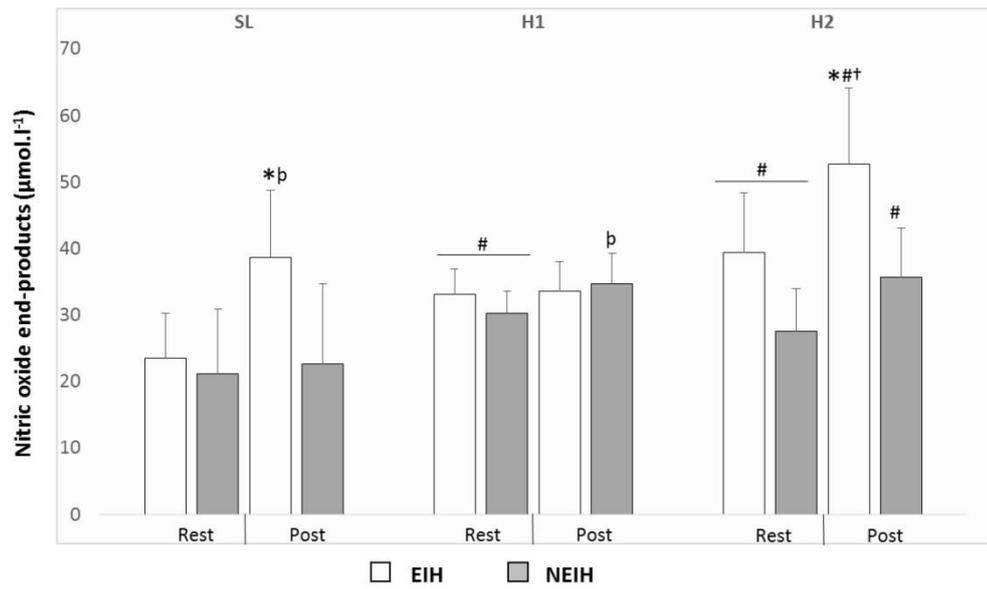


Figure 3: Effect of altitude and EIH on Nitric oxide end-products (NOx) at rest (pre), and 3 min after maximal exercise (post). Values are mean \pm SD. Differences: * between groups, # compared to SL, † compared to H1, ^b compared to rest ($p < 0.05$).

Table 1: Evolution of blood rheological properties during maximal exercise at sea level (SL) and after one day (H1) and five days (H2) in moderate altitude

	Shear rate (s ⁻¹)	Group	SL	H1	H2
% Blood viscosity	45	EIH	33.6 ± 25.6*	-18.1 ± 33.3#	37.0 ± 41.3
		NEIH	-5.4 ± 22.1	26.5 ± 60.2	-0.03 ± 12.3
	90	EIH	27.7 ± 20.4*	-12.5 ± 30.6#	27.4 ± 28.3
		NEIH	-4.9 ± 22.4	19.2 ± 35.0	8.6 ± 12.9
	225	EIH	22.9 ± 14.8*	-7.7 ± 22.5#	26.4 ± 23.1
		NEIH	-5.0 ± 19.6	11.5 ± 26.2	17.1 ± 8.4
% Hematocrit	EIH	7.2 ± 4.6	4.0 ± 5.8	2.7 ± 5.6	
	NEIH	3.5 ± 7.9	4.9 ± 7.0	4.2 ± 6.5	
% RBC aggregation index	EIH	-2.3 ± 17.3	-30.0 ± 92.7	-12.7 ± 28.2	
	NEIH	-21.0 ± 43.3	-7.7 ± 25.0	0.8 ± 19.3	

Values are mean ± SD. SL: sea level, H1: one day after arrival in hypoxia, H2: 5 days after arrival in hypoxia, Hct: hematocrit. Differences: * between groups, # compared to SL, † compared to H1 (p < 0.05).

Table 2: Pulmonary hemodynamic at rest and at maximal exercise at sea level (SL) and after one day (H1) and five days (H2) in moderate altitude

		Group	SL	H1	H2
PAP _s (mmHg)	Rest	EIH	28.7 ± 5.9	35.2 ± 1.8#	33.2 ± 3.0#
		NEIH	29.3 ± 4.9	31.8 ± 4.9#	32.8 ± 3.3#
	Max	EIH	50.7 ± 5.0p	57.6 ± 6.0#p	51.0 ± 2.4†p
		NEIH	50.8 ± 3.8p	56.3 ± 3.6#p	51.0 ± 2.4†p
PAP _m (mmHg)	Rest	EIH	19.4 ± 3.5	23.4 ± 1.1	22.2 ± 1.8#
		NEIH	19.9 ± 3.0	21.4 ± 3.0	22.0 ± 2.0#
	Max	EIH	32.9 ± 3.1p	37.1 ± 3.6#p	32.9 ± 1.3†p
		NEIH	32.9 ± 2.3p	39.5 ± 8.0#p	33.1 ± 1.4†p
P _{cap} (mmHg)	Rest	EIH	12.0 ± 1.6	13.8 ± 1.0#	14.1 ± 1.7#
		NEIH	12.8 ± 1.0	13.4 ± 1.8#	13.7 ± 0.8#
	Max	EIH	17.4 ± 1.5p	19.3 ± 2.0#p	18.3 ± 1.9†p
		NEIH	18.0 ± 1.2p	21.6 ± 6.7#p	18.1 ± 0.6†p
PVR (WU)	Rest	EIH	2.0 ± 0.5	2.7 ± 0.6#	2.3 ± 0.8#
		NEIH	2.0 ± 0.7	2.2 ± 0.3#	2.7 ± 0.6#
	Max	EIH	0.82 ± 0.09p	0.99 ± 0.15#p	0.80 ± 0.14*†p
		NEIH	0.89 ± 0.14p	1.08 ± 0.17#p	1.01 ± 0.15p

Values are mean ± SD at SL: sea level, H1: one day after arrival in hypoxia, H2: 5 days after arrival in hypoxia. PAP_s: systolic pulmonary arterial pressure, PAP_m: mean pulmonary arterial pressure, P_{cap} max: pulmonary capillary pressure, PVR: pulmonary vascular resistances. Differences: * between groups, # compared to SL, † compared to H1, p compared to rest (p < 0.05).

Discussion

The aim of the present study was to investigate the changes in blood viscosity, pulmonary hemodynamic, NO production and VO₂max and its relationships with EIH. Our findings suggest that EIH athletes had a compensatory vasodilator response in order to compensate for the increase in blood viscosity during exercise at SL. After five days of exposure to moderate altitude, EIH athletes exhibited a lower PVR at maximal exercise and a greater Q_cmax. This mechanism could in part counterbalance the greater drop in SpO₂ exhibited by EIH athletes during hypoxic exercise since both groups reached the same VO₂max.

For ethical reason, we chose to assess pulmonary hemodynamic and Q_c by Doppler echocardiography. This technique may lack accuracy and precision compared to invasive measurements. However, an acceptable accuracy of echocardiographic estimates of pulmonary hemodynamic during exercise was reported (Claessen et al. 2016) and all participants in our study had optimal echogenicity. Hemodynamic parameters were measured in an upright-seated position to avoid any influence of the body position on aerobic performance. Indeed, semi-recumbent position was associated with a decrease of 10% in maximal power output compared to upright-seated position (Forton et al. 2016). Invasive study reported a lower PVR at rest compared to upright position (Reeves and Taylor 2011). This study reported that the difference disappears during exercise due vascular recruitment.

Blood viscosity increased only in EIH group at SL and when percentages of changes are calculated, the changes in blood viscosity appear to be higher in EIH than in NEIH athletes. This finding is consistent with previous study which reported higher blood viscosity in EIH athletes during a maximal exercise performed on cycloergometer (Connes et al. 2004). Blood is a non-newtonian fluid with shear thinning properties and its viscosity is highly dependent on Hct, plasma viscosity and RBC rheological properties (Baskurt 2007). No difference was observed between the two groups for RBC aggregation and Hct during exercise. These results suggest that EIH athletes could exhibit higher increase of plasma viscosity or greater decrease of RBC deformability than NEIH during exercise. Unfortunately, we did not measure these parameters in this study for technical reasons. Nevertheless, Connes et al. (2004) previously reported a greater decrease of RBC deformability in EIH athletes during intense exercise, which could explain the higher change of blood viscosity found in this population during the maximal exercise test.

According to the Poiseuille law (Pfitzner 1976), vascular resistance depends on blood viscosity and vascular geometry. Moreover, blood pressure is strongly modulated by vascular resistances. In this context, since the greater raise in blood viscosity within EIH athletes occurred without any

concomitant increase in PVR or PAP, one could suspect a greater compensation by the vascular system in EIH athletes than in NEIH group. NO_x values at SL only increased in EIH athletes during exercise suggesting that the resulting vasodilation could have normalized PVR despite the higher increase in blood viscosity. Although counter-intuitive, increasing blood viscosity could be beneficial for the vascular system both at rest and during exercise (Connes et al. 2012). Elegant studies performed on animal models showed that increasing blood viscosity caused a rise in wall shear stress, which promoted the production of NO by the endothelial nitric oxide synthase and vasodilation (Tsai et al. 2005; Salazar Vázquez et al. 2010). Thus, the greater NO_x response to exercise in EIH could be attributed to the higher increase in blood viscosity. Surprisingly, after one day of exposure to moderate altitude blood viscosity was not significantly affected by exercise in both groups. In this context, EIH group exhibited similar levels of NO_x before and after maximal exercise. This result is in agreement with the hypothesis that NO_x could be partly stimulated by a rise in blood viscosity. In contrast, NEIH athletes who exhibited a slight, but not significant, increase in blood viscosity during exercise at H1 showed a small significant increase in NO_x during exercise. As previously reported, moderate altitude trigger hypoxic pulmonary vasoconstriction and increase resting PAP and PVR after one and five days of exposure (Raberin et al. 2019b). In this context, the increase of resting NO_x values in both groups, throughout the altitude exposure could be the result of peripheral vasodilatation in order to counterbalance pulmonary hypoxic vasoconstriction and maintain normal systemic blood pressure (Bärtsch and Gibbs 2007; Lador et al. 2008). After five days of altitude exposure, blood viscosity behavior in response to exercise was close to the one observed at sea level. EIH group exhibited a greater NO_x production which was associated with lower PVR at maximal exercise compared to NEIH. These results could suggest that EIH athletes had greater pulmonary vasodilation in order to override hypoxic pulmonary vasoconstriction during exercise at H2. As a consequence, SV_{max} tended to be higher in EIH group compared to NEIH ($p = 0.08$). It has been reported that hypoxic pulmonary vasoconstriction may limit SV during exercise (Ghofrani et al. 2004; Hsu et al. 2006). Hypoxic pulmonary vasoconstriction together with the rise in PAP and PVR are

associated with an increase in right ventricular afterload and a decrease in left ventricular preload (Marcus et al. 2001). In part due to this mechanism, chronic hypoxia is well known to reduce maximal SV and then maximal Qc (Sutton et al. 1988; Cornolo et al. 2004). In our study, EIH athletes maintained their SV after five days of exposure, probably due to lower PVR at maximal exercise. In this context, EIH group exhibited a preserved and higher Qcmax compared to NEIH athletes, which explains the similar PAP in EIH and NEIH groups despite lower PVR in the former group. These cardiac hemodynamic adaptations could have compensated the greater drop in SpO₂max exhibited by the EIH group since they achieved the same VO₂max than NEIH.

This study investigated for the first time the relationships between EIH, blood viscosity and pulmonary hemodynamic at sea level and during prolonged moderate altitude exposure. Our results showed a greater increase in blood viscosity in EIH athletes compared to NEIH during cycling exercise at SL level. Despite higher change in blood viscosity in EIH athletes, PVR was not different between EIH and NEIH athletes suggesting a vasodilator response caused by a greater NO production. After five days of exposure to moderate altitude, EIH athletes had lower PVR probably due to higher level of NO. These specific adaptations could be involved in the preservation of Qcmax during prolonged exposure to hypoxia and in the level of VO₂max achieved in EIH athletes despite the greater arterial oxygen desaturation.

- Alis, R., Sanchis-Gomar, F., Ferioli, D., La Torre, A., Blesa, J.R., and Romagnoli, M. 2015. Exercise effects on erythrocyte deformability in exercise-induced arterial hypoxemia. *Int J Sports Med* **36**(4): 286–291. doi:10.1055/s-0034-1394395.
- Bärtsch, P., and Gibbs, J.S.R. 2007. Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation* **116**(19): 2191–2202. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650796.
- Baskurt, O., Boynard, M., Cokelet, G., Connes, P., Cooke, B.M., Forconi, S., Liao, F., Hardeman, M., Jung, F., Meiselman, H., Nash, G., Nemeth, N., Neu, B., Sandhagen, B., Shin, S., Thurston, G., and Wautier, J.L. 2009. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* **42**(2): 75–97.
- Baskurt, O.K. (Editor). 2007. *Handbook of hemorheology and hemodynamics*. IOS Press, Amsterdam ; Washington, DC.
- Baskurt, O.K., and Meiselman, H.J. 2003. Blood rheology and hemodynamics. *Seminars in thrombosis and hemostasis* **29**(5): 435–450. doi:10.1055/s-2003-44551.
- Caillaud, C., Connes, P., Bouix, D., and Mercier, J. 2002. Does haemorheology explain the paradox of hypoxemia during exercise in elite athletes or thoroughbred horses? *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **26**(3): 175–181.
- Chapman, R.F., Emery, M., and Stager, J.M. 1999. Degree of arterial desaturation in normoxia influences VO₂max decline in mild hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* **31**(5): 658–663.
- Chemla, D., Castelain, V., Humbert, M., Hébert, J.-L., Simonneau, G., Lecarpentier, Y., and Hervé, P. 2004. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest* **126**(4): 1313–1317. doi:10.1378/chest.126.4.1313.
- Christie, J., Sheldahl, L.M., Tristani, F.E., Sagar, K.B., Ptacin, M.J., and Wann, S. 1987. Determination of stroke volume and cardiac output during exercise: comparison of two-dimensional and Doppler echocardiography, Fick oximetry, and thermodilution. *Circulation* **76**(3): 539–547.
- Claessen, G., La Gerche, A., Voigt, J.-U., Dymarkowski, S., Schnell, F., Petit, T., Willems, R., Claus, P., Delcroix, M., and Heidbuchel, H. 2016. Accuracy of Echocardiography to Evaluate Pulmonary Vascular and RV Function During Exercise. *JACC Cardiovasc Imaging* **9**(5): 532–543. doi:10.1016/j.jcmg.2015.06.018.
- Connes, P., Bouix, D., Durand, F., Kippelen, P., Mercier, J., Prefaut, C., Brun, J.F., and Caillaud, C. 2004. Is hemoglobin desaturation related to blood viscosity in athletes during exercise? *Int J Sports Med* **25**(8): 569–574. doi:10.1055/s-2004-821118.
- Connes, P., Pichon, A., Hardy-Dessources, M.-D., Waltz, X., Lamarre, Y., Simmonds, M.J., and Triplette, J. 2012. Blood viscosity and hemodynamics during exercise. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **51**(2): 101–109. doi:10.3233/CH-2011-1515.
- Constantini, K., Tanner, D.A., Gavin, T.P., Harms, C.A., Stager, J.M., and Chapman, R.F. 2017. Prevalence of Exercise-Induced Arterial Hypoxemia in Distance Runners at Sea Level. *Med Sci Sports Exerc* **49**(5): 948–954. doi:10.1249/MSS.0000000000001193.
- Cope, D.K., Grimbert, F., Downey, J.M., and Taylor, A.E. 1992. Pulmonary capillary pressure: a review. *Crit. Care Med.* **20**(7): 1043–1056. doi:10.1097/00003246-199207000-00024.
- Cornolo, J., Mollard, P., Brugniaux, J.V., Robach, P., and Richalet, J.-P. 2004. Autonomic control of the cardiovascular system during acclimatization to high altitude: effects of sildenafil. *J. Appl. Physiol.* **97**(3): 935–940. doi:10.1152/jappphysiol.00239.2004.
- Dempsey, J.A., and Wagner, P.D. 1999. Exercise-induced arterial hypoxemia. *J. Appl. Physiol.* **87**(6): 1997–2006.
- Dominelli, P.B., and Sheel, A.W. 2018. Exercise-induced arterial hypoxemia; some answers, more questions. *Appl Physiol Nutr Metab.* doi:10.1139/apnm-2018-0468.
- Durand, F., Mucci, P., and Préfaut, C. 2000. Evidence for an inadequate hyperventilation inducing arterial hypoxemia at submaximal exercise in all highly trained endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc* **32**(5): 926–932.
- Faoro, V., Boldingh, S., Moreels, M., Martinez, S., Lamotte, M., Unger, P., Brimiouille, S., Huez, S., and Naeije, R. 2009. Bosentan decreases pulmonary vascular resistance and improves exercise capacity in acute hypoxia. *Chest* **135**(5): 1215–1222. doi:10.1378/chest.08-2222.

- Forton, K., Motoji, Y., Deboeck, G., Faoro, V., and Naeije, R. 2016. Effects of body position on exercise capacity and pulmonary vascular pressure-flow relationships. *J. Appl. Physiol.* **121**(5): 1145–1150. doi:10.1152/jappphysiol.00372.2016.
- Galy, O., Hue, O., Boussana, A., Peyreigne, C., Mercier, J., and Préfaut, C. 2005. Blood rheological responses to running and cycling: a potential effect on the arterial hypoxemia of highly trained athletes? *Int J Sports Med* **26**(1): 9–15. doi:10.1055/s-2004-815817.
- Gaston, A.-F., Durand, F., Roca, E., Doucende, G., Hapkova, I., and Subirats, E. 2016. Exercise-Induced Hypoxaemia Developed at Sea-Level Influences Responses to Exercise at Moderate Altitude. *PLOS ONE* **11**(9): e0161819. doi:10.1371/journal.pone.0161819.
- Ghofrani, H.A., Reichenberger, F., Kohstall, M.G., Mrosek, E.H., Seeger, T., Olschewski, H., Seeger, W., and Grimminger, F. 2004. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann. Intern. Med.* **141**(3): 169–177. doi:10.7326/0003-4819-141-3-200408030-00005.
- Grataloup, O., Busso, T., Castells, J., Denis, C., and Benoit, H. 2007. Evidence of decrease in peak heart rate in acute hypoxia: effect of exercise-induced arterial hypoxemia. *Int J Sports Med* **28**(3): 181–185. doi:10.1055/s-2006-924216.
- Hakim, T.S. 1988. Erythrocyte deformability and segmental pulmonary vascular resistance: osmolarity and heat treatment. *J. Appl. Physiol.* **65**(4): 1634–1641. doi:10.1152/jappl.1988.65.4.1634.
- Hsu, A.R., Barnholt, K.E., Grundmann, N.K., Lin, J.H., McCallum, S.W., and Friedlander, A.L. 2006. Sildenafil improves cardiac output and exercise performance during acute hypoxia, but not normoxia. *J. Appl. Physiol.* **100**(6): 2031–2040. doi:10.1152/jappphysiol.00806.2005.
- Kippelen, P., Caillaud, C., Robert, E., Masmoudi, K., and Préfaut, C. 2002. Exhaled nitric oxide level during and after heavy exercise in athletes with exercise-induced hypoxaemia. *Pflugers Arch.* **444**(3): 397–404. doi:10.1007/s00424-002-0816-y.
- Lador, F., Tam, E., Azabji Kenfack, M., Cautero, M., Moia, C., Morel, D.R., Capelli, C., and Ferretti, G. 2008. Phase I dynamics of cardiac output, systemic O₂ delivery, and lung O₂ uptake at exercise onset in men in acute normobaric hypoxia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **295**(2): R624–632. doi:10.1152/ajpregu.00797.2007.
- Lalande, S., Yerly, P., Faoro, V., and Naeije, R. 2012. Pulmonary vascular distensibility predicts aerobic capacity in healthy individuals. *J Physiol* **590**(Pt 17): 4279–4288. doi:10.1113/jphysiol.2012.234310.
- Marcus, J.T., Vonk Noordegraaf, A., Roeleveld, R.J., Postmus, P.E., Heethaar, R.M., Van Rossum, A.C., and Boonstra, A. 2001. Impaired left ventricular filling due to right ventricular pressure overload in primary pulmonary hypertension: noninvasive monitoring using MRI. *Chest* **119**(6): 1761–1765. doi:10.1378/chest.119.6.1761.
- Martin, D., Powers, S., Cicale, M., Collop, N., Huang, D., and Criswell, D. 1992. Validity of pulse oximetry during exercise in elite endurance athletes. *J. Appl. Physiol.* **72**(2): 455–458. doi:10.1152/jappl.1992.72.2.455.
- Nader, E., Guillot, N., Lavorel, L., Hanco, I., Fort, R., Stauffer, E., Renoux, C., Joly, P., Germain, M., and Connes, P. 2018. Eryptosis and hemorheological responses to maximal exercise in athletes: Comparison between running and cycling. *Scand J Med Sci Sports* **28**(5): 1532–1540. doi:10.1111/sms.13059.
- Naeije, R., Vanderpool, R., Dhakal, B.P., Sagggar, R., Sagggar, R., Vachiery, J.-L., and Lewis, G.D. 2013. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **187**(6): 576–583. doi:10.1164/rccm.201211-2090CI.
- Nagueh, S.F., Middleton, K.J., Kopelen, H.A., Zoghbi, W.A., and Quiñones, M.A. 1997. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J. Am. Coll. Cardiol.* **30**(6): 1527–1533.

- Nes, B.M., Janszky, I., Wisløff, U., Støylen, A., and Karlsen, T. 2013. Age-predicted maximal heart rate in healthy subjects: The HUNT fitness study. *Scand J Med Sci Sports* **23**(6): 697–704. doi:10.1111/j.1600-0838.2012.01445.x.
- Pavelescu, A., Faoro, V., Guenard, H., de Bisschop, C., Martinot, J.-B., Mélot, C., and Naeije, R. 2013. Pulmonary vascular reserve and exercise capacity at sea level and at high altitude. *High Alt. Med. Biol.* **14**(1): 19–26. doi:10.1089/ham.2012.1073.
- Pfizner, J. 1976. Poiseuille and his law. *Anaesthesia* **31**(2): 273–275. doi:10.1111/j.1365-2044.1976.tb11804.x.
- Prefaut, C., Durand, F., Mucci, P., and Caillaud, C. 2000. Exercise-induced arterial hypoxaemia in athletes: a review. *Sports Med* **30**(1): 47–61.
- Raberin, A., Meric, H., Mucci, P., Ayerbe, J.L., and Durand, F. 2019a. Muscle and cerebral oxygenation during exercise in athletes with exercise-induced hypoxemia: a comparison between sea level and acute moderate hypoxia. *Eur J Sport Sci*: 1–22. doi:10.1080/17461391.2019.1669717.
- Raberin, A., Nader, E., Ayerbe, J.L., Mucci, P., Connes, P., and Durand, F. 2019b. Evolution of blood rheology and its relationship to pulmonary hemodynamic during the first days of exposure to moderate altitude. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* doi:10.3233/CH-190671.
- Raj, J.U., and Anderson, J. 1991. Erythrocyte deformability and lung segmental vascular resistance: effect of hematocrit. *J. Appl. Physiol.* **70**(3): 1386–1392. doi:10.1152/jappl.1991.70.3.1386.
- Reeves, J.T., and Taylor, A.E. 2011. Pulmonary Hemodynamics and Fluid Exchange in the Lungs During Exercise. *In Comprehensive Physiology*. American Cancer Society. pp. 585–613. doi:10.1002/cphy.cp120113.
- Riganas, C., Papadopoulou, Z., Margaritelis, N.V., Christoulas, K., and Vrabas, I.S. 2019. Inspiratory muscle training effects on oxygen saturation and performance in hypoxemic rowers: Effect of sex. *Journal of Sports Sciences* **0**(0): 1–9. doi:10.1080/02640414.2019.1646582.
- Salazar Vázquez, B.Y., Martini, J., Chávez Negrete, A., Tsai, A.G., Forconi, S., Cabrales, P., Johnson, P.C., and Intaglietta, M. 2010. Cardiovascular benefits in moderate increases of blood and plasma viscosity surpass those associated with lowering viscosity: Experimental and clinical evidence. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **44**(2): 75–85. doi:10.3233/CH-2010-1261.
- Schmid-Schönbein, H., Kline, K.A., Heinich, L., Volger, E., and Fischer, T. 1975. Microrheology and light transmission of blood. *Pflugers Arch.* **354**(4): 299–317. doi:10.1007/BF00587849.
- Sheel, A.W., Edwards, M.R., and McKenzie, D.C. 2000. Relationship between decreased oxyhaemoglobin saturation and exhaled nitric oxide during exercise. *Acta Physiol. Scand.* **169**(2): 149–156. doi:10.1046/j.1365-201x.2000.00729.x.
- Sutton, J.R., Reeves, J.T., Wagner, P.D., Groves, B.M., Cymerman, A., Malconian, M.K., Rock, P.B., Young, P.M., Walter, S.D., and Houston, C.S. 1988. Operation Everest II: oxygen transport during exercise at extreme simulated altitude. *J. Appl. Physiol.* **64**(4): 1309–1321. doi:10.1152/jappl.1988.64.4.1309.
- Tsai, A.G., Acero, C., Nance, P.R., Cabrales, P., Frangos, J.A., Buerk, D.G., and Intaglietta, M. 2005. Elevated plasma viscosity in extreme hemodilution increases perivascular nitric oxide concentration and microvascular perfusion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **288**(4): H1730–1739. doi:10.1152/ajpheart.00998.2004.
- West, J.B., and Mathieu-Costello, O. 1995. Stress failure of pulmonary capillaries as a limiting factor for maximal exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **70**(2): 99–108.
- West, J.B., Tsukimoto, K., Mathieu-Costello, O., and Prediletto, R. 1991. Stress failure in pulmonary capillaries. *J. Appl. Physiol.* **70**(4): 1731–1742.
- Yock, P.G., and Popp, R.L. 1984. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* **70**(4): 657–662. doi:10.1161/01.cir.70.4.657.

Conclusions de l'étude 5 :

Cette étude met en évidence des réponses vasodilatatrices uniques aux athlètes HIE lors d'un exercice maximal sur ergocycle, au niveau de la mer et plus particulièrement après 5 jours d'exposition en altitude modérée. Ces dernières sont en lien avec des changements hémorhéologiques en normoxie et permettent un maintien de PVR égales malgré la hausse plus importante de la η sanguine notamment grâce à l'augmentation du NOx. Après 5 jours d'exposition, les athlètes HIE présentent des PVR plus faibles et des concentrations de NOx plus élevées mais sans différence sur les paramètres hémorhéologiques.

En normoxie, les athlètes HIE présentent une hausse de la η sanguine durant l'exercice maximal, plus importante que les athlètes contrôles. Ce résultat rejoint ceux montrés pour une population d'athlètes HIE après un test maximal sur ergocycle (Connes et al. 2004a). Dans cette étude, Connes et al. (2004) observaient que l'augmentation plus importante de la η sanguine à l'effort chez les athlètes HIE était en partie due à une rigidité des GR qui n'était pas diminuée, alors que chez les athlètes non-HIE, cette dernière était réduite à l'effort. Dans notre cas, la rigidité et donc la déformabilité des GR pourraient également être à l'origine de la hausse plus importante de la η sanguine puisque l'évolution de l'agrégation des GR et de l'Hte à l'effort est similaire entre les deux groupes. La η plasmatique pourrait également être impliquée. Ainsi, en accord avec la loi de Poiseuille, l'hypothèse de contraintes supérieures sur l'endothélium, dues à une augmentation des résistances vasculaires, entraînant un œdème d'origine hémodynamique aurait pu être avancée.

Cependant, la hausse de η sanguine chez les athlètes HIE n'entraîne pas de différence au niveau des PVR. Ces résultats semblent indiquer une vasodilatation au niveau de la circulation pulmonaire plus importante chez les athlètes HIE. Les résultats de NOx et ceux de l'étude 3 sont en accord avec cette hypothèse, puisque seuls les athlètes HIE ont une hausse de NOx lors de l'effort en normoxie, aboutissant à des concentrations plus élevées après l'effort. Ce phénomène pourrait être stimulé par la hausse de η sanguine unique aux athlètes HIE qui entraîne une adaptation vasculaire bénéfique comme il a été démontré au repos chez le sujet sain (Tsai et al. 2005; Salazar Vázquez et al. 2010). Dans l'ensemble, les résultats en normoxie montrent des Pap et PVR similaires entre HIE et non-HIE, et il est donc difficile de soutenir l'hypothèse de plus forte contrainte dans la circulation pulmonaire amenant un œdème chez les athlètes HIE malgré une hausse de η sanguine plus importante lors d'un exercice sur vélo. Cependant, l'élévation de la η sanguine au cours de l'effort peut tout de même jouer un rôle sur les pressions osmotiques et hydrostatiques entraînant une fuite de fluide vers le milieu extravasculaire. La théorie du « stress failure » n'est pas remise en cause, d'autant que la

perméabilité de la membrane pourrait également être affectée, et en particulier à cause de la hausse du stress oxydant à l'exercice chez les athlètes HIE (étude 3).

Après un jour d'exposition, la réponse hémorhéologique à l'exercice n'est pas différente entre les deux groupes d'athlètes. Ainsi, si les concentrations basales de NOx augmentent dans les deux groupes, l'effet exercice disparaît chez les athlètes HIE. De façon logique et en accord avec les réponses observées au repos (étude 4), l'hémodynamique pulmonaire est plus élevée lors de l'effort en H1 mais reste similaire entre les deux populations. Il est possible que la hausse de la Pap et des PVR à l'effort soit en partie responsable de la chute de performance en après un jour d'exposition.

Après 5 jours d'exposition en altitude modérée, la hausse de η sanguine tend à être de nouveau supérieure chez les athlètes HIE. Ainsi, il est possible d'émettre l'hypothèse qu'avec un temps d'exposition supérieur à 5 jours, la réponse hémorhéologique à l'exercice soit normalisée par rapport au niveau de la mer. Bien qu'un effet exercice sur la production de NOx soit présent chez les athlètes contrôles, ce dernier est bien plus important chez les athlètes HIE. Il s'accompagne d'une chute de PVR à l'effort plus marquée chez les HIE. Au repos le remodelage artériel et la VPH n'entraînent pas de différence entre HIE et non-HIE (étude 4), en revanche la réponse vasodilatatrice à l'exercice des athlètes HIE permet d'atteindre des PVR plus faibles à l'exercice maximal. Comme vu précédemment, la diminution de PVR réduit la postcharge du ventricule droit ce qui augmente la précharge du ventricule gauche. Ce phénomène permet d'expliquer le maintien du VES aboutissant à une tendance à un VES max supérieur chez les athlètes HIE. Il en résulte un \dot{Q}_{cmax} plus élevé dans le groupe HIE par rapport au groupe contrôle. Ainsi, grâce à une fonction systolique préservée, les athlètes HIE atteignent des $\dot{V}O_2max$ similaires malgré la plus grande diminution de SpO_2 à l'exercice maximal.

Conclusion :

Les athlètes HIE présentent une hausse plus importante de la η sanguine lors de l'exercice en normoxie, une tendance similaire est observée après 5 jours d'exposition.

Cette augmentation de la η sanguine ne s'accompagne pas d'une élévation des PVR témoignant d'une réponse vasodilatatrice compensatoire chez les HIE, confirmée par le métabolisme du NO au niveau de la mer.

Après 5 jours d'exposition, la réponse vasodilatatrice spécifique des athlètes HIE diminue les PVR et permet par conséquent le maintien d'un meilleur \dot{Q}_{cmax} . Ce mécanisme adaptatif est à l'origine de l'atteinte de $\dot{V}O_{2\text{max}}$ similaires au groupe contrôle malgré la persistance de la HIE.

Conclusions générales

Les résultats de l'ensemble des axes de recherche montrent que les athlètes HIE présentent des réponses spécifiques à l'exercice en normoxie mais également des différences physiologiques au repos au niveau de la mer. L'étude 3 rapporte que dès le repos en normoxie, les athlètes HIE présentent un stress oxydant exacerbé à la différence de la seule étude précédemment menée sur la HIE et le stress oxydant (Kyparos et al. 2012). Ce dernier peut être interprété comme une conséquence de la HIE et de la répétition d'épisodes hypoxémiques mais également comme une cause de la HIE. En effet, il a été proposé qu'un stress oxydant élevé pourrait faciliter le développement de la HIE en particulier par augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire (Nielsen 2003). Le statut du stress oxydant en tant que cause ou conséquence de la HIE reste insolvable puisque d'une part, ce dernier facilite la perméabilité de la membrane qui entraîne l'hypoxémie ; et que d'autre part sa production est accrue lorsque la disponibilité de l'O₂ dans l'organisme diminue.

En revanche, l'origine hémodynamique du « stress failure » est plus nuancée avec nos données. En effet si les athlètes HIE, présentent une augmentation de la η sanguine lors de l'exercice en normoxie comme cela a déjà été démontré (Connes et al. 2004a), cette dernière n'impacte pas les Pap et PVR à l'effort à l'inverse de l'hypothèse que nous avons émise. Ceci suggère la présence d'une réponse vasodilatatrice accrue, comme illustré par les mesures de NOx à l'exercice. S'il avait précédemment été rapporté des niveaux similaires de NO entre athlètes HIE et contrôles (Sheel et al. 2000b), une augmentation du NO chez les athlètes HIE n'a encore jamais été rapportée. Une augmentation de la désoxygénation cérébrale et une tendance à avoir un volume sanguin diminué sont également observées à l'exercice en course à pied. Ces résultats, qui sont en partie conditionnés par l'amplitude de la chute de SpO₂ semblent indiquer que la sévérité de la HIE impacte l'importance des réponses observées. En revanche, lors d'un exercice sur ergocycle, seule la désoxygénation cérébrale était corrélée à la sévérité de la chute de SpO₂. Ce résultat peut s'expliquer par les niveaux de désaturation beaucoup plus faibles lors de l'exercice maximal sur ergocycle ($93.2 \pm 0.3\%$ sur vélo contre $88.7 \pm 0.8\%$ en course à pied). Le rôle de l'augmentation de la HHb cérébrale sur la performance est encore flou. En accord avec la corrélation issue d'une méta-analyse entre HHb cérébrale et $\dot{V}O_2\max$, l'hypothèse avancée est en faveur d'une plus grande activité corticale ou d'une meilleure tolérance à la désoxygénation cérébrale permettant l'atteinte de performances similaires aux athlètes contrôles (Rooks et al. 2010). En ce qui concerne la réduction du volume sanguin

musculaire à l'effort, deux hypothèses nous semblent les plus plausibles : une vasoconstriction périphérique, liée à la stimulation sympathique que représente la chute de SpO_2 (Stickland et al. 2009) ou, causée par le métaboréflexe des muscles respiratoires à cause du travail accru de ces derniers (Dempsey et al. 2006). L'ensemble de ces particularités physiologiques permet aux athlètes HIE d'avoir des niveaux de performance et des $\dot{V}O_2\text{max}$ similaires aux athlètes contrôles pour un même volume d'entraînement et un nombre d'années de pratique identique.

Lors de l'exposition en hypoxie normobare aiguë (environ 30 minutes), les athlètes HIE présentent une sensibilité plus grande à l'hypoxie avec des niveaux plus bas de SpO_2 . Cette dernière pourrait être due à une RVH moins importante, cependant les $\dot{V}E$ ne semblent pas impactées. Durant l'exercice maximal sur tapis roulant en hypoxie aiguë, les athlètes HIE ont des chutes de SpO_2 et de $FC\text{max}$ plus importantes qui entraînent un apport musculaire en O_2 diminué. Ceci confirme les résultats des précédentes études (Chapman et al. 1999; Benoit et al. 2003; Grataloup et al. 2007). Cette chute d'apports en O_2 est en grande partie responsable de la perte exacerbée de $\dot{V}O_2\text{max}$ chez les athlètes HIE. Par ailleurs, la sévérité de la HIE mesurée en plaine est corrélée à la chute du volume sanguin musculaire en hypoxie aiguë ce qui va dans le sens d'une diminution d'apports plus importante. De plus, le comportement du groupe contrôle en hypoxie est très proche de celui du groupe HIE au niveau de la mer, soulevant l'hypothèse que la HIE entraîne les mêmes réponses à l'exercice qu'un effort en hypoxie aiguë chez des athlètes contrôles. L'incapacité des athlètes HIE à augmenter leur HHb cérébrale en hypoxie pourrait être impliquée dans la diminution de $\dot{V}O_2\text{max}$ en hypoxie.

Lorsque l'hypoxie hypobare se prolonge pendant un jour, les réponses au repos et à l'exercice vont être modifiées. Au repos, comme lors de l'exposition en hypoxie normobare aiguë, la SpO_2 de repos va être plus basse sans pour autant s'accompagner de différence de $\dot{V}E$. Contrairement à ce qui aurait pu être envisagé au regard de la physiopathologie de la HIE, la η sanguine et l'hémodynamique pulmonaire ne semblent pas non plus impliquées. Cependant une inégalité du $\dot{V}A/\dot{Q}$, des limitations de la diffusion ou des effets shunts plus importants ne sont pas à exclure. L'activité des enzymes antioxydantes est modifiée dans les deux groupes (diminution de CAT et augmentation de GPX et SOD) en réponse à l'augmentation de ROS. A l'exercice maximal sur ergocycle, la $\dot{V}O_2\text{max}$ n'est pas plus diminuée. Pourtant la HIE persiste, puisque la SaO_2 à l'effort est plus basse. En revanche, les apports et l'extraction d' O_2 musculaire ne semblent pas impactés. A l'inverse de ce qui est observé en normoxie, la η sanguine n'augmente pas à l'effort dans le groupe HIE ce qui peut entraîner une amélioration de la perfusion des tissus et des apports en O_2 . Cependant, la réponse vasodilatatrice

des athlètes HIE est semble-t-il en partie liée à la η sanguine puisqu'elle disparaît en même temps que la η se stabilise à l'effort. Enfin, une élévation de la HHb cérébrale qui pourrait être bénéfique à la $\dot{V}O_2\text{max}$, comme en normoxie, est observée.

Quand l'exposition en altitude se prolonge jusqu'à 5 jours, la η sanguine est normalisée par rapport au niveau de la mer. Un maintien des Pap et PVR par rapport à l'exposition après un jour est présent, témoignant du remodelage artériel et de la VPH. Bien qu'il n'y ait pas de différence hémorhéologique, de $\dot{V}E$ ou au niveau de l'hémodynamique pulmonaire au repos, la SaO_2 reste diminuée chez les athlètes HIE. Cette dernière est compensée par un maintien du VES qui aboutit à un plus grand $\dot{Q}c$ sans doute en lien avec la plus grande quantité de NOx au repos. Les athlètes HIE affichent également un stress oxydant élevé dès le repos et après l'effort qui pourrait jouer un rôle dans les adaptations spécifiques observées. En effet le rôle du stress oxydant en tant que senseur à l' O_2 et comme régulateur de HIF est de plus en plus décrit (Guzy et al. 2005; Kumar and Choi 2015; Wolin Michael S. et al. 2019). Lors de l'exercice maximal, la HIE persiste et la SpO_2 chute de façon plus importante parmi les athlètes présentant le phénomène induisant une diminution des apports musculaires en O_2 . Cependant la $\dot{V}O_2\text{max}$ n'est pas plus impactée par l'altitude. Ceci s'explique en partie par le maintien d'un meilleur $\dot{Q}c\text{max}$ alors que ce dernier est habituellement diminué, comme c'est le cas chez les athlètes contrôles (Sutton et al. 1988; Cornolo et al. 2004). En effet, les athlètes HIE ont une réponse vasodilatatrice supérieure à l'exercice maximal ce qui entraîne une tendance à un VES plus élevé. Ils ont également une augmentation de la HHb plus importante ce qui est en accord avec la corrélation précédemment publiée entre niveau de HHb et $\dot{V}O_2\text{max}$.

Il ressort de ce travail de thèse que les athlètes HIE présentent des adaptations spécifiques à l'exercice au niveau de la mer et lors d'une exposition en altitude modérée allant jusqu'à 5 jours. Si les réponses en normoxie et lors de l'exposition en hypoxie aiguë normobare (environ 30 minutes) sont claires, après un jour d'exposition de fortes variabilités individuelles apparaissent. Cependant après 5 jours d'exposition, la variabilité diminue et les adaptations physiologiques différentes entre les deux populations sont davantage observables.

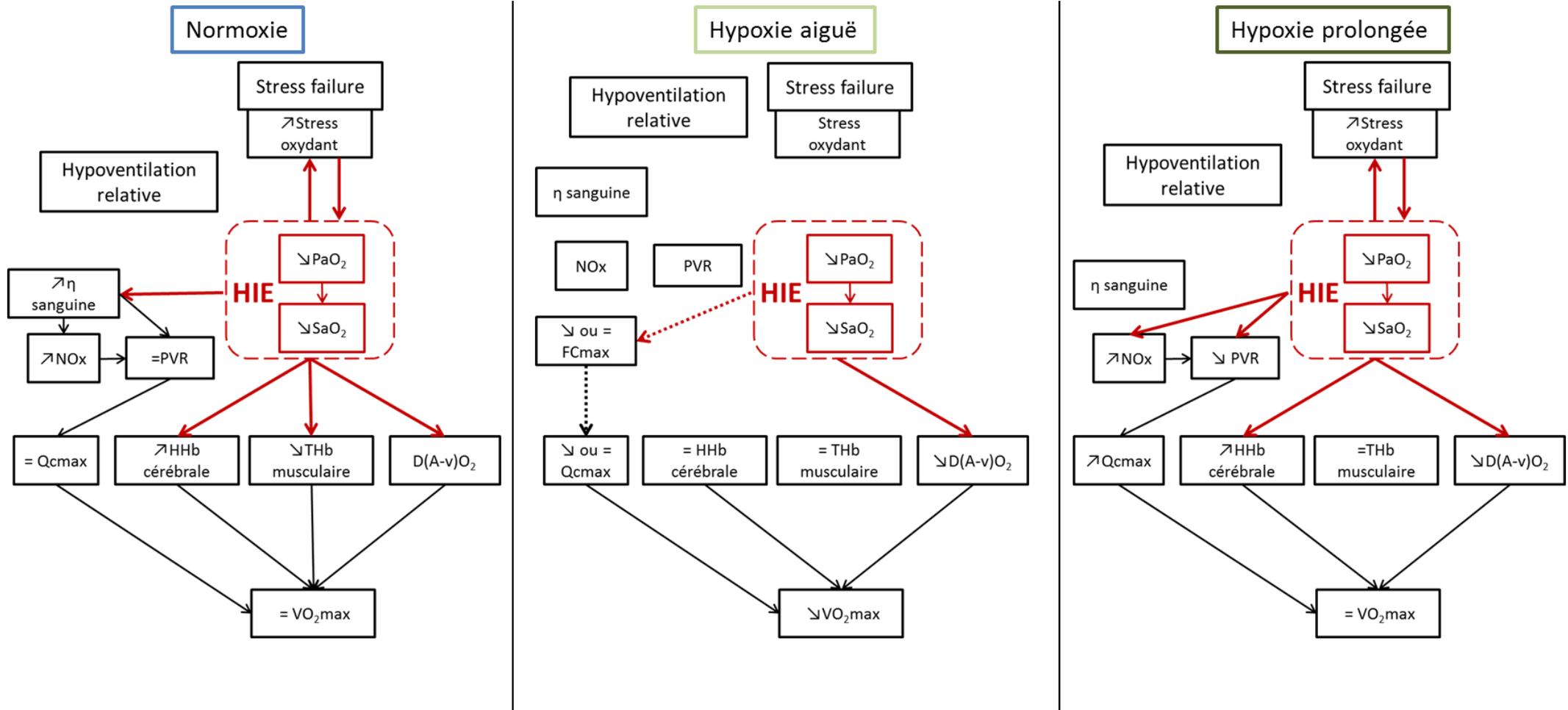


Figure 31 : Impact de la HIE et de son interaction en fonction de la durée de l'exposition en altitude modérée sur la $\dot{V}O_2\text{max}$

Perspectives

Avec la mise en avant de comportements spécifiques aux athlètes HIE à l'exercice maximal, que ce soit au niveau de la mer ou aux cours de l'exposition en altitude modérée, de nombreuses perspectives émergent de ce travail de thèse. Si les athlètes HIE présentent des réponses spécifiques à l'effort, il est possible d'émettre l'hypothèse que certaines modalités d'entraînement seront plus ou moins bénéfiques pour cette population. Or, il est maintenant bien admis comme grand principe d'entraînement, que l'individualisation est nécessaire afin que les athlètes puissent atteindre leur performance optimale. En revanche, la prise en compte de la HIE par les acteurs de terrain est quasi inexistante, et à raison puisqu'aucune étude ne s'est pour l'heure intéressée aux effets que pourraient avoir différentes modalités d'entraînement en comparant des athlètes HIE et contrôles. Pourtant les pistes de travail ne manquent pas et certaines études rapportent des résultats encourageants au regard des caractéristiques du phénomène et des connaissances engendrées par ce travail de thèse. Deux grands axes de perspectives émergent de ce travail :

Optimisation de la performance chez l'athlète d'endurance présentant une HIE

Comme nous l'avons précédemment évoqué, les études utilisant l'hyperoxie pour éliminer la HIE montrent des améliorations de performance plus importantes chez les athlètes HIE (Grataloup et al. 2005). Chez l'athlète HIE, l'optimisation de la performance est sans doute limitée par une diminution de la disponibilité en O_2 via la chute de SpO_2 , et ce travail de thèse rapporte un maillon musculaire d'autant plus touché que le volume sanguin musculaire diminue en fonction de la sévérité de la désaturation. Ainsi différentes méthodes d'entraînement ou de pré-conditionnement rapportent des résultats encourageants pour améliorer la performance des athlètes HIE via une augmentation des apports en O_2 .

- Marshall et al. (2008) ont montré que 10 jours d'exposition à l'hypoxie intermittente d'athlètes HIE (7 minutes en hypoxie puis 3 minutes normoxie pendant 90 min.jour^{-1} à 80% SaO_2) permettaient de limiter la chute de SpO_2 lors de l'exercice maximal en normoxie, tout en augmentant le THb musculaire à partir de 80% de $\dot{V}O_2\text{max}$. En revanche la $\dot{V}O_2\text{max}$ n'était pas augmentée et de futures études sont donc nécessaires pour évaluer l'intérêt de ce type d'intervention.

- Il a par ailleurs été récemment montré qu'un entraînement des muscles respiratoires de 6 semaines augmentait la performance des athlètes HIE, et de façon plus importante chez les femmes. Chez les hommes, la performance augmentait sans modification de la $\dot{V}O_2\text{max}$ ou de la SpO_2 (Riganas et al. 2019). Ce gain de performance pourrait ainsi s'expliquer par un retard du métaboréflexe et constituer un axe de recherche intéressant pour optimiser les performances des athlètes HIE.
- Le pré-conditionnement ischémique fait aussi partie des méthodes à explorer. Cette technique a récemment été reconnue comme ayant un plus grand impact sur la performance de type aérobie (Marocolo et al. 2018). Ceci est en accord avec une étude montrant que le pré-conditionnement ischémique permet d'améliorer le THb et donc la perfusion musculaire chez les athlètes (Paradis-Deschênes et al. 2016). Au regard du lien entre HIE et THb musculaire, ce type d'intervention pourrait s'avérer prometteur pour la performance des athlètes HIE. Il a de plus été récemment rapporté que le pré-conditionnement ischémique améliorerait la performance en hypoxie modérée aiguë grâce à un THb musculaire plus élevé (da Mota et al. 2019).

Par ailleurs, nous avons vu que les réponses à l'hypoxie diffèrent entre athlètes HIE et athlètes contrôles. Or, les diverses recommandations sur la préparation d'une compétition en altitude ou sur l'entraînement en altitude ne prennent pas en compte la HIE (Schuler et al. 2007; Constantini et al. 2017b). Pourtant, il a été montré que les réponses à l'entraînement en altitude sont très interindividuelles avec la présence d'athlètes répondeurs et d'athlètes non répondeurs (Chapman et al. 1998; Levine and Stray-Gundersen 2005; Chapman 2013). Au regard des adaptations spécifiques développées par les athlètes HIE lors des premiers jours d'acclimatation à l'altitude modérée, il est possible d'émettre l'hypothèse que ce phénomène puisse en partie être impliqué dans le statut de répondeur ou non des athlètes.

Le stress hypoxique n'est pas le seul stress environnemental utilisé dans l'entraînement. Ainsi, de plus en plus d'études démontrent l'utilité des adaptations à la chaleur lors de la performance en milieu chaud bien évidemment, mais également en milieu tempéré et même en altitude (Périard et al. 2015; Saunders et al. 2019). Si les mécanismes à l'origine de ces bénéfices sont encore étudiés, ils semblent faire intervenir entre autres, des modifications hématologiques et cardiaques. Au regard des réponses hémorhéologiques et cardiovasculaires uniques des athlètes HIE au niveau de la mer ou en hypoxie, les interactions entre l'acclimatation à la chaleur et la HIE mériteraient d'être étudiées.

Suivi de terrain et santé des athlètes HIE à long terme

Avec le développement d'outils portatifs permettant l'enregistrement de la SpO₂, il est tout à fait envisageable de recueillir des enregistrements de SpO₂ au cours des séances d'entraînement. L'apport des données de terrain pourrait permettre de mieux comprendre la fréquence d'apparition de la HIE et ses conséquences. Pour quel type d'entraînement la chute de SpO₂ est-elle significative ? - Quelle est sa fréquence d'apparition sur une semaine type ? - Quelle est sa sévérité ? Combien de temps les épisodes hypoxémiques durent-ils ? Autant de questions qui restent actuellement sans réponse.

Enfin, la présence chez les athlètes HIE d'un stress oxydant plus élevé que chez les athlètes contrôles peut soulever une dernière question d'envergure. En effet, un déséquilibre de la balance pro-antioxydant en faveur d'un stress augmenté est impliqué dans nombre de pathologies, le cancer (Liao et al. 2007), les maladies pulmonaires (Zuo et al. 2012), cardiaques (Dhalla et al. 2000), métaboliques (Roberts and Sindhu 2009) et neurodégénératives (Sorace and Krause 2009). Le déséquilibre progressif de la balance pro-antioxydant en faveur du stress oxydant et les attaques répétées des ROS sont d'ailleurs l'une des théories du vieillissement biologique (Finkel and Holbrook 2000). De plus, la répétition d'épisodes hypoxémiques observés dans une pathologie telle que l'apnée du sommeil représente un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (Pak et al. 2014). Dans ce contexte, bien que la pratique d'une activité physique régulière entraîne des bénéfices sur de nombreux autres facteurs de risques des maladies précédemment mentionnées, la question des conséquences et de la santé des athlètes HIE à long terme mérite d'être posée.

PARTIE IV : Références bibliographiques

- Agani, F.H., Pichiule, P., Chavez, J.C., and LaManna, J.C. 2000. The role of mitochondria in the regulation of hypoxia-inducible factor 1 expression during hypoxia. *J. Biol. Chem.* **275**(46): 35863–35867. doi:10.1074/jbc.M005643200.
- Aguilaniu, B., Flore, P., Page, E., Maitre, J., Lacour, J.R., and Perrault, H. 1997. Effects of indomethacin and polyunsaturated fatty acid diet on exercise-induced hypoxaemia in master athletes. *Eur J Appl Physiol* **77**(1): 81–88. doi:10.1007/s004210050304.
- Aguilaniu, B., Flore, P., Perrault, H., Page, J.E., Payan, E., and Lacour, J.R. 1995. Exercise-induced hypoxaemia in master athletes: effects of a polyunsaturated fatty acid diet. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **72**(1–2): 44–50.
- Ainslie, P.N., Barach, A., Murrell, C., Hamlin, M., Hellemans, J., and Ogoh, S. 2007. Alterations in cerebral autoregulation and cerebral blood flow velocity during acute hypoxia: rest and exercise. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **292**(2): H976–H983. doi:10.1152/ajpheart.00639.2006.
- Ainslie, P.N., Hamlin, M., Hellemans, J., Rasmussen, P., and Ogoh, S. 2008. Cerebral hypoperfusion during hypoxic exercise following two different hypoxic exposures: independence from changes in dynamic autoregulation and reactivity. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **295**(5): R1613–1622. doi:10.1152/ajpregu.90420.2008.
- Ainslie, P.N., Hoiland, R.L., and Bailey, D.M. 2016. Lessons from the laboratory; integrated regulation of cerebral blood flow during hypoxia. *Experimental Physiology* **101**(9): 1160–1166. doi:10.1113/EP085671.
- Ainslie, P.N., Kolb, J.C., Ide, K., and Poulin, M.J. 2003. Effects of five nights of normobaric hypoxia on the ventilatory responses to acute hypoxia and hypercapnia. *Respir Physiol Neurobiol* **138**(2–3): 193–204.
- Ainslie, P.N., and Subudhi, A.W. 2014. Cerebral blood flow at high altitude. *High Alt. Med. Biol.* **15**(2): 133–140. doi:10.1089/ham.2013.1138.
- Alexander, J.K., and Grover, R.F. 1983. Mechanism of reduced cardiac stroke volume at high altitude. *Clin Cardiol* **6**(6): 301–303.
- Alexander, J.K., Hartley, L.H., Modelski, M., and Grover, R.F. 1967. Reduction of stroke volume during exercise in man following ascent to 3,100 m altitude. *J Appl Physiol* **23**(6): 849–858. doi:10.1152/jappl.1967.23.6.849.
- Alis, R., Sanchis-Gomar, F., Ferioli, D., La Torre, A., Blesa, J.R., and Romagnoli, M. 2015. Exercise effects on erythrocyte deformability in exercise-induced arterial hypoxemia. *Int J Sports Med* **36**(4): 286–291. doi:10.1055/s-0034-1394395.
- Alkaitis, M.S., and Crabtree, M.J. 2012. Recoupling the cardiac nitric oxide synthases: tetrahydrobiopterin synthesis and recycling. *Curr Heart Fail Rep* **9**(3): 200–210. doi:10.1007/s11897-012-0097-5.
- Allemann, Y., Rotter, M., Hutter, D., Lipp, E., Sartori, C., Scherrer, U., and Seiler, C. 2004. Impact of acute hypoxic pulmonary hypertension on LV diastolic function in healthy mountaineers at high altitude. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **286**(3): H856–862. doi:10.1152/ajpheart.00518.2003.
- Amann, M. 2012. PULMONARY SYSTEM LIMITATIONS TO ENDURANCE EXERCISE PERFORMANCE IN HUMANS. *Exp Physiol* **97**(3): 311–318. doi:10.1113/expphysiol.2011.058800.
- Amann, M., Blain, G.M., Proctor, L.T., Sebranek, J.J., Pegelow, D.F., and Dempsey, J.A. 2011. Implications of group III and IV muscle afferents for high-intensity endurance exercise performance in humans. *J. Physiol. (Lond.)* **589**(Pt 21): 5299–5309. doi:10.1113/jphysiol.2011.213769.
- Amann, M., and Calbet, J.A.L. 2008. Convective oxygen transport and fatigue. *J. Appl. Physiol.* **104**(3): 861–870. doi:10.1152/jappphysiol.01008.2007.
- Amann, M., Eldridge, M.W., Lovering, A.T., Stickland, M.K., Pegelow, D.F., and Dempsey, J.A. 2006a. Arterial oxygenation influences central motor output and exercise performance via effects on peripheral locomotor muscle fatigue in humans. *J Physiol* **575**(Pt 3): 937–952. doi:10.1113/jphysiol.2006.113936.

- Amann, M., and Kayser, B. 2009. Nervous system function during exercise in hypoxia. *High Alt. Med. Biol.* **10**(2): 149–164. doi:10.1089/ham.2008.1105.
- Amann, M., Pegelow, D.F., Jacques, A.J., and Dempsey, J.A. 2007a. Inspiratory muscle work in acute hypoxia influences locomotor muscle fatigue and exercise performance of healthy humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **293**(5): R2036-2045. doi:10.1152/ajpregu.00442.2007.
- Amann, M., Proctor, L.T., Sebranek, J.J., Eldridge, M.W., Pegelow, D.F., and Dempsey, J.A. 2008. Somatosensory feedback from the limbs exerts inhibitory influences on central neural drive during whole body endurance exercise. *J. Appl. Physiol.* **105**(6): 1714–1724. doi:10.1152/jappphysiol.90456.2008.
- Amann, M., Romer, L.M., Pegelow, D.F., Jacques, A.J., Hess, C.J., and Dempsey, J.A. 2006b. Effects of arterial oxygen content on peripheral locomotor muscle fatigue. *J. Appl. Physiol.* **101**(1): 119–127. doi:10.1152/jappphysiol.01596.2005.
- Amann, M., Romer, L.M., Subudhi, A.W., Pegelow, D.F., and Dempsey, J.A. 2007b. Severity of arterial hypoxaemia affects the relative contributions of peripheral muscle fatigue to exercise performance in healthy humans. *J. Physiol. (Lond.)* **581**(Pt 1): 389–403. doi:10.1113/jphysiol.2007.129700.
- Anselme, F., Caillaud, C., Couret, I., Rossi, M., and Préfaut, C. 1994. Histamine and exercise-induced hypoxemia in highly trained athletes. *J. Appl. Physiol.* **76**(1): 127–132. doi:10.1152/jappphysiol.1994.76.1.127.
- Antezana, A.M., Kacimi, R., Le Trong, J.L., Marchal, M., Abousahl, I., Dubray, C., and Richalet, J.P. 1994. Adrenergic status of humans during prolonged exposure to the altitude of 6,542 m. *J. Appl. Physiol.* **76**(3): 1055–1059. doi:10.1152/jappphysiol.1994.76.3.1055.
- Arias-Stella, J., and Valcarcel, J. 1976. Chief cell hyperplasia in the human carotid body at high altitudes; physiologic and pathologic significance. *Hum. Pathol.* **7**(4): 361–373. doi:10.1016/s0046-8177(76)80052-4.
- Arjamaa, O., and Nikinmaa, M. 2011. Hypoxia regulates the natriuretic peptide system. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* **3**(3): 191–201.
- Askew, E.W. 2002. Work at high altitude and oxidative stress: antioxidant nutrients. *Toxicology* **180**(2): 107–119. doi:10.1016/s0300-483x(02)00385-2.
- Asmussen, E., and Nielsen, M. 1946. Studies on the Regulation of Respiration in Heavy Work. *Acta Physiologica Scandinavica* **12**(2–3): 171–188. doi:10.1111/j.1748-1716.1946.tb00377.x.
- Bailey, D.M., Davies, B., and Young, I.S. 2001. Intermittent hypoxic training: implications for lipid peroxidation induced by acute normoxic exercise in active men. *Clin. Sci.* **101**(5): 465–475.
- Bärtsch, P., and Gibbs, J.S.R. 2007. Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation* **116**(19): 2191–2202. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650796.
- Bärtsch, P., and Saltin, B. 2008. General introduction to altitude adaptation and mountain sickness. *Scand J Med Sci Sports* **18 Suppl 1**: 1–10. doi:10.1111/j.1600-0838.2008.00827.x.
- Bärtsch, P., Swenson, E.R., and Maggiorini, M. 2001. Update: High altitude pulmonary edema. *Adv. Exp. Med. Biol.* **502**: 89–106. doi:10.1007/978-1-4757-3401-0_8.
- Baskurt, O., Boynard, M., Cokelet, G., Connes, P., Cooke, B.M., Forconi, S., Liao, F., Hardeman, M., Jung, F., Meiselman, H., Nash, G., Nemeth, N., Neu, B., Sandhagen, B., Shin, S., Thurston, G., and Wautier, J.L. 2009. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* **42**(2): 75–97.
- Baskurt, O.K. (Editor). 2007. *Handbook of hemorheology and hemodynamics*. IOS Press, Amsterdam ; Washington, DC.
- Baskurt, O.K., and Meiselman, H.J. 2003. Blood rheology and hemodynamics. *Seminars in thrombosis and hemostasis* **29**(5): 435–450. doi:10.1055/s-2003-44551.
- Bassett, D.R., and Howley, E.T. 2000. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc* **32**(1): 70–84.
- Beauchamp, C., and Fridovich, I. 1971. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. *Anal. Biochem.* **44**(1): 276–287.
- Bejma, J., and Ji, L.L. 1999. Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* **87**(1): 465–470. doi:10.1152/jappphysiol.1999.87.1.465.
- Belardinelli, R., Barstow, T.J., Porszasz, J., and Wasserman, K. 1995. Changes in skeletal muscle oxygenation during incremental exercise measured with near infrared spectroscopy. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **70**(6): 487–492.
- Bender, P.R., Groves, B.M., McCullough, R.E., McCullough, R.G., Huang, S.Y., Hamilton, A.J., Wagner, P.D., Cymerman, A., and Reeves, J.T. 1988. Oxygen transport to exercising leg in chronic hypoxia. *J. Appl. Physiol.* **65**(6): 2592–2597. doi:10.1152/jappphysiol.1988.65.6.2592.

- Bendjelid, K. 2005. Right atrial pressure: determinant or result of change in venous return? *Chest* **128**(5): 3639–3640. doi:10.1378/chest.128.5.3639.
- Benoit, H., Busso, T., Castells, J., Denis, C., and Geysant, A. 1995. Influence of hypoxic ventilatory response on arterial O₂ saturation during maximal exercise in acute hypoxia. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **72**(1–2): 101–105.
- Benoit, H., Busso, T., Castells, J., Geysant, A., and Denis, C. 2003. Decrease in peak heart rate with acute hypoxia in relation to sea level VO₂(max). *Eur. J. Appl. Physiol.* **90**(5–6): 514–519. doi:10.1007/s00421-003-0899-y.
- Benzie, I.F., and Strain, J.J. 1996. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. *Anal. Biochem.* **239**(1): 70–76. doi:10.1006/abio.1996.0292.
- Berger, D., and Takala, J. 2018. Determinants of systemic venous return and the impact of positive pressure ventilation. *Ann Transl Med* **6**(18). doi:10.21037/atm.2018.05.27.
- Bhambhani, Y., Buckley, S., and Susaki, T. 1999. Muscle oxygenation trends during constant work rate cycle exercise in men and women. *Med Sci Sports Exerc* **31**(1): 90–98.
- Bhambhani, Y., Malik, R., and Mookerjee, S. 2007. Cerebral oxygenation declines at exercise intensities above the respiratory compensation threshold. *Respir Physiol Neurobiol* **156**(2): 196–202. doi:10.1016/j.resp.2006.08.009.
- Bhambhani, Y.N. 2004. Muscle oxygenation trends during dynamic exercise measured by near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol* **29**(4): 504–523.
- Bhambhani, Y.N., Buckley, S.M., and Susaki, T. 1997. Detection of ventilatory threshold using near infrared spectroscopy in men and women. *Med Sci Sports Exerc* **29**(3): 402–409.
- Bisgard, G.E., and Forster, H.V. 2011, January 1. Ventilatory Responses to Acute and Chronic Hypoxia. doi:10.1002/cphy.cp040252.
- Bloomer, R.J., and Goldfarb, A.H. 2004. Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. *Can J Appl Physiol* **29**(3): 245–263.
- Bloomer, R.J., Goldfarb, A.H., Wideman, L., McKenzie, M.J., and Consitt, L.A. 2005. Effects of acute aerobic and anaerobic exercise on blood markers of oxidative stress. *J Strength Cond Res* **19**(2): 276–285. doi:10.1519/14823.1.
- Böning, D., Maassen, N., Jochum, F., Steinacker, J., Halder, A., Thomas, A., Schmidt, W., Noé, G., and Kubanek, B. 1997. After-effects of a high altitude expedition on blood. *Int J Sports Med* **18**(3): 179–185. doi:10.1055/s-2007-972616.
- Boone, J., Barstow, T.J., Celie, B., Prieur, F., and Bourgois, J. 2015. The impact of pedal rate on muscle oxygenation, muscle activation and whole-body VO₂ during ramp exercise in healthy subjects. *Eur. J. Appl. Physiol.* **115**(1): 57–70. doi:10.1007/s00421-014-2991-x.
- Boone, J., Vandekerckhove, K., Coomans, I., Prieur, F., and Bourgois, J.G. 2016. An integrated view on the oxygenation responses to incremental exercise at the brain, the locomotor and respiratory muscles. *Eur. J. Appl. Physiol.* **116**(11–12): 2085–2102. doi:10.1007/s00421-016-3468-x.
- Bor-Kucukatay, M., Colak, R., Erken, G., Kilic-Toprak, E., and Kucukatay, V. 2014. Altitude training induced alterations in erythrocyte rheological properties: a controlled comparison study in rats. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **58**(4): 479–488. doi:10.3233/CH-131711.
- Bouix, D., Peyreigne, C., Raynaud, E., Monnier, J.F., Micallef, J.P., and Brun, J.F. 1998. Relationships among body composition, hemorheology and exercise performance in rugby players. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **19**(3): 245–254.
- Boushel, R., Calbet, J.A., Rådegran, G., Sondergaard, H., Wagner, P.D., and Saltin, B. 2001. Parasympathetic neural activity accounts for the lowering of exercise heart rate at high altitude. *Circulation* **104**(15): 1785–1791. doi:10.1161/hc4001.097040.
- Boveris, A., and Chance, B. 1973. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem J* **134**(3): 707–716.
- Breuer, H.W., Groeben, H., Schöndeling, H., and Worth, H. 1990. Comparative analysis of arterial oxygen saturations during exercise by pulse oximetry, photometric measurements, and calculation procedures. *Int J Sports Med* **11**(1): 22–25. doi:10.1055/s-2007-1024756.
- Brown, D.D., Knowlton, R.G., Sanjabi, P.B., and Szurgot, B.T. 1993. Re-examination of the incidence of exercise-induced hypoxaemia in highly trained subjects. *Br J Sports Med* **27**(3): 167–170. doi:10.1136/bjism.27.3.167.
- Brun, J.F., Fons, C., Supparo, I., Mallard, C., and Orsetti, A. 1993. Could exercise-induced increase in blood viscosity at high shear rate be entirely explained by hematocrit and plasma viscosity changes? doi:10.3233/CH-1993-13204.

- Brun, J.F., Khaled, S., Raynaud, E., Bouix, D., Micallef, J.P., and Orsetti, A. 1998. The triphasic effects of exercise on blood rheology: which relevance to physiology and pathophysiology? *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **19**(2): 89–104.
- Buttke, T.M., and Sandstrom, P.A. 1994. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol. Today* **15**(1): 7–10. doi:10.1016/0167-5699(94)90018-3.
- Caillaud, C., Anselme, F., Masse-Biron, J., and Préfaut, C. 1992. Hypoxémie d'exercice et adaptation ventilatoire chez l'athlète extrême. *Science & Sports* **7**(4): 201–206. doi:10.1016/S0765-1597(05)80091-7.
- Caillaud, C., Anselme, F., Mercier, J., and Préfaut, C. 1993. Pulmonary gas exchange and breathing pattern during and after exercise in highly trained athletes. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **67**(5): 431–437.
- Caillaud, C., Connes, P., Bouix, D., and Mercier, J. 2002. Does haemorheology explain the paradox of hypoxemia during exercise in elite athletes or thoroughbred horses? *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **26**(3): 175–181.
- Caillaud, C., Serre-Cousiné, O., Anselme, F., Capdevilla, X., and Préfaut, C. 1995. Computerized tomography and pulmonary diffusing capacity in highly trained athletes after performing a triathlon. *J. Appl. Physiol.* **79**(4): 1226–1232. doi:10.1152/jappl.1995.79.4.1226.
- Calbet, J. a. L., Boushel, R., Rådegran, G., Søndergaard, H., Wagner, P.D., and Saltin, B. 2003a. Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **284**(2): R291-303. doi:10.1152/ajpregu.00155.2002.
- Calbet, J. a. L., Boushel, R., Rådegran, G., Søndergaard, H., Wagner, P.D., and Saltin, B. 2003b. Why is VO₂ max after altitude acclimatization still reduced despite normalization of arterial O₂ content? *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **284**(2): R304-316. doi:10.1152/ajpregu.00156.2002.
- Calbet, J. a. L., Rådegran, G., Boushel, R., Søndergaard, H., Saltin, B., and Wagner, P.D. 2002. Effect of blood haemoglobin concentration on V(O₂,max) and cardiovascular function in lowlanders acclimated to 5260 m. *J. Physiol. (Lond.)* **545**(2): 715–728. doi:10.1113/jphysiol.2002.029108.
- Calbet, J.A.L. 2003. Chronic hypoxia increases blood pressure and noradrenaline spillover in healthy humans. *J. Physiol. (Lond.)* **551**(Pt 1): 379–386. doi:10.1113/jphysiol.2003.045112.
- Calbet, J.A.L., and Lundby, C. 2009. Air to muscle O₂ delivery during exercise at altitude. *High Alt. Med. Biol.* **10**(2): 123–134. doi:10.1089/ham.2008.1099.
- Calbet, J.A.L., Lundby, C., Koskolou, M., and Boushel, R. 2006. Importance of hemoglobin concentration to exercise: acute manipulations. *Respir Physiol Neurobiol* **151**(2–3): 132–140. doi:10.1016/j.resp.2006.01.014.
- Calbet, J.A.L., Rådegran, G., Boushel, R., and Saltin, B. 2009. On the mechanisms that limit oxygen uptake during exercise in acute and chronic hypoxia: role of muscle mass. *J Physiol* **587**(Pt 2): 477–490. doi:10.1113/jphysiol.2008.162271.
- Calbet, J.A.L., Rådegran, G., Boushel, R., Søndergaard, H., Saltin, B., and Wagner, P.D. 2004. Plasma volume expansion does not increase maximal cardiac output or VO₂ max in lowlanders acclimated to altitude. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **287**(3): H1214-1224. doi:10.1152/ajpheart.00840.2003.
- Calbet, J.A.L., Robach, P., Lundby, C., and Boushel, R. 2008. Is pulmonary gas exchange during exercise in hypoxia impaired with the increase of cardiac output? *Appl Physiol Nutr Metab* **33**(3): 593–600. doi:10.1139/H08-010.
- Capen, R.L., and Wagner, W.W. 1982. Intrapulmonary blood flow redistribution during hypoxia increases gas exchange surface area. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* **52**(6): 1575–1580. doi:10.1152/jappl.1982.52.6.1575.
- Cerretelli, P. 1976. Limiting factors to oxygen transport on Mount Everest. *J Appl Physiol* **40**(5): 658–667. doi:10.1152/jappl.1976.40.5.658.
- Chance, B., Dait, M.T., Zhang, C., Hamaoka, T., and Hagerman, F. 1992. Recovery from exercise-induced desaturation in the quadriceps muscles of elite competitive rowers. *Am. J. Physiol.* **262**(3 Pt 1): C766-775. doi:10.1152/ajpcell.1992.262.3.C766.
- Chandel, N.S., Maltepe, E., Goldwasser, E., Mathieu, C.E., Simon, M.C., and Schumacker, P.T. 1998. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **95**(20): 11715–11720. doi:10.1073/pnas.95.20.11715.
- Chapleau, M.W., and Sabharwal, R. 2011. Methods of assessing vagus nerve activity and reflexes. *Heart Fail Rev* **16**(2): 109–127. doi:10.1007/s10741-010-9174-6.
- Chapman, R.F. 2013. The individual response to training and competition at altitude. *British Journal of Sports Medicine* **47**(Suppl 1): i40–i44. doi:10.1136/bjsports-2013-092837.
- Chapman, R.F., Emery, M., and Stager, J.M. 1999. Degree of arterial desaturation in normoxia influences VO₂max decline in mild hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* **31**(5): 658–663.

- Chapman, R.F., Stager, J.M., Tanner, D.A., Stray-Gundersen, J., and Levine, B.D. 2011. Impairment of 3000-m run time at altitude is influenced by arterial oxyhemoglobin saturation. *Med Sci Sports Exerc* **43**(9): 1649–1656. doi:10.1249/MSS.0b013e318211bf45.
- Chapman, R.F., Stickford, J.L., and Levine, B.D. 2010. Altitude training considerations for the winter sport athlete. *Exp. Physiol.* **95**(3): 411–421. doi:10.1113/expphysiol.2009.050377.
- Chapman, R.F., Stray-Gundersen, J., and Levine, B.D. 1998. Individual variation in response to altitude training. *Journal of Applied Physiology* **85**(4): 1448–1456. doi:10.1152/jappl.1998.85.4.1448.
- Chemla, D., Castelain, V., Humbert, M., Hébert, J.-L., Simonneau, G., Lecarpentier, Y., and Hervé, P. 2004. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest* **126**(4): 1313–1317. doi:10.1378/chest.126.4.1313.
- Cheng, S.K., Yu, J.Y., Si, B.H., Xiao, Q.L., and Liang, Z.J. 2001. [Study on the relationship of high hematocrit with changes of the blood viscosity during in the environment of altitude hypoxia]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* **17**(3): 231–235.
- Christie, J., Sheldahl, L.M., Tristani, F.E., Sagar, K.B., Ptacin, M.J., and Wann, S. 1987. Determination of stroke volume and cardiac output during exercise: comparison of two-dimensional and Doppler echocardiography, Fick oximetry, and thermodilution. *Circulation* **76**(3): 539–547.
- Chu, H., McKenna, M.M., Krump, N.A., Zheng, S., Mendelsohn, L., Thein, S.L., Garrett, L.J., Bodine, D.M., and Low, P.S. 2016. Reversible binding of hemoglobin to band 3 constitutes the molecular switch that mediates O₂ regulation of erythrocyte properties. *Blood* **128**(23): 2708–2716. doi:10.1182/blood-2016-01-692079.
- Cohen, P.J., Alexander, S.C., Smith, T.C., Reivich, M., and Wollman, H. 1967. Effects of hypoxia and normocarbina on cerebral blood flow and metabolism in conscious man. *J Appl Physiol* **23**(2): 183–189. doi:10.1152/jappl.1967.23.2.183.
- Colier, W.N., Quaresima, V., Oeseburg, B., and Ferrari, M. 1999. Human motor-cortex oxygenation changes induced by cyclic coupled movements of hand and foot. *Exp Brain Res* **129**(3): 457–461. doi:10.1007/s002210050913.
- Connes, P., and Boucher, J.H. 2010. Echinocytosis in athletes with exercise-induced hypoxemia. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **44**(2): 107–114. doi:10.3233/CH-2010-1258.
- Connes, P., Bouix, D., Durand, F., Kippelen, P., Mercier, J., Prefaut, C., Brun, J.F., and Caillaud, C. 2004a. Is hemoglobin desaturation related to blood viscosity in athletes during exercise? *Int J Sports Med* **25**(8): 569–574. doi:10.1055/s-2004-821118.
- Connes, P., Bouix, D., Py, G., Caillaud, C., Kippelen, P., Brun, J.-F., Varray, A., Prefaut, C., and Mercier, J. 2004b. Does exercise-induced hypoxemia modify lactate influx into erythrocytes and hemorheological parameters in athletes? *J. Appl. Physiol.* **97**(3): 1053–1058. doi:10.1152/japplphysiol.00993.2003.
- Connes, P., Bouix, D., Py, G., Prefaut, C., Mercier, J., Brun, J.-F., and Caillaud, C. 2004c. Opposite effects of in vitro lactate on erythrocyte deformability in athletes and untrained subjects. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **31**(4): 311–318.
- Connes, P., Simmonds, M.J., Brun, J.-F., and Baskurt, O.K. 2013. Exercise hemorheology: classical data, recent findings and unresolved issues. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **53**(1–2): 187–199. doi:10.3233/CH-2012-1643.
- Constantini, K., Tanner, D.A., Gavin, T.P., Harms, C.A., Stager, J.M., and Chapman, R.F. 2017a. Prevalence of Exercise-Induced Arterial Hypoxemia in Distance Runners at Sea Level. *Med Sci Sports Exerc* **49**(5): 948–954. doi:10.1249/MSS.0000000000001193.
- Constantini, K., Wilhite, D.P., and Chapman, R.F. 2017b. A Clinician Guide to Altitude Training for Optimal Endurance Exercise Performance at Sea Level. *High Alt. Med. Biol.* **18**(2): 93–101. doi:10.1089/ham.2017.0020.
- Cope, D.K., Grimbert, F., Downey, J.M., and Taylor, A.E. 1992. Pulmonary capillary pressure: a review. *Crit. Care Med.* **20**(7): 1043–1056. doi:10.1097/00003246-199207000-00024.
- Cornolo, J., Mollard, P., Brugniaux, J.V., Robach, P., and Richalet, J.-P. 2004. Autonomic control of the cardiovascular system during acclimatization to high altitude: effects of sildenafil. *J. Appl. Physiol.* **97**(3): 935–940. doi:10.1152/japplphysiol.00239.2004.
- Costill, D.L., Fink, W.J., Getchell, L.H., Ivy, J.L., and Witzmann, F.A. 1979. Lipid metabolism in skeletal muscle of endurance-trained males and females. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* **47**(4): 787–791. doi:10.1152/jappl.1979.47.4.787.
- Costill, D.L., Flynn, M.G., Kirwan, J.P., Houmard, J.A., Mitchell, J.B., Thomas, R., and Park, S.H. 1988. Effects of repeated days of intensified training on muscle glycogen and swimming performance. *Med Sci Sports Exerc* **20**(3): 249–254. doi:10.1249/00005768-198806000-00006.

- Coyle, E.F. 1999. Physiological determinants of endurance exercise performance. *Journal of Science and Medicine in Sport* **2**(3): 181–189. doi:10.1016/S1440-2440(99)80172-8.
- Cunningham, D.A., Goode, P.B., and Critz, J.B. 1975. Cardiorespiratory response to exercise on a rowing and bicycle ergometer. *Med Sci Sports* **7**(1): 37–43.
- Cymerman, A., Reeves, J.T., Sutton, J.R., Rock, P.B., Groves, B.M., Malconian, M.K., Young, P.M., Wagner, P.D., and Houston, C.S. 1989. Operation Everest II: maximal oxygen uptake at extreme altitude. *J. Appl. Physiol.* **66**(5): 2446–2453. doi:10.1152/jappl.1989.66.5.2446.
- Daly, M. de B., and Ungar, A. 1966. Comparison of the reflex responses elicited by stimulation of the separately perfused carotid and aortic body chemoreceptors in the dog. *J Physiol* **182**(2): 379–403.
- Davis, J.T., Ng, C.-Y.A., Hill, S.D., Padgett, R.C., and Lovering, A.T. 2015. Higher oesophageal temperature at rest and during exercise in humans with patent foramen ovale. *J. Physiol. (Lond.)* **593**(20): 4615–4630. doi:10.1113/JP270219.
- Debevec, T., Millet, G.P., and Pialoux, V. 2017. Hypoxia-Induced Oxidative Stress Modulation with Physical Activity. *Front Physiol* **8**: 84. doi:10.3389/fphys.2017.00084.
- Debevec, T., Pialoux, V., Mekjavic, I.B., Eiken, O., Mury, P., and Millet, G.P. 2014. Moderate exercise blunts oxidative stress induced by normobaric hypoxic confinement. *Med Sci Sports Exerc* **46**(1): 33–41. doi:10.1249/MSS.0b013e31829f87ef.
- Debevec, T., Pialoux, V., Saugy, J., Schmitt, L., Cejuela, R., Mury, P., Ehrström, S., Faiss, R., and Millet, G.P. 2015a. Prooxidant/Antioxidant Balance in Hypoxia: A Cross-Over Study on Normobaric vs. Hypobaric “Live High-Train Low.” *PLoS ONE* **10**(9): e0137957. doi:10.1371/journal.pone.0137957.
- Debevec, T., Pialoux, V., Saugy, J., Schmitt, L., Cejuela, R., Mury, P., Ehrström, S., Faiss, R., and Millet, G.P. 2015b. Prooxidant/Antioxidant Balance in Hypoxia: A Cross-Over Study on Normobaric vs. Hypobaric “Live High-Train Low.” *PLoS One* **10**(9). doi:10.1371/journal.pone.0137957.
- Dekkers, J.C., van Doornen, L.J., and Kemper, H.C. 1996. The role of antioxidant vitamins and enzymes in the prevention of exercise-induced muscle damage. *Sports Med* **21**(3): 213–238. doi:10.2165/00007256-199621030-00005.
- DeLorey, D.S., Shaw, C.N., Shoemaker, J.K., Kowalchuk, J.M., and Paterson, D.H. 2004. The effect of hypoxia on pulmonary O₂ uptake, leg blood flow and muscle deoxygenation during single-leg knee-extension exercise. *Exp. Physiol.* **89**(3): 293–302. doi:10.1113/expphysiol.2003.026864.
- Dempsey, J.A. 1986. J.B. Wolfe memorial lecture. Is the lung built for exercise? *Med Sci Sports Exerc* **18**(2): 143–155.
- Dempsey, J.A., and Forster, H.V. 1982. Mediation of Ventilatory Adaptations. *Physiol. Rev.* **62**(1): 262–346. doi:10.1152/physrev.1982.62.1.262.
- Dempsey, J.A., Gledhill, N., Reddan, W.G., Forster, H.V., Hanson, P.G., and Claremont, A.D. 1977. Pulmonary adaptation to exercise: effects of exercise type and duration, chronic hypoxia and physical training. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **301**: 243–261. doi:10.1111/j.1749-6632.1977.tb38203.x.
- Dempsey, J.A., Hanson, P.G., and Henderson, K.S. 1984. Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy human subjects at sea level. *J Physiol* **355**: 161–175.
- Dempsey, J.A., and Morgan, B.J. 2015. Humans In Hypoxia: A Conspiracy Of Maladaptation?! *Physiology* **30**(4): 304–316. doi:10.1152/physiol.00007.2015.
- Dempsey, J.A., Romer, L., Rodman, J., Miller, J., and Smith, C. 2006. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol* **151**(2–3): 242–250. doi:10.1016/j.resp.2005.12.015.
- Dempsey, J.A., and Wagner, P.D. 1999. Exercise-induced arterial hypoxemia. *J. Appl. Physiol.* **87**(6): 1997–2006.
- Derchak, P.A., Stager, J.M., Tanner, D.A., and Chapman, R.F. 2000. Expiratory flow limitation confounds ventilatory response during exercise in athletes. *Med Sci Sports Exerc* **32**(11): 1873–1879.
- Dhalla, N.S., Temsah, R.M., and Netticadan, T. 2000. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J. Hypertens.* **18**(6): 655–673.
- Dill, D.B., and Evans, D.S. 1970. Report barometric pressure. *J Appl Physiol* **29**(6): 914–916. doi:10.1152/jappl.1970.29.6.914.
- Dill, D.B., Horvath, S.M., Dahms, T.E., Parker, R.E., and Lynch, J.R. 1969. Hemoconcentration at altitude. *J Appl Physiol* **27**(4): 514–518. doi:10.1152/jappl.1969.27.4.514.
- Dillon, G.H., and Waldrop, T.G. 1992. In vitro responses of caudal hypothalamic neurons to hypoxia and hypercapnia. *Neuroscience* **51**(4): 941–950. doi:10.1016/0306-4522(92)90531-6.
- Dillon, G.H., and Waldrop, T.G. 1993. Responses of feline caudal hypothalamic cardiorespiratory neurons to hypoxia and hypercapnia. *Exp Brain Res* **96**(2): 260–272. doi:10.1007/bf00227106.
- DiPasquale, D.M. 2017. Moving the Debate Forward: Are Normobaric and Hypobaric Hypoxia Interchangeable in the Study of Altitude? *Curr Sports Med Rep* **16**(2): 68–70. doi:10.1249/JSR.0000000000000337.

- DiPasquale, D.M., Strangman, G.E., Harris, N.S., and Muza, S.R. 2015. Acute Mountain Sickness, Hypoxia, Hypobaria and Exercise Duration each Affect Heart Rate. *Int J Sports Med* **36**(8): 609–614. doi:10.1055/s-0034-1398623.
- Domenech-Ximenes, B., Garza, M.S. la, Prat-González, S., Sepúlveda-Martínez, Á., Crispi, F., Perea, R.J., Garcia-Alvarez, A., and Sitges, M. 2019. Exercise-induced cardio-pulmonary remodelling in endurance athletes: Not only the heart adapts. *Eur J Prev Cardiol*: 2047487319868545. doi:10.1177/2047487319868545.
- Dominelli, P.B., Foster, G.E., Dominelli, G.S., Henderson, W.R., Koehle, M.S., McKenzie, D.C., and Sheel, A.W. 2013. Exercise-induced arterial hypoxaemia and the mechanics of breathing in healthy young women. *J. Physiol. (Lond.)* **591**(12): 3017–3034. doi:10.1113/jphysiol.2013.252767.
- Dominelli, P.B., and Sheel, A.W. 2018. Exercise-induced arterial hypoxemia; some answers, more questions. *Appl Physiol Nutr Metab*. doi:10.1139/apnm-2018-0468.
- Dosek, A., Ohno, H., Acs, Z., Taylor, A.W., and Radak, Z. 2007. High altitude and oxidative stress. *Respir Physiol Neurobiol* **158**(2–3): 128–131. doi:10.1016/j.resp.2007.03.013.
- Doyle, M.P., and Walker, B.R. 1990. Stiffened erythrocytes augment the pulmonary hemodynamic response to hypoxia. *Journal of Applied Physiology* **69**(4): 1270–1275. doi:10.1152/jappl.1990.69.4.1270.
- Duncan, A., Meek, J.H., Clemence, M., Elwell, C.E., Tyszczyk, L., Cope, M., and Delpy, D.T. 1995. Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Phys Med Biol* **40**(2): 295–304.
- Duplain, H., Vollenweider, L., Delabays, A., Nicod, P., Bärtsch, P., and Scherrer, U. 1999. Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Circulation* **99**(13): 1713–1718. doi:10.1161/01.cir.99.13.1713.
- Duracková, Z. 2010. Some current insights into oxidative stress. *Physiol Res* **59**(4): 459–469.
- Durand, F., Guillot, M., and Gosselin, N. 2004a. Augmentation de la fréquence d'apparition de l'hypoxémie induite par l'exercice chez des rameurs de haut-niveau. *Science & Sports* **19**(6): 296–300. doi:10.1016/j.scispo.2003.12.002.
- Durand, F., Mucci, P., Hayot, M., Couret, I., Bonnardet, A., and Préfaut, C. 2004b. Attenuated ANF response to exercise in athletes with exercise-induced hypoxemia. *Int J Sports Med* **25**(4): 252–256. doi:10.1055/s-2004-819934.
- Durand, F., Mucci, P., and Préfaut, C. 2000. Evidence for an inadequate hyperventilation inducing arterial hypoxemia at submaximal exercise in all highly trained endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc* **32**(5): 926–932.
- Durand, F., Mucci, P., Safont, L., and Préfaut, C. 1999. Effects of nitric oxide inhalation on pulmonary gas exchange during exercise in highly trained athletes. *Acta Physiol. Scand.* **165**(2): 169–176. doi:10.1046/j.1365-201x.1999.00480.x.
- Durand, F., and Préfaut, C. 2000. Similitudes physiopathologiques entre les pathologies d'altitude et l'hypoxémie induite par l'exercice. *Science & Sports* **15**(3): 154–161. doi:10.1016/S0765-1597(00)80020-9.
- Duranteau, J., Chandel, N.S., Kulisz, A., Shao, Z., and Schumacker, P.T. 1998. Intracellular signaling by reactive oxygen species during hypoxia in cardiomyocytes. *J. Biol. Chem.* **273**(19): 11619–11624. doi:10.1074/jbc.273.19.11619.
- Dzimiri, N. 1999. Regulation of beta-adrenoceptor signaling in cardiac function and disease. *Pharmacol. Rev.* **51**(3): 465–501.
- Edwards, M.R., Hunte, G.S., Belzberg, A.S., Sheel, A.W., Worsley, D.F., and McKenzie, D.C. 2000. Alveolar epithelial integrity in athletes with exercise-induced hypoxemia. *J. Appl. Physiol.* **89**(4): 1537–1542. doi:10.1152/jappl.2000.89.4.1537.
- Elosua, R., Molina, L., Fito, M., Arquer, A., Sanchez-Quesada, J.L., Covas, M.I., Ordoñez-Llanos, J., and Marrugat, J. 2003. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. *Atherosclerosis* **167**(2): 327–334. doi:10.1016/s0021-9150(03)00018-2.
- Esteva, S., Panisello, P., Torrella, J.R., Pagés, T., and Viscor, G. 2009. Blood rheology adjustments in rats after a program of intermittent exposure to hypobaric hypoxia. *High Alt. Med. Biol.* **10**(3): 275–281. doi:10.1089/ham.2008.1086.
- Faiss, R., Pialoux, V., Sartori, C., Faes, C., Dériaz, O., and Millet, G.P. 2013. Ventilation, oxidative stress, and nitric oxide in hypobaric versus normobaric hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* **45**(2): 253–260. doi:10.1249/MSS.0b013e31826d5aa2.

- Fan, J.-L., and Kayser, B. 2016. Fatigue and Exhaustion in Hypoxia: The Role of Cerebral Oxygenation. *High Alt. Med. Biol.* **17**(2): 72–84. doi:10.1089/ham.2016.0034.
- Faoro, V., Boldingh, S., Moreels, M., Martinez, S., Lamotte, M., Unger, P., Brimioulle, S., Huez, S., and Naeije, R. 2009. Bosentan decreases pulmonary vascular resistance and improves exercise capacity in acute hypoxia. *Chest* **135**(5): 1215–1222. doi:10.1378/chest.08-2222.
- Faoro, V., Deboeck, G., Vicenzi, M., Gaston, A.-F., Simaga, B., Doucende, G., Hapkova, I., Roca, E., Subirats, E., Durand, F., and Naeije, R. 2017. Pulmonary Vascular Function and Aerobic Exercise Capacity at Moderate Altitude. *Med Sci Sports Exerc* **49**(10): 2131–2138. doi:10.1249/MSS.0000000000001320.
- Faoro, V., Lamotte, M., Deboeck, G., Pavelescu, A., Huez, S., Guenard, H., Martinot, J.-B., and Naeije, R. 2007. Effects of sildenafil on exercise capacity in hypoxic normal subjects. *High Alt. Med. Biol.* **8**(2): 155–163. doi:10.1089/ham.2007.1058.
- Favret, F., Richalet, J.P., Henderson, K.K., Germack, R., and Gonzalez, N.C. 2001. Myocardial adrenergic and cholinergic receptor function in hypoxia: correlation with O₂ transport in exercise. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **280**(3): R730-738. doi:10.1152/ajpregu.2001.280.3.R730.
- Ferretti, G., Moia, C., Thomet, J.M., and Kayser, B. 1997. The decrease of maximal oxygen consumption during hypoxia in man: a mirror image of the oxygen equilibrium curve. *The Journal of Physiology* **498**(1): 231–237. doi:10.1113/jphysiol.1997.sp021854.
- Filley, G.F., Gregoire, F., and Wright, G.W. 1954. Alveolar and arterial oxygen tensions and the significance of the alveolar-arterial oxygen tension difference in normal men. *J. Clin. Invest.* **33**(4): 517–529. doi:10.1172/JCI102922.
- Finkel, T., and Holbrook, N.J. 2000. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* **408**(6809): 239–247. doi:10.1038/35041687.
- Fisher-Wellman, K., and Bloomer, R.J. 2009. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med* **8**: 1. doi:10.1186/1476-5918-8-1.
- Forster, H.V., Dempsey, J.A., and Chosy, L.W. 1975. Incomplete compensation of CSF [H⁺] in man during acclimatization to high altitude (48300 M). *J Appl Physiol* **38**(6): 1067–1072. doi:10.1152/jappl.1975.38.6.1067.
- Frappell, P., Lanthier, C., Baudinette, R.V., and Mortola, J.P. 1992. Metabolism and ventilation in acute hypoxia: a comparative analysis in small mammalian species. *Am. J. Physiol.* **262**(6 Pt 2): R1040-1046. doi:10.1152/ajpregu.1992.262.6.R1040.
- Fridovich, I. 1995. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu. Rev. Biochem.* **64**: 97–112. doi:10.1146/annurev.bi.64.070195.000525.
- Fulco, C.S., Rock, P.B., and Cymerman, A. 1998. Maximal and submaximal exercise performance at altitude. *Aviat Space Environ Med* **69**(8): 793–801.
- Fulco, C.S., Rock, P.B., and Cymerman, A. 2000. Improving athletic performance: is altitude residence or altitude training helpful? *Aviat Space Environ Med* **71**(2): 162–171.
- Gale, G.E., Torre-Bueno, J.R., Moon, R.E., Saltzman, H.A., and Wagner, P.D. 1985. Ventilation-perfusion inequality in normal humans during exercise at sea level and simulated altitude. *J. Appl. Physiol.* **58**(3): 978–988. doi:10.1152/jappl.1985.58.3.978.
- Galea, G., and Davidson, R.J.L. 1985. Hemorrhheology of Marathon Running. *Int J Sports Med* **06**(3): 136–138. doi:10.1055/s-2008-1025826.
- Galy, O., Hue, O., Boussana, A., Peyreigne, C., Mercier, J., and Préfaut, C. 2005. Blood rheological responses to running and cycling: a potential effect on the arterial hypoxemia of highly trained athletes? *Int J Sports Med* **26**(1): 9–15. doi:10.1055/s-2004-815817.
- Galy, O., Maimoun, L., Coste, O., Manetta, J., Préfaut, C., and Hue, O. 2003. Effet de l'entraînement sur la désaturation de l'oxyhémoglobine au cours d'une saison sportive chez le triathlète. *Science & Sports* **18**(1): 57–58. doi:10.1016/S0765-1597(02)00072-2.
- Gaston, A.-F., Durand, F., Roca, E., Doucende, G., Hapkova, I., and Subirats, E. 2016. Exercise-Induced Hypoxaemia Developed at Sea-Level Influences Responses to Exercise at Moderate Altitude. *PLOS ONE* **11**(9): e0161819. doi:10.1371/journal.pone.0161819.
- Gavin, T.P., Derchak, P.A., and Stager, J.M. 1998. Ventilation's role in the decline in VO₂max and SaO₂ in acute hypoxic exercise. *Med Sci Sports Exerc* **30**(2): 195–199.
- Gavin, T.P., and Stager, J.M. 1999. The effect of exercise modality on exercise-induced hypoxemia. *Respiration Physiology* **115**(3): 317–323. doi:10.1016/S0034-5687(99)00012-2.
- Ge, R.-L., Witkowski, S., Zhang, Y., Alfrey, C., Sivieri, M., Karlsen, T., Resaland, G.K., Harber, M., Stray-Gundersen, J., and Levine, B.D. 2002. Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia. *J. Appl. Physiol.* **92**(6): 2361–2367. doi:10.1152/jappphysiol.00684.2001.

- Georgopoulos, D., Bshouty, Z., Younes, M., and Anthonisen, N.R. 1990a. Hypoxic exposure and activation of the afterdischarge mechanism in conscious humans. *Journal of Applied Physiology* **69**(3): 1159–1164. doi:10.1152/jappl.1990.69.3.1159.
- Georgopoulos, D., Holtby, S.G., Berezanski, D., and Anthonisen, N.R. 1989. Aminophylline effects on ventilatory response to hypoxia and hyperoxia in normal adults. *J. Appl. Physiol.* **67**(3): 1150–1156. doi:10.1152/jappl.1989.67.3.1150.
- Georgopoulos, D., Walker, S., and Anthonisen, N.R. 1990b. Effect of sustained hypoxia on ventilatory response to CO₂ in normal adults. *J. Appl. Physiol.* **68**(3): 891–896. doi:10.1152/jappl.1990.68.3.891.
- Ghio, A.J., Ghio, C., and Bassett, M. 2006. Exercise-induced pulmonary hemorrhage after running a marathon. *Lung* **184**(6): 331–333. doi:10.1007/s00408-006-0023-2.
- Ghofrani, H.A., Reichenberger, F., Kohstall, M.G., Mrosek, E.H., Seeger, T., Olschewski, H., Seeger, W., and Grimminger, F. 2004. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann. Intern. Med.* **141**(3): 169–177. doi:10.7326/0003-4819-141-3-200408030-00005.
- Goldfarb-Rumyantzev, A.S., and Alper, S.L. 2014. Short-term responses of the kidney to high altitude in mountain climbers. *Nephrol Dial Transplant* **29**(3): 497–506. doi:10.1093/ndt/gft051.
- Gomez-Cabrera, M.-C., Domenech, E., and Viña, J. 2008. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic. Biol. Med.* **44**(2): 126–131. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.001.
- González-Alonso, J., Dalsgaard, M.K., Osada, T., Volianitis, S., Dawson, E.A., Yoshiga, C.C., and Secher, N.H. 2004. Brain and central haemodynamics and oxygenation during maximal exercise in humans. *J. Physiol. (Lond.)* **557**(Pt 1): 331–342. doi:10.1113/jphysiol.2004.060574.
- Goodall, S., Twomey, R., and Amann, M. 2014a. Acute and chronic hypoxia: implications for cerebral function and exercise tolerance. *Fatigue* **2**(2): 73–92. doi:10.1080/21641846.2014.909963.
- Goodall, S., Twomey, R., Amann, M., Ross, E.Z., Lovering, A.T., Romer, L.M., Subudhi, A.W., and Roach, R.C. 2014b. AltitudeOmics: exercise-induced supraspinal fatigue is attenuated in healthy humans after acclimatization to high altitude. *Acta Physiol (Oxf)* **210**(4): 875–888. doi:10.1111/apha.12241.
- Gore, C.J., Hahn, A.G., Scroop, G.C., Watson, D.B., Norton, K.I., Wood, R.J., Campbell, D.P., and Emonson, D.L. 1996. Increased arterial desaturation in trained cyclists during maximal exercise at 580 m altitude. *J. Appl. Physiol.* **80**(6): 2204–2210. doi:10.1152/jappl.1996.80.6.2204.
- Gore, C.J., Little, S.C., Hahn, A.G., Scroop, G.C., Norton, K.I., Bourdon, P.C., Woolford, S.M., Buckley, J.D., Stanef, T., Campbell, D.P., Watson, D.B., and Emonson, D.L. 1997. Reduced performance of male and female athletes at 580 m altitude. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **75**(2): 136–143. doi:10.1007/s004210050138.
- Gothié, E., and Pouysségur, J. 2002. HIF-1 : régulateur central de l’hypoxie. *Med Sci (Paris)* **18**(1): 70–78. doi:10.1051/medsci/200218170.
- Grassi, B., Pogliaghi, S., Rampichini, S., Quaresima, V., Ferrari, M., Marconi, C., and Cerretelli, P. 2003. Muscle oxygenation and pulmonary gas exchange kinetics during cycling exercise on-transitions in humans. *J. Appl. Physiol.* **95**(1): 149–158. doi:10.1152/japplphysiol.00695.2002.
- Grassi, B., Quaresima, V., Marconi, C., Ferrari, M., and Cerretelli, P. 1999. Blood lactate accumulation and muscle deoxygenation during incremental exercise. *J. Appl. Physiol.* **87**(1): 348–355. doi:10.1152/jappl.1999.87.1.348.
- Grataloup, O., Busso, T., Castells, J., Denis, C., and Benoit, H. 2007. Evidence of decrease in peak heart rate in acute hypoxia: effect of exercise-induced arterial hypoxemia. *Int J Sports Med* **28**(3): 181–185. doi:10.1055/s-2006-924216.
- Grataloup, O., Prieur, F., Busso, T., Castells, J., Favier, F.B., Denis, C., and Benoit, H. 2005. Effect of hyperoxia on maximal O₂ uptake in exercise-induced arterial hypoxaemic subjects. *Eur. J. Appl. Physiol.* **94**(5–6): 641–645. doi:10.1007/s00421-005-1361-0.
- Grau, M., Lauten, A., Hoepfener, S., Goebel, B., Brenig, J., Jung, C., Bloch, W., and Suhr, F. 2016. Regulation of red blood cell deformability is independent of red blood cell-nitric oxide synthase under hypoxia. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **63**(3): 199–215. doi:10.3233/CH-162044.
- Green, H.J., Sutton, J.R., Cymerman, A., Young, P.M., and Houston, C.S. 1989. Operation Everest II: adaptations in human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* **66**(5): 2454–2461. doi:10.1152/jappl.1989.66.5.2454.
- Guenette, J.A., Diep, T.T., Koehle, M.S., Foster, G.E., Richards, J.C., and Sheel, A.W. 2004. Acute hypoxic ventilatory response and exercise-induced arterial hypoxemia in men and women. *Respir Physiol Neurobiol* **143**(1): 37–48. doi:10.1016/j.resp.2004.07.004.

- Guzy, R.D., Hoyos, B., Robin, E., Chen, H., Liu, L., Mansfield, K.D., Simon, M.C., Hammerling, U., and Schumacker, P.T. 2005. Mitochondrial complex III is required for hypoxia-induced ROS production and cellular oxygen sensing. *Cell Metab.* **1**(6): 401–408. doi:10.1016/j.cmet.2005.05.001.
- Hagen, P.T., Scholz, D.G., and Edwards, W.D. 1984. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin. Proc.* **59**(1): 17–20. doi:10.1016/s0025-6196(12)60336-x.
- Halliwill, J.R., Morgan, B.J., and Charkoudian, N. 2003. Peripheral chemoreflex and baroreflex interactions in cardiovascular regulation in humans. *J. Physiol. (Lond.)* **552**(Pt 1): 295–302. doi:10.1113/jphysiol.2003.050708.
- Hammond, M.D., Gale, G.E., Kapitan, K.S., Ries, A., and Wagner, P.D. 1986. Pulmonary gas exchange in humans during exercise at sea level. *J. Appl. Physiol.* **60**(5): 1590–1598.
- Hanada, A., Sander, M., and González-Alonso, J. 2003. Human skeletal muscle sympathetic nerve activity, heart rate and limb haemodynamics with reduced blood oxygenation and exercise. *J. Physiol. (Lond.)* **551**(Pt 2): 635–647. doi:10.1113/jphysiol.2003.044024.
- Hanel, B., Clifford, P.S., and Secher, N.H. 1994. Restricted postexercise pulmonary diffusion capacity does not impair maximal transport for O₂. *J. Appl. Physiol.* **77**(5): 2408–2412. doi:10.1152/jappl.1994.77.5.2408.
- Hansen, J., and Sander, M. 2003. Sympathetic neural overactivity in healthy humans after prolonged exposure to hypobaric hypoxia. *J. Physiol. (Lond.)* **546**(Pt 3): 921–929. doi:10.1113/jphysiol.2002.031765.
- Harms, C.A., Babcock, M.A., McClaran, S.R., Pegelow, D.F., Nিকেle, G.A., Nelson, W.B., and Dempsey, J.A. 1997. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *Journal of Applied Physiology* **82**(5): 1573–1583. doi:10.1152/jappl.1997.82.5.1573.
- Harms, C.A., McClaran, S.R., Nিকেle, G.A., Pegelow, D.F., Nelson, W.B., and Dempsey, J.A. 1998a. Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy young women. *J. Physiol. (Lond.)* **507** (Pt 2): 619–628. doi:10.1111/j.1469-7793.1998.619bt.x.
- Harms, C.A., McClaran, S.R., Nিকেle, G.A., Pegelow, D.F., Nelson, W.B., and Dempsey, J.A. 2000. Effect of exercise-induced arterial O₂ desaturation on VO₂max in women. *Med Sci Sports Exerc* **32**(6): 1101–1108.
- Harms, C.A., and Stager, J.M. 1995. Low chemoresponsiveness and inadequate hyperventilation contribute to exercise-induced hypoxemia. *J. Appl. Physiol.* **79**(2): 575–580.
- Harms, C.A., Wetter, T.J., McClaran, S.R., Pegelow, D.F., Nিকেle, G.A., Nelson, W.B., Hanson, P., and Dempsey, J.A. 1998b. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J. Appl. Physiol.* **85**(2): 609–618. doi:10.1152/jappl.1998.85.2.609.
- Hauser, A., Schmitt, L., Troesch, S., Saugy, J.J., Cejuela-Anta, R., Faiss, R., Robinson, N., Wehrli, J.P., and Millet, G.P. 2016. Similar Hemoglobin Mass Response in Hypobaric and Normobaric Hypoxia in Athletes. *Med Sci Sports Exerc* **48**(4): 734–741. doi:10.1249/MSS.0000000000000808.
- Hauser, A., Troesch, S., Saugy, J.J., Schmitt, L., Cejuela-Anta, R., Faiss, R., Steiner, T., Robinson, N., Millet, G.P., and Wehrli, J.P. 2017. Individual hemoglobin mass response to normobaric and hypobaric “live high-train low”: A one-year crossover study. *J. Appl. Physiol.* **123**(2): 387–393. doi:10.1152/japplphysiol.00932.2016.
- Heath, D., Smith, P., Fitch, R., and Harris, P. 1985. Comparative pathology of the enlarged carotid body. *J. Comp. Pathol.* **95**(2): 259–271.
- Heinicke, K., Heinicke, I., Schmidt, W., and Wolfarth, B. 2005. A three-week traditional altitude training increases hemoglobin mass and red cell volume in elite biathlon athletes. *Int J Sports Med* **26**(5): 350–355. doi:10.1055/s-2004-821052.
- Heinonen, I., Savolainen, A.M., Han, C., Kemppainen, J., Oikonen, V., Luotolahti, M., Duncker, D.J., Merkus, D., Knuuti, J., and Kalliokoski, K.K. 2013. Pulmonary blood flow and its distribution in highly trained endurance athletes and healthy control subjects. *J. Appl. Physiol.* **114**(3): 329–334. doi:10.1152/japplphysiol.00710.2012.
- Heistad, D.D., and Abboud, F.M. 1980. Dickinson W. Richards Lecture: Circulatory adjustments to hypoxia. *Circulation* **61**(3): 463–470. doi:10.1161/01.cir.61.3.463.
- Hellsten, Y., and Nyberg, M. 2015. Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. *Compr Physiol* **6**(1): 1–32. doi:10.1002/cphy.c140080.
- Hemmingsson, T., and Linnarsson, D. 2009. Lower exhaled nitric oxide in hypobaric than in normobaric acute hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol* **169**(1): 74–77. doi:10.1016/j.resp.2009.08.006.

- Henderson, W.R., Guenette, J.A., Dominelli, P.B., Griesdale, D.E.G., Querido, J.S., Boushel, R., and Sheel, A.W. 2012. Limitations of respiratory muscle and vastus lateralis blood flow during continuous exercise. *Respir Physiol Neurobiol* **181**(3): 302–307. doi:10.1016/j.resp.2012.04.001.
- Herranz, M., and Ruibal, A. 2012. Optical imaging in breast cancer diagnosis: the next evolution. *J Oncol* **2012**: 863747. doi:10.1155/2012/863747.
- Hiroyuki, H., Hamaoka, T., Sako, T., Nishio, S., Kime, R., Murakami, M., and Katsumura, T. 2002. Oxygenation in vastus lateralis and lateral head of gastrocnemius during treadmill walking and running in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* **87**(4–5): 343–349. doi:10.1007/s00421-002-0644-y.
- Hoffman, M.D., Ong, J.C., and Wang, G. 2010. Historical analysis of participation in 161 km ultramarathons in North America. *Int J Hist Sport* **27**(11): 1877–1891. doi:10.1080/09523367.2010.494385.
- Hoiland, R.L., Bain, A.R., Rieger, M.G., Bailey, D.M., and Ainslie, P.N. 2016. Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **310**(5): R398–413. doi:10.1152/ajpregu.00270.2015.
- Holmgren, A., and Linderholm, H. 1958. Oxygen and carbon dioxide tensions of arterial blood during heavy and exhaustive exercise. *Acta Physiol. Scand.* **44**(3–4): 203–215. doi:10.1111/j.1748-1716.1958.tb01622.x.
- Holmgren, A., and Mcilroy, M.B. 1964. EFFECT OF TEMPERATURE ON ARTERIAL BLOOD GAS TENSIONS AND PH DURING EXERCISE. *J Appl Physiol* **19**: 243–245. doi:10.1152/jappl.1964.19.2.243.
- Hopkins, S.R. 2006. Exercise induced arterial hypoxemia: the role of ventilation-perfusion inequality and pulmonary diffusion limitation. *Adv. Exp. Med. Biol.* **588**: 17–30. doi:10.1007/978-0-387-34817-9_3.
- Hopkins, S.R., Barker, R.C., Brutsaert, T.D., Gavin, T.P., Entin, P., Olfert, I.M., Veisel, S., and Wagner, P.D. 2000. Pulmonary gas exchange during exercise in women: effects of exercise type and work increment. *J. Appl. Physiol.* **89**(2): 721–730. doi:10.1152/jappl.2000.89.2.721.
- Hopkins, S.R., Belzberg, A.S., Wiggs, B.R., and McKenzie, D.C. 1996. Pulmonary transit time and diffusion limitation during heavy exercise in athletes. *Respir Physiol* **103**(1): 67–73.
- Hopkins, S.R., Bogaard, H.J., Niizeki, K., Yamaya, Y., Ziegler, M.G., and Wagner, P.D. 2003. β -Adrenergic or parasympathetic inhibition, heart rate and cardiac output during normoxic and acute hypoxic exercise in humans. *J Physiol* **550**(Pt 2): 605–616. doi:10.1113/jphysiol.2003.040568.
- Hopkins, S.R., Gavin, T.P., Siafakas, N.M., Haseler, L.J., Olfert, I.M., Wagner, H., and Wagner, P.D. 1998. Effect of prolonged, heavy exercise on pulmonary gas exchange in athletes. *J. Appl. Physiol.* **85**(4): 1523–1532. doi:10.1152/jappl.1998.85.4.1523.
- Hopkins, S.R., and Harms, C.A. 2004. Gender and pulmonary gas exchange during exercise. *Exerc Sport Sci Rev* **32**(2): 50–56.
- Hopkins, S.R., and McKenzie, D.C. 1989. Hypoxic ventilatory response and arterial desaturation during heavy work. *J. Appl. Physiol.* **67**(3): 1119–1124. doi:10.1152/jappl.1989.67.3.1119.
- Hopkins, S.R., McKenzie, D.C., Schoene, R.B., Glenny, R.W., and Robertson, H.T. 1994. Pulmonary gas exchange during exercise in athletes. I. Ventilation-perfusion mismatch and diffusion limitation. *J. Appl. Physiol.* **77**(2): 912–917. doi:10.1152/jappl.1994.77.2.912.
- Hopkins, S.R., Olfert, I.M., and Wagner, P.D. 2009a. Last Word on Point:Counterpoint: Exercise-induced intrapulmonary shunting is imaginary vs. real. *J Appl Physiol (1985)* **107**(3): 1002. doi:10.1152/japplphysiol.00652.2009.
- Hopkins, S.R., Olfert, I.M., and Wagner, P.D. 2009b. Point:Counterpoint: Exercise-induced intrapulmonary shunting is imaginary vs. real. *J Appl Physiol (1985)* **107**(3): 993–994. doi:10.1152/japplphysiol.91489.2008.
- Hopp, F.A., Seagard, J.L., Bajić, J., and Zuperku, E.J. 1991. Respiratory responses to aortic and carotid chemoreceptor activation in the dog. *J. Appl. Physiol.* **70**(6): 2539–2550. doi:10.1152/jappl.1991.70.6.2539.
- Hoppeler, H., Klossner, S., and Vogt, M. 2008. Training in hypoxia and its effects on skeletal muscle tissue. *Scand J Med Sci Sports* **18 Suppl 1**: 38–49. doi:10.1111/j.1600-0838.2008.00831.x.
- Hoppeler, H., and Lindstedt, S.L. 1985. Malleability of skeletal muscle in overcoming limitations: structural elements. *Journal of Experimental Biology* **115**(1): 355–364.
- Hoppeler, H., and Vogt, M. 2001. Muscle tissue adaptations to hypoxia. *J. Exp. Biol.* **204**(Pt 18): 3133–3139.
- Hornbein, T.F., Griffo, Z.J., and Roos, A. 1961. Quantitation of chemoreceptor activity: interrelation of hypoxia and hypercapnia. *J. Neurophysiol.* **24**: 561–568. doi:10.1152/jn.1961.24.6.561.
- Horstman, D., Weiskopf, R., and Jackson, R.E. 1980. Work capacity during 3-wk sojourn at 4,300 m: effects of relative polycythemia. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* **49**(2): 311–318. doi:10.1152/jappl.1980.49.2.311.

- Houmard, J.A., Hortobágyi, T., Johns, R.A., Bruno, N.J., Nute, C.C., Shinebarger, M.H., and Welborn, J.W. 1992. Effect of short-term training cessation on performance measures in distance runners. *Int J Sports Med* **13**(8): 572–576. doi:10.1055/s-2007-1024567.
- Howald, H., Pette, D., Simoneau, J.-A., Uber, A., Hoppeler, H., and Cerretelli, P. 1990. III. Effects of Chronic Hypoxia on Muscle Enzyme Activities*. *Int J Sports Med* **11**(S 1): S10–S14. doi:10.1055/s-2007-1024847.
- Hsu, A.R., Barnholt, K.E., Grundmann, N.K., Lin, J.H., McCallum, S.W., and Friedlander, A.L. 2006. Sildenafil improves cardiac output and exercise performance during acute hypoxia, but not normoxia. *J. Appl. Physiol.* **100**(6): 2031–2040. doi:10.1152/jappphysiol.00806.2005.
- Huang, S.Y., Alexander, J.K., Grover, R.F., Maher, J.T., McCullough, R.E., McCullough, R.G., Moore, L.G., Sampson, J.B., Weil, J.V., and Reeves, J.T. 1984. Hypocapnia and sustained hypoxia blunt ventilation on arrival at high altitude. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* **56**(3): 602–606. doi:10.1152/jappphysiol.1984.56.3.602.
- Hughes, D.C., Ellefsen, S., and Baar, K. 2018. Adaptations to Endurance and Strength Training. *Cold Spring Harb Perspect Med* **8**(6). doi:10.1101/cshperspect.a029769.
- Hughson, R.L., Green, H.J., and Sharratt, M.T. 1995. Gas exchange, blood lactate, and plasma catecholamines during incremental exercise in hypoxia and normoxia. *J. Appl. Physiol.* **79**(4): 1134–1141. doi:10.1152/jappphysiol.1995.79.4.1134.
- Hultgren, H.N., Grover, R.F., and Hartley, L.H. 1971. Abnormal circulatory responses to high altitude in subjects with a previous history of high-altitude pulmonary edema. *Circulation* **44**(5): 759–770. doi:10.1161/01.cir.44.5.759.
- Ide, K., Horn, A., and Secher, N.H. 1999. Cerebral metabolic response to submaximal exercise. *J. Appl. Physiol.* **87**(5): 1604–1608. doi:10.1152/jappphysiol.1999.87.5.1604.
- Imray, C.H.E., Myers, S.D., Pattinson, K.T.S., Bradwell, A.R., Chan, C.W., Harris, S., Collins, P., and Wright, A.D. 2005. Effect of exercise on cerebral perfusion in humans at high altitude. *J. Appl. Physiol.* **99**(2): 699–706. doi:10.1152/jappphysiol.00973.2004.
- Ji, L.L. 1996. Exercise, oxidative stress, and antioxidants. *Am J Sports Med* **24**(6 Suppl): S20-24.
- Jiang, C., and Haddad, G.G. 1991. Effect of anoxia on intracellular and extracellular potassium activity in hypoglossal neurons in vitro. *J. Neurophysiol.* **66**(1): 103–111. doi:10.1152/jn.1991.66.1.103.
- Joanny, P., Steinberg, J., Robach, P., Richalet, J.P., Gortan, C., Gardette, B., and Jammes, Y. 2001. Operation Everest III (Comex'97): the effect of simulated severe hypobaric hypoxia on lipid peroxidation and antioxidant defence systems in human blood at rest and after maximal exercise. *Resuscitation* **49**(3): 307–314.
- Johnson, B.D., Babcock, M.A., Suman, O.E., and Dempsey, J.A. 1993. Exercise-induced diaphragmatic fatigue in healthy humans. *J. Physiol. (Lond.)* **460**: 385–405. doi:10.1113/jphysiol.1993.sp019477.
- Johnson, B.D., Saupé, K.W., and Dempsey, J.A. 1992. Mechanical constraints on exercise hyperpnea in endurance athletes. *J. Appl. Physiol.* **73**(3): 874–886. doi:10.1152/jappphysiol.1992.73.3.874.
- Jones, A.M., and Carter, H. 2000. The Effect of Endurance Training on Parameters of Aerobic Fitness. *Sports Med* **29**(6): 373–386. doi:10.2165/00007256-200029060-00001.
- Jones, R.L. 2009. Comments on Point:Counterpoint: Exercise-induced intrapulmonary shunting is imaginary vs. real. *Journal of Applied Physiology* **107**(3): 999–1001. doi:10.1152/jappphysiol.00660.2009.
- Jonk, A.M., van den Berg, I.P., Olfert, I.M., Wray, D.W., Arai, T., Hopkins, S.R., and Wagner, P.D. 2007. Effect of acetazolamide on pulmonary and muscle gas exchange during normoxic and hypoxic exercise. *J. Physiol. (Lond.)* **579**(Pt 3): 909–921. doi:10.1113/jphysiol.2006.120949.
- Joslin, J., Hoffman, M.D., Rogers, I., Worthing, R.M., Ladbrook, M., and Mularella, J. 2015. Special Considerations in Medical Screening for Participants in Remote Endurance Events. *Sports Med* **45**(8): 1121–1131. doi:10.1007/s40279-015-0342-7.
- Kacimi, R., Richalet, J.P., Corsin, A., Abousahl, I., and Crozatier, B. 1992. Hypoxia-induced downregulation of beta-adrenergic receptors in rat heart. *J. Appl. Physiol.* **73**(4): 1377–1382. doi:10.1152/jappphysiol.1992.73.4.1377.
- Kacimi, R., Richalet, J.P., and Crozatier, B. 1993. Hypoxia-induced differential modulation of adenosinergic and muscarinic receptors in rat heart. *J. Appl. Physiol.* **75**(3): 1123–1128. doi:10.1152/jappphysiol.1993.75.3.1123.
- Kagawa, S., Stafford, M.J., Waggener, T.B., and Severinghaus, J.W. 1982. No effect of naloxone on hypoxia-induced ventilatory depression in adults. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* **52**(4): 1030–1034. doi:10.1152/jappphysiol.1982.52.4.1030.

- Kang, J., Li, Y., Hu, K., Lu, W., Zhou, X., Yu, S., and Xu, L. 2016. Chronic intermittent hypoxia versus continuous hypoxia: Same effects on hemorheology? *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **63**(3): 245–255. doi:10.3233/CH-151973.
- Katayama, K., Sato, Y., Morotome, Y., Shima, N., Ishida, K., Mori, S., and Miyamura, M. 2001. Intermittent hypoxia increases ventilation and Sa(O₂) during hypoxic exercise and hypoxic chemosensitivity. *J. Appl. Physiol.* **90**(4): 1431–1440. doi:10.1152/jappl.2001.90.4.1431.
- Kato, H., Menon, A.S., and Slutsky, A.S. 1988. Mechanisms mediating the heart rate response to hypoxemia. *Circulation* **77**(2): 407–414. doi:10.1161/01.cir.77.2.407.
- Kawashima, A., Kubo, K., Kobayashi, T., and Sekiguchi, M. 1989. Hemodynamic responses to acute hypoxia, hypobaria, and exercise in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* **67**(5): 1982–1989. doi:10.1152/jappl.1989.67.5.1982.
- Kayser, B. 2003. Exercise starts and ends in the brain. *Eur. J. Appl. Physiol.* **90**(3–4): 411–419. doi:10.1007/s00421-003-0902-7.
- Kayser, B., Hoppeler, H., Claassen, H., and Cerretelli, P. 1991. Muscle structure and performance capacity of Himalayan Sherpas. *J. Appl. Physiol.* **70**(5): 1938–1942. doi:10.1152/jappl.1991.70.5.1938.
- Kayser, B., Narici, M., Binzoni, T., Grassi, B., and Cerretelli, P. 1994. Fatigue and exhaustion in chronic hypobaric hypoxia: influence of exercising muscle mass. *Journal of Applied Physiology* **76**(2): 634–640. doi:10.1152/jappl.1994.76.2.634.
- Kehrer, J.P., and Lund, L.G. 1994. Cellular reducing equivalents and oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* **17**(1): 65–75. doi:10.1016/0891-5849(94)90008-6.
- Kirkman, H.N., and Gaetani, G.F. 2007. Mammalian catalase: a venerable enzyme with new mysteries. *Trends Biochem. Sci.* **32**(1): 44–50. doi:10.1016/j.tibs.2006.11.003.
- Klausen, K. 1966. Cardiac output in man in rest and work during and after acclimatization to 3,800 m. *Journal of Applied Physiology* **21**(2): 609–616. doi:10.1152/jappl.1966.21.2.609.
- Klimova, T., and Chandel, N.S. 2008. Mitochondrial complex III regulates hypoxic activation of HIF. *Cell Death and Differentiation* **15**(4): 660–666. doi:10.1038/sj.cdd.4402307.
- Koglin, L., and Kayser, B. 2013. Control and sensation of breathing during cycling exercise in hypoxia under naloxone: a randomised controlled crossover trial. *Extrem Physiol Med* **2**(1): 1. doi:10.1186/2046-7648-2-1.
- Koskolou, M.D., and McKenzie, D.C. 1994. Arterial hypoxemia and performance during intense exercise. *Europ. J. Appl. Physiol.* **68**(1): 80–86. doi:10.1007/BF00599246.
- Kounalakis, S.N., Keramidis, M.E., Eiken, O., Jaki Mekjavic, P., and Mekjavic, I.B. 2013. Peak oxygen uptake and regional oxygenation in response to a 10-day confinement to normobaric hypoxia. *Scand J Med Sci Sports* **23**(4): e233-245. doi:10.1111/sms.12067.
- Kubukeli, Z.N., Noakes, T.D., and Dennis, S.C. 2002. Training Techniques to Improve Endurance Exercise Performances. *Sports Med* **32**(8): 489–509. doi:10.2165/00007256-200232080-00002.
- Kumar, H., and Choi, D.-K. 2015. Hypoxia Inducible Factor Pathway and Physiological Adaptation: A Cell Survival Pathway? *Mediators Inflamm* **2015**. doi:10.1155/2015/584758.
- Kutchai, H. 1975. Role of the red cell membrane in oxygen uptake. *Respir Physiol* **23**(1): 121–132.
- Kyparos, A., Riganas, C., Nikolaidis, M.G., Sampanis, M., Koskolou, M.D., Grivas, G.V., Kouretas, D., and Vrabas, I.S. 2012. The effect of exercise-induced hypoxemia on blood redox status in well-trained rowers. *Eur. J. Appl. Physiol.* **112**(6): 2073–2083. doi:10.1007/s00421-011-2175-x.
- La Gerche, A., Roberts, T., and Claessen, G. 2014. The response of the pulmonary circulation and right ventricle to exercise: exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodeling in endurance athletes (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* **4**(3): 407–416. doi:10.1086/677355.
- Lador, F., Tam, E., Azabji Kenfack, M., Cautero, M., Moia, C., Morel, D.R., Capelli, C., and Ferretti, G. 2008. Phase I dynamics of cardiac output, systemic O₂ delivery, and lung O₂ uptake at exercise onset in men in acute normobaric hypoxia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **295**(2): R624-632. doi:10.1152/ajpregu.00797.2007.
- LaFramboise, W.A., Standaert, T.A., Woodrum, D.E., and Guthrie, R.D. 1981. Occlusion pressures during the ventilatory response to hypoxemia in the newborn monkey. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* **51**(5): 1169–1174. doi:10.1152/jappl.1981.51.5.1169.
- Lahiri, S., Mokashi, A., Mulligan, E., and Nishino, T. 1981. Comparison of aortic and carotid chemoreceptor responses to hypercapnia and hypoxia. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* **51**(1): 55–61. doi:10.1152/jappl.1981.51.1.55.

- Lahiri, S., Nishino, T., Mokashi, A., and Mulligan, E. 1980. Interaction of dopamine and haloperidol with O₂ and CO₂ chemoreception in carotid body. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* **49**(1): 45–51. doi:10.1152/jappl.1980.49.1.45.
- Lalande, S., Yerly, P., Faoro, V., and Naeije, R. 2012. Pulmonary vascular distensibility predicts aerobic capacity in healthy individuals. *J Physiol* **590**(Pt 17): 4279–4288. doi:10.1113/jphysiol.2012.234310.
- Lama, I.L., Wolski, L.A., Coutts, K.D., and McKenzie, D.C. 1996. The relationship between test protocol and the development of exercise-induced hypoxemia (EIH) in highly trained athletes. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **74**(4): 330–335.
- Lassen, N.A. 1959. Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Man. *Physiological Reviews* **39**(2): 183–238. doi:10.1152/physrev.1959.39.2.183.
- Lawler, J., Powers, S.K., and Thompson, D. 1988. Linear relationship between VO₂max and VO₂max decrement during exposure to acute hypoxia. *J. Appl. Physiol.* **64**(4): 1486–1492. doi:10.1152/jappl.1988.64.4.1486.
- Legrand, R., Ahmaidi, S., Moalla, W., Chocquet, D., Marles, A., Prieur, F., and Mucci, P. 2005. O₂ arterial desaturation in endurance athletes increases muscle deoxygenation. *Med Sci Sports Exerc* **37**(5): 782–788.
- Legrand, R., Marles, A., Prieur, F., Lazzari, S., Blondel, N., and Mucci, P. 2007. Related trends in locomotor and respiratory muscle oxygenation during exercise. *Med Sci Sports Exerc* **39**(1): 91–100. doi:10.1249/01.mss.0000241638.90348.67.
- Lenaz, G. 1998. Role of mitochondria in oxidative stress and ageing. *Biochim. Biophys. Acta* **1366**(1–2): 53–67. doi:10.1016/s0005-2728(98)00120-0.
- Levine, B.D., and Stray-Gundersen, J. 2005. Point: Positive effects of intermittent hypoxia (live high:train low) on exercise performance are mediated primarily by augmented red cell volume. *Journal of Applied Physiology* **99**(5): 2053–2055. doi:10.1152/jappphysiol.00877.2005.
- Levine Benjamin D., Zuckerman Julie H., and deFilippi Christopher R. 1997. Effect of High-Altitude Exposure in the Elderly. *Circulation* **96**(4): 1224–1232. doi:10.1161/01.CIR.96.4.1224.
- Liao, D., Corle, C., Seagroves, T.N., and Johnson, R.S. 2007. Hypoxia-inducible factor-1 α is a key regulator of metastasis in a transgenic model of cancer initiation and progression. *Cancer Res.* **67**(2): 563–572. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-2701.
- Lilienthal, J.L., and Riley, R.L. 1946. An experimental analysis in man of the oxygen pressure gradient from alveolar air to arterial blood during rest and exercise at sea level and at altitude. *Am. J. Physiol.* **147**: 199–216. doi:10.1152/ajplegacy.1946.147.1.199.
- Loepky, J.A., Icenogle, M., Scotto, P., Robergs, R., Hinghofer-Szalkay, H., and Roach, R.C. 1997. Ventilation during simulated altitude, normobaric hypoxia and normoxic hypobaria. *Respir Physiol* **107**(3): 231–239. doi:10.1016/s0034-5687(97)02523-1.
- Long, W.A., and Lawson, E.E. 1984. Neurotransmitters and biphasic respiratory response to hypoxia. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* **57**(1): 213–222. doi:10.1152/jappl.1984.57.1.213.
- Loschen, G., Azzi, A., Richter, C., and Flohé, L. 1974. Superoxide radicals as precursors of mitochondrial hydrogen peroxide. *FEBS Lett.* **42**(1): 68–72. doi:10.1016/0014-5793(74)80281-4.
- Louie, E.K., Rich, S., Levitsky, S., and Brundage, B.H. 1992. Doppler echocardiographic demonstration of the differential effects of right ventricular pressure and volume overload on left ventricular geometry and filling. *J. Am. Coll. Cardiol.* **19**(1): 84–90. doi:10.1016/0735-1097(92)90056-s.
- Lovering, A.T., Eldridge, M.W., and Stickland, M.K. 2009a. Counterpoint: Exercise-induced intrapulmonary shunting is real. *J Appl Physiol (1985)* **107**(3): 994–997. doi:10.1152/jappphysiol.91489.2008a.
- Lovering, A.T., Eldridge, M.W., and Stickland, M.K. 2009b. Last Word on Point:Counterpoint: Exercise-induced intrapulmonary shunting is imaginary vs. real. *J Appl Physiol (1985)* **107**(3): 1003. doi:10.1152/jappphysiol.00693.2009.
- Lovering, A.T., Haverkamp, H.C., and Eldridge, M.W. 2005. Responses and limitations of the respiratory system to exercise. *Clin. Chest Med.* **26**(3): 439–457, vi. doi:10.1016/j.ccm.2005.05.005.
- Lovering, A.T., Romer, L.M., Haverkamp, H.C., Pegelow, D.F., Hokanson, J.S., and Eldridge, M.W. 2008. Intrapulmonary shunting and pulmonary gas exchange during normoxic and hypoxic exercise in healthy humans. *J. Appl. Physiol.* **104**(5): 1418–1425. doi:10.1152/jappphysiol.00208.2007.
- Lovering, A.T., Stickland, M.K., Amann, M., O'Brien, M.J., Hokanson, J.S., and Eldridge, M.W. 2011. Effect of a patent foramen ovale on pulmonary gas exchange efficiency at rest and during exercise. *J Appl Physiol (1985)* **110**(5): 1354–1361. doi:10.1152/jappphysiol.01246.2010.

- Lovering, A.T., Stickland, M.K., Kelso, A.J., and Eldridge, M.W. 2007. Direct demonstration of 25- and 50-microm arteriovenous pathways in healthy human and baboon lungs. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **292**(4): H1777-1781. doi:10.1152/ajpheart.01024.2006.
- Lundby, C., Calbet, J.A.L., van Hall, G., Saltin, B., and Sander, M. 2004a. Pulmonary gas exchange at maximal exercise in Danish lowlanders during 8 wk of acclimatization to 4,100 m and in high-altitude Aymara natives. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **287**(5): R1202-1208. doi:10.1152/ajpregu.00725.2003.
- Lundby, C., Pilegaard, H., Andersen, J.L., van Hall, G., Sander, M., and Calbet, J.A.L. 2004b. Acclimatization to 4100 m does not change capillary density or mRNA expression of potential angiogenesis regulatory factors in human skeletal muscle. *J. Exp. Biol.* **207**(Pt 22): 3865–3871. doi:10.1242/jeb.01225.
- Lundby, C., and Robach, P. 2015. Performance Enhancement: What Are the Physiological Limits? *Physiology (Bethesda)* **30**(4): 282–292. doi:10.1152/physiol.00052.2014.
- Lundby, C., Sander, M., van Hall, G., Saltin, B., and Calbet, J.A.L. 2006. Maximal exercise and muscle oxygen extraction in acclimatizing lowlanders and high altitude natives. *J. Physiol. (Lond.)* **573**(Pt 2): 535–547. doi:10.1113/jphysiol.2006.106765.
- Lundby, C., Thomsen, J.J., Boushel, R., Koskolou, M., Warberg, J., Calbet, J.A.L., and Robach, P. 2007. Erythropoietin treatment elevates haemoglobin concentration by increasing red cell volume and depressing plasma volume. *J Physiol* **578**(Pt 1): 309–314. doi:10.1113/jphysiol.2006.122689.
- Lupton, H. 1923. An analysis of the effects of speed on the mechanical efficiency of human muscular movement. *J. Physiol. (Lond.)* **57**(6): 337–353. doi:10.1113/jphysiol.1923.sp002072.
- Ma, J.L.G., and Dutch, M.J. 2013. Extreme sports: Extreme physiology. Exercise-induced pulmonary oedema. *Emergency Medicine Australasia* **25**(4): 368–371. doi:10.1111/1742-6723.12101.
- MacDonald, M.J., Tarnopolsky, M.A., Green, H.J., and Hughson, R.L. 1999. Comparison of femoral blood gases and muscle near-infrared spectroscopy at exercise onset in humans. *J. Appl. Physiol.* **86**(2): 687–693. doi:10.1152/jap.1999.86.2.687.
- MacDougall, J.D., Green, H.J., Sutton, J.R., Coates, G., Cymerman, A., Young, P., and Houston, C.S. 1991. Operation Everest II: structural adaptations in skeletal muscle in response to extreme simulated altitude. *Acta Physiol. Scand.* **142**(3): 421–427. doi:10.1111/j.1748-1716.1991.tb09176.x.
- Maehara, K., Riley, M., Galassetti, P., Barstow, T.J., and Wasserman, K. 1997. Effect of hypoxia and carbon monoxide on muscle oxygenation during exercise. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **155**(1): 229–235. doi:10.1164/ajrccm.155.1.9001317.
- Magalhães, J., Ascensão, A., Soares, J.M.C., Ferreira, R., Neuparth, M.J., Oliveira, J., Amado, F., Marques, F., and Duarte, J.A. 2005. Acute and chronic exposition of mice to severe hypoxia: the role of acclimatization against skeletal muscle oxidative stress. *Int J Sports Med* **26**(2): 102–109. doi:10.1055/s-2004-817858.
- Maggiorini, M., Mélot, C., Pierre, S., Pfeiffer, F., Greve, I., Sartori, C., Lepori, M., Hauser, M., Scherrer, U., and Naeije, R. 2001. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation* **103**(16): 2078–2083. doi:10.1161/01.cir.103.16.2078.
- Mairbörl, H. 2013. Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Front Physiol* **4**. doi:10.3389/fphys.2013.00332.
- Manier, G., Moinard, J., Téhoueyres, P., Varène, N., and Guénard, H. 1991. Pulmonary diffusion limitation after prolonged strenuous exercise. *Respir Physiol* **83**(2): 143–153.
- Marcell, T.J., Hawkins, S.A., Tarpenning, K.M., Hyslop, D.M., and Wiswell, R.A. 2003. Longitudinal analysis of lactate threshold in male and female master athletes. *Med Sci Sports Exerc* **35**(5): 810–817. doi:10.1249/01.MSS.0000065002.69572.6F.
- Marcus, J.T., Vonk Noordegraaf, A., Roeleveld, R.J., Postmus, P.E., Heethaar, R.M., Van Rossum, A.C., and Boonstra, A. 2001. Impaired left ventricular filling due to right ventricular pressure overload in primary pulmonary hypertension: noninvasive monitoring using MRI. *Chest* **119**(6): 1761–1765. doi:10.1378/chest.119.6.1761.
- Marocolo, M., Billaut, F., and da Mota, G.R. 2018. Ischemic Preconditioning and Exercise Performance: An Ergogenic Aid for Whom? *Front Physiol* **9**. doi:10.3389/fphys.2018.01874.
- Marshall, H.C., Hamlin, M.J., Hellems, J., Murrell, C., Beattie, N., Hellems, I., Perry, T., Burns, A., and Ainslie, P.N. 2008. Effects of intermittent hypoxia on SaO₂, cerebral and muscle oxygenation during maximal exercise in athletes with exercise-induced hypoxemia. *Eur. J. Appl. Physiol.* **104**(2): 383–393. doi:10.1007/s00421-007-0616-3.
- Martin, D., and O’Kroy, J. 1993. Effects of acute hypoxia on the VO₂ max of trained and untrained subjects. *Journal of Sports Sciences* **11**(1): 37–42. doi:10.1080/02640419308729961.

- Martin, D., Powers, S., Cicale, M., Collop, N., Huang, D., and Criswell, D. 1992. Validity of pulse oximetry during exercise in elite endurance athletes. *J. Appl. Physiol.* **72**(2): 455–458. doi:10.1152/jappl.1992.72.2.455.
- Martin, D.G., Ferguson, E.W., Wigutoff, S., Gawne, T., and Schoomaker, E.B. 1985. Blood viscosity responses to maximal exercise in endurance-trained and sedentary female subjects. *J. Appl. Physiol.* **59**(2): 348–353. doi:10.1152/jappl.1985.59.2.348.
- Martin, D.S., Cobb, A., Meale, P., Mitchell, K., Edsell, M., Mythen, M.G., Grocott, M.P.W., Adams, T., Biseker, L., Booth, A., Burdall, O., Cobb, A., Cumpstey, A., Dauncey, S., Edsell, M., Farrant, J., Feelisch, M., Fernandez, B., Firth, O., Gilbert, E., Grant, D., Grocott, M., Hennis, P., Jackson, L., Jenner, W., van der Kaaij, J., Khosravi, M., Kortekaas, E., Levett, D., Mahomed, Z., Martin, D., Meale, P., Milledge, J., Mitchell, K., Mole, D., Moses, O., Mythen, M., Rigat, F., O’Doherty, A., Salam, A., Sanborn, M., Sheperdigian, A., Shrubbs, F., Simpson, J., Talbot, N., Wandrag, L., Wijesingha, S., Williamson, W., Woolley, T., and Yow, H. 2015. Systemic oxygen extraction during exercise at high altitude. *Br J Anaesth* **114**(4): 677–682. doi:10.1093/bja/aeu404.
- Massé-Biron, J., Mercier, J., Adam, B., and Préfaut, C. 1990. Intensité d’entraînement et aptitude aérobie chez le sujet âgé. *Science & Sports* **5**(3): 137–142. doi:10.1016/S0765-1597(05)80264-3.
- Mazzeo, R.S. 2008. Physiological responses to exercise at altitude : an update. *Sports Med* **38**(1): 1–8. doi:10.2165/00007256-200838010-00001.
- Mazzeo, R.S., Bender, P.R., Brooks, G.A., Butterfield, G.E., Groves, B.M., Sutton, J.R., Wolfel, E.E., and Reeves, J.T. 1991. Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high-altitude exposure. *Am. J. Physiol.* **261**(4 Pt 1): E419-424. doi:10.1152/ajpendo.1991.261.4.E419.
- Mazzeo, R.S., Brooks, G.A., Butterfield, G.E., Podolin, D.A., Wolfel, E.E., and Reeves, J.T. 1995. Acclimatization to high altitude increase muscle sympathetic activity both at rest and during exercise. *Am. J. Physiol.* **269**(1 Pt 2): R201-207. doi:10.1152/ajpregu.1995.269.1.R201.
- Mazzeo, R.S., Child, A., Butterfield, G.E., Mawson, J.T., Zamudio, S., and Moore, L.G. 1998. Catecholamine response during 12 days of high-altitude exposure (4, 300 m) in women. *J. Appl. Physiol.* **84**(4): 1151–1157. doi:10.1152/jappl.1998.84.4.1151.
- McConnell, A.K., and Semple, E.S. 1996. Ventilatory sensitivity to carbon dioxide: the influence of exercise and athleticism. *Med Sci Sports Exerc* **28**(6): 685–691.
- McKechnie, J.K., Leary, W.P., Noakes, T.D., Kallmeyer, J.C., MacSearraigh, E.T., and Olivier, L.R. 1979. Acute pulmonary oedema in two athletes during a 90-km running race. *S. Afr. Med. J.* **56**(7): 261–265.
- McKenzie, D.C. 2012. Respiratory physiology: adaptations to high-level exercise. *Br J Sports Med* **46**(6): 381–384. doi:10.1136/bjsports-2011-090824.
- McKenzie, D.C., Lama, I.L., Potts, J.E., Sheel, A.W., and Coutts, K.D. 1999. The effect of repeat exercise on pulmonary diffusing capacity and EIH in trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* **31**(1): 99–104.
- McKenzie, D.C., O’Hare, T.J., and Mayo, J. 2005. The effect of sustained heavy exercise on the development of pulmonary edema in trained male cyclists. *Respir Physiol Neurobiol* **145**(2–3): 209–218. doi:10.1016/j.resp.2004.06.010.
- Mehta, D., and Malik, A.B. 2006. Signaling Mechanisms Regulating Endothelial Permeability. *Physiological Reviews* **86**(1): 279–367. doi:10.1152/physrev.00012.2005.
- Mendelowitz, D. 1999. Advances in Parasympathetic Control of Heart Rate and Cardiac Function. *News Physiol. Sci.* **14**: 155–161.
- Milledge, J.S. 1985. Acute mountain sickness: pulmonary and cerebral oedema of high altitude. *Intensive Care Med* **11**(3): 110–114. doi:10.1007/bf00258534.
- Millet, G., and Schmitt, L. 2011. S’entraîner en altitude: mécanismes, méthodes, exemples, conseils pratiques. De Boeck.
- Mitchell, J.H., Sproule, B.J., and Chapman, C.B. 1958. The physiological meaning of the maximal oxygen intake test. *J. Clin. Invest.* **37**(4): 538–547. doi:10.1172/JCI103636.
- Miura, T., Takeuchi, T., Sato, H., Nishioka, N., Terakado, S., Fujieda, Y., and Ibukiyama, C. 1998. Skeletal muscle deoxygenation during exercise assessed by near-infrared spectroscopy and its relation to expired gas analysis parameters. *Jpn. Circ. J.* **62**(9): 649–657. doi:10.1253/jcj.62.649.
- Miyachi, M., and Katayama, K. 1999. Effects of Maximal Interval Training on Arterial Oxygen Desaturation and Ventilation during Heavy Exercise. *The Japanese Journal of Physiology* **49**(5): 401–407. doi:10.2170/jjphysiol.49.401.
- Miyachi, M., and Tabata, I. 1992. Relationship between arterial oxygen desaturation and ventilation during maximal exercise. *J. Appl. Physiol.* **73**(6): 2588–2591. doi:10.1152/jappl.1992.73.6.2588.
- Miyamura, M., and Ishida, K. 1990. Adaptive changes in hypercapnic ventilatory response during training and detraining. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **60**(5): 353–359. doi:10.1007/bf00713498.

- Miyata, T., Takizawa, S., and van Ypersele de Strihou, C. 2011. Hypoxia. 1. Intracellular sensors for oxygen and oxidative stress: novel therapeutic targets. *Am. J. Physiol., Cell Physiol.* **300**(2): C226-231. doi:10.1152/ajpcell.00430.2010.
- Mizuno, M., Savard, G.K., Areskog, N.-H., Lundby, C., and Saltin, B. 2008. Skeletal muscle adaptations to prolonged exposure to extreme altitude: a role of physical activity? *High Alt. Med. Biol.* **9**(4): 311–317. doi:10.1089/ham.2008.1009.
- Mollard, P., Bourdillon, N., Letournel, M., Herman, H., Gibert, S., Pichon, A., Woorons, X., and Richalet, J.-P. 2010. Validity of arterialized earlobe blood gases at rest and exercise in normoxia and hypoxia. *Respiratory Physiology & Neurobiology* **172**(3): 179–183. doi:10.1016/j.resp.2010.05.017.
- Mollard, P., Woorons, X., Letournel, M., Lamberto, C., Favret, F., Pichon, A., Beaudry, M., and Richalet, J.-P. 2007a. Determinants of maximal oxygen uptake in moderate acute hypoxia in endurance athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.* **100**(6): 663–673. doi:10.1007/s00421-007-0457-0.
- Mollard, P., Woorons, X., Letournel, M., Lamberto, C., Favret, F., Pichon, A., Beaudry, M., and Richalet, J.-P. 2007b. Determinant factors of the decrease in aerobic performance in moderate acute hypoxia in women endurance athletes. *Respir Physiol Neurobiol* **159**(2): 178–186. doi:10.1016/j.resp.2007.06.012.
- Moon, H.-W., Shin, S.-H., Lee, C.-H., Park, H.-Y., Sunoo, S., and Nam, S.-S. 2016. Effects of various acute hypoxic conditions on the hemorheological response during exercise and recovery 1. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* **63**(4): 451–460. doi:10.3233/CH-16163.
- Mosso, A. 1880. Sulla circolazione del cervello dell'uomo. *Atti R. Accad. Lincei* 5. pp. 237–358.
- da Mota, G.R., Willis, S.J., Dos Santos, N.S., Borrani, F., Billaut, F., and Millet, G.P. 2019. Ischemic Preconditioning Maintains Performance on Two 5-km Time Trials in Hypoxia. *Med Sci Sports Exerc.* doi:10.1249/MSS.0000000000002049.
- Mourot, L. 2018. Limitation of Maximal Heart Rate in Hypoxia: Mechanisms and Clinical Importance. *Front Physiol* **9**. doi:10.3389/fphys.2018.00972.
- Mourot, L., and Millet, G.P. 2019. Is Maximal Heart Rate Decrease Similar Between Normobaric Versus Hypobaric Hypoxia in Trained and Untrained Subjects? *High Alt. Med. Biol.* **20**(1): 94–98. doi:10.1089/ham.2018.0104.
- Mucci, P., Anselme-Poujol, F., Caillaud, C., Couret, I., Rossi, M., and Préfaut, C. 1999. Basophil releasability in young highly trained and older athletes. *Med Sci Sports Exerc* **31**(4): 507–513.
- Mucci, P., Blondel, N., Fabre, C., Nourry, C., and Berthoin, S. 2004. Evidence of Exercise-Induced O₂ Arterial Desaturation in Non-Elite Sportsmen and Sportswomen Following High-Intensity Interval-Training. *Int J Sports Med* **25**(1): 6–13. doi:10.1055/s-2003-45225.
- Mucci, P., Durand, F., Lebel, B., Bousquet, J., and Préfaut, C. 2000. Interleukins 1-beta, -8, and histamine increases in highly trained, exercising athletes. *Med Sci Sports Exerc* **32**(6): 1094–1100.
- Mucci, P., Durand, F., Lebel, B., Bousquet, J., and Préfaut, C. 2001. Basophils and exercise-induced hypoxemia in extreme athletes. *J. Appl. Physiol.* **90**(3): 989–996. doi:10.1152/jappl.2001.90.3.989.
- Mucci, P., Prioux, J., Hayot, M., Ramonatxo, M., and Préfaut, C. 1998. Ventilation response to CO₂ and exercise-induced hypoxaemia in master athletes. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **77**(4): 343–351.
- Mujika, I., Halson, S., Mujika, I., Ratamess, N.A., Izquierdo, M., Hawley, J.A., Nader, G.A., Kjær, M., Doessing, S., Mjøsd, K.P., Warburton, D.E.R., Sheel, A.W., McKenzie, D.C., Kannus, P., Nikander, R., Sievänen, H., and Mujika, I. 2009. Adaptations to Training. *In Olympic Textbook of Medicine in Sport*. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 49–137. doi:10.1002/9781444300635.ch2.
- Murias, J.M., Keir, D.A., Spencer, M.D., and Paterson, D.H. 2013. Sex-related differences in muscle deoxygenation during ramp incremental exercise. *Respir Physiol Neurobiol* **189**(3): 530–536. doi:10.1016/j.resp.2013.08.011.
- Nader, E., Guillot, N., Lavorel, L., Hanco, I., Fort, R., Stauffer, E., Renoux, C., Joly, P., Germain, M., and Connes, P. 2018. Eryptosis and hemorheological responses to maximal exercise in athletes: Comparison between running and cycling. *Scand J Med Sci Sports* **28**(5): 1532–1540. doi:10.1111/sms.13059.
- Naeije, R., Huez, S., Lamotte, M., Retailleau, K., Neupane, S., Abramowicz, D., and Faoro, V. 2010. Pulmonary artery pressure limits exercise capacity at high altitude. *Eur. Respir. J.* **36**(5): 1049–1055. doi:10.1183/09031936.00024410.
- Naeije, R., Vanderpool, R., Dhakal, B.P., Saggari, R., Saggari, R., Vachiery, J.-L., and Lewis, G.D. 2013. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **187**(6): 576–583. doi:10.1164/rccm.201211-2090CI.

- Nagueh, S.F., Middleton, K.J., Kopelen, H.A., Zoghbi, W.A., and Quiñones, M.A. 1997. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J. Am. Coll. Cardiol.* **30**(6): 1527–1533.
- Neary, J.P., Hall, K., and Bhambhani, Y.N. 2001. Vastus medialis muscle oxygenation trends during a simulated 20-km cycle time trial. *Eur. J. Appl. Physiol.* **85**(5): 427–433. doi:10.1007/s004210100481.
- Neubauer, J.A., Melton, J.E., and Edelman, N.H. 1990. Modulation of respiration during brain hypoxia. *J. Appl. Physiol.* **68**(2): 441–451. doi:10.1152/jappl.1990.68.2.441.
- Neubauer, J.A., Simone, A., and Edelman, N.H. 1988. Role of brain lactic acidosis in hypoxic depression of respiration. *J. Appl. Physiol.* **65**(3): 1324–1331. doi:10.1152/jappl.1988.65.3.1324.
- Neuhaus, D., and Gaehtgens, P. 1994. Haemorrheology and long term exercise. *Sports Med* **18**(1): 10–21. doi:10.2165/00007256-199418010-00003.
- Nielsen, H.B. 2003. Arterial desaturation during exercise in man: implication for O₂ uptake and work capacity. *Scand J Med Sci Sports* **13**(6): 339–358.
- Nielsen, H.B., Boushel, R., Madsen, P., and Secher, N.H. 1999. Cerebral desaturation during exercise reversed by O₂ supplementation. *Am. J. Physiol.* **277**(3 Pt 2): H1045-1052.
- Nielsen, H.B., Madsen, P., Svendsen, L.B., Roach, R.C., and Secher, N.H. 1998. The influence of PaO₂, pH and SaO₂ on maximal oxygen uptake. *Acta Physiol. Scand.* **164**(1): 89–87. doi:10.1046/j.1365-201X.1998.00405.x.
- Niewinski, P., Janczak, D., Rucinski, A., Tubek, S., Engelman, Z.J., Jazwiec, P., Banasiak, W., Sobotka, P.A., Hart, E.C.J., Paton, J.F.R., and Ponikowski, P. 2014. Dissociation between blood pressure and heart rate response to hypoxia after bilateral carotid body removal in men with systolic heart failure. *Exp. Physiol.* **99**(3): 552–561. doi:10.1113/expphysiol.2013.075580.
- Nihill, M.R., McNamara, D.G., and Vick, R.L. 1976. The effects of increased blood viscosity on pulmonary vascular resistance. *Am. Heart J.* **92**(1): 65–72. doi:10.1016/s0002-8703(76)80404-8.
- Nitzan, M., Romem, A., and Koppel, R. 2014. Pulse oximetry: fundamentals and technology update. *Med Devices (Auckl)* **7**: 231–239. doi:10.2147/MDER.S47319.
- Noakes, T.D. 2012. Fatigue is a Brain-Derived Emotion that Regulates the Exercise Behavior to Ensure the Protection of Whole Body Homeostasis. *Front Physiol* **3**: 82. doi:10.3389/fphys.2012.00082.
- Nourry, C., Fabre, C., Bart, F., Grosbois, J.-M., Berthoin, S., and Mucci, P. 2004. Evidence of exercise-induced arterial hypoxemia in prepubescent trained children. *Pediatr. Res.* **55**(4): 674–681. doi:10.1203/01.PDR.0000114481.58902.FB.
- Núñez-Espinosa, C., Douziech, A., Ríos-Kristjánsson, J.G., Rizo, D., Torrella, J.R., Pagès, T., and Viscor, G. 2014. Effect of intermittent hypoxia and exercise on blood rheology and oxygen transport in trained rats. *Respir Physiol Neurobiol* **192**: 112–117. doi:10.1016/j.resp.2013.12.011.
- Ogoh, S., and Ainslie, P.N. 2009. Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. *Journal of Applied Physiology* **107**(5): 1370–1380. doi:10.1152/jappphysiol.00573.2009.
- Olfert, I.M., Balouch, J., Kleinsasser, A., Knapp, A., Wagner, H., Wagner, P.D., and Hopkins, S.R. 2004. Does gender affect human pulmonary gas exchange during exercise? *J. Physiol. (Lond.)* **557**(Pt 2): 529–541. doi:10.1113/jphysiol.2003.056887.
- Paglia, D.E., and Valentine, W.N. 1967. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.* **70**(1): 158–169.
- Pak, V.M., Grandner, M.A., and Pack, A.I. 2014. Circulating adhesion molecules in obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev* **18**(1): 25–34. doi:10.1016/j.smrv.2013.01.002.
- Palareti, G., Coccheri, S., Poggi, M., Tricarico, M.G., Magelli, M., and Cavazzuti, F. 1984. Changes in the rheologic properties of blood after a high altitude expedition. *Angiology* **35**(7): 451–458. doi:10.1177/000331978403500708.
- Paradis-Deschênes, P., Joannisse, D.R., and Billaut, F. 2016. Ischemic preconditioning increases muscle perfusion, oxygen uptake, and force in strength-trained athletes. *Appl Physiol Nutr Metab* **41**(9): 938–944. doi:10.1139/apnm-2015-0561.
- Paravicini, T.M., and Touyz, R.M. 2008. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care* **31 Suppl 2**: S170-180. doi:10.2337/dc08-s247.
- Pavelescu, A., Faoro, V., Guenard, H., de Bisschop, C., Martinot, J.-B., Mélot, C., and Naeije, R. 2013. Pulmonary vascular reserve and exercise capacity at sea level and at high altitude. *High Alt. Med. Biol.* **14**(1): 19–26. doi:10.1089/ham.2012.1073.
- Pedersen, P.K., Kiens, B., and Saltin, B. 1999. Hyperoxia does not increase peak muscle oxygen uptake in small muscle group exercise. *Acta Physiol. Scand.* **166**(4): 309–318. doi:10.1046/j.1365-201x.1999.00575.x.

- Peltonen, J.E., Kowalchuk, J.M., Paterson, D.H., DeLorey, D.S., duManoir, G.R., Petrella, R.J., and Shoemaker, J.K. 2007. Cerebral and muscle tissue oxygenation in acute hypoxic ventilatory response test. *Respir Physiol Neurobiol* **155**(1): 71–81. doi:10.1016/j.resp.2006.03.008.
- Peltonen, J.E., Leppävuori, A.P., Kyrö, K.P., Mäkelä, P., and Rusko, H.K. 1999. Arterial haemoglobin oxygen saturation is affected by F(I)O₂ at submaximal running velocities in elite athletes. *Scand J Med Sci Sports* **9**(5): 265–271.
- Peltonen, J.E., Paterson, D.H., Shoemaker, J.K., Delorey, D.S., Dumanoir, G.R., Petrella, R.J., and Kowalchuk, J.M. 2009. Cerebral and muscle deoxygenation, hypoxic ventilatory chemosensitivity and cerebrovascular responsiveness during incremental exercise. *Respir Physiol Neurobiol* **169**(1): 24–35. doi:10.1016/j.resp.2009.08.013.
- Peltonen, J.E., Rantamäki, J., Niittymäki, S.P., Sweins, K., Viitasalo, J.T., and Rusko, H.K. 1995. Effects of oxygen fraction in inspired air on rowing performance. *Med Sci Sports Exerc* **27**(4): 573–579.
- Peltonen, J.E., Rusko, H.K., Rantamäki, J., Sweins, K., Niittymäki, S., and Viitasalo, J.T. 1997. Effects of oxygen fraction in inspired air on force production and electromyogram activity during ergometer rowing. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **76**(6): 495–503. doi:10.1007/s004210050281.
- Peltonen, J.E., Tikkanen, H.O., and Rusko, H.K. 2001. Cardiorespiratory responses to exercise in acute hypoxia, hyperoxia and normoxia. *Eur. J. Appl. Physiol.* **85**(1–2): 82–88. doi:10.1007/s004210100411.
- Périard, J.D., Racinais, S., and Sawka, M.N. 2015. Adaptations and mechanisms of human heat acclimation: Applications for competitive athletes and sports. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* **25**(S1): 20–38. doi:10.1111/sms.12408.
- Perini, R., Milesi, S., Biancardi, L., and Veicsteinas, A. 1996. Effects of high altitude acclimatization on heart rate variability in resting humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **73**(6): 521–528.
- Perrey, S. 2008. Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise. *Methods* **45**(4): 289–299. doi:10.1016/j.ymeth.2008.04.005.
- Peters, B., Ballmann, C., McGinnis, G., Epstein, E., Hyatt, H., Slivka, D., Cuddy, J., Hailes, W., Dumke, C., Ruby, B., and Quindry, J. 2016. Graded hypoxia and blood oxidative stress during exercise recovery. *J Sports Sci* **34**(1): 56–66. doi:10.1080/02640414.2015.1031164.
- Pialoux, V., Brugniaux, J.V., Fellmann, N., Richalet, J.-P., Robach, P., Schmitt, L., Coudert, J., and Mounier, R. 2009a. Oxidative stress and HIF-1 alpha modulate hypoxic ventilatory responses after hypoxic training on athletes. *Respir Physiol Neurobiol* **167**(2): 217–220. doi:10.1016/j.resp.2009.04.012.
- Pialoux, V., Hanly, P.J., Foster, G.E., Brugniaux, J.V., Beaudin, A.E., Hartmann, S.E., Pun, M., Duggan, C.T., and Poulin, M.J. 2009b. Effects of Exposure to Intermittent Hypoxia on Oxidative Stress and Acute Hypoxic Ventilatory Response in Humans. *Am J Respir Crit Care Med* **180**(10): 1002–1009. doi:10.1164/rccm.200905-0671OC.
- Pialoux, V., Mounier, R., Brugniaux, J., Rock, E., Mazur, A., Richalet, J.-P., Robach, P., Coudert, J., and Fellmann, N. 2009c. Thirteen days of “live high–train low” does not affect prooxidant/antioxidant balance in elite swimmers. *European journal of applied physiology* **106**: 517–24. doi:10.1007/s00421-009-1046-1.
- Pialoux, V., Mounier, R., Ponsot, E., Rock, E., Mazur, A., Dufour, S., Richard, R., Richalet, J.-P., Coudert, J., and Fellmann, N. 2006. Effects of exercise and training in hypoxia on antioxidant/pro-oxidant balance. *Eur J Clin Nutr* **60**(12): 1345–1354. doi:10.1038/sj.ejcn.1602462.
- Pialoux, V., Mounier, R., Rock, E., Mazur, A., Schmitt, L., Richalet, J.-P., Robach, P., Coudert, J., and Fellmann, N. 2009d. Effects of acute hypoxic exposure on prooxidant/antioxidant balance in elite endurance athletes. *Int J Sports Med* **30**(2): 87–93. doi:10.1055/s-0028-1103284.
- Pichon, A., Connes, P., Quidu, P., Marchant, D., Brunet, J., Levy, B.I., Vilar, J., Safeukui, I., Cymbalista, F., Maignan, M., Richalet, J.-P., and Favret, F. 2012. Acetazolamide and chronic hypoxia: effects on haemorheology and pulmonary haemodynamics. *European Respiratory Journal* **40**(6): 1401–1409. doi:10.1183/09031936.00216011.
- Pichon, A.P., Connes, P., and Robach, P. 2016. Effects of acute and chronic hematocrit modulations on blood viscosity in endurance athletes. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **64**(2): 115–123. doi:10.3233/CH-162050.
- Pingitore, A., Garbella, E., Piaggi, P., Menicucci, D., Frassi, F., Lionetti, V., Piarulli, A., Catapano, G., Lubrano, V., Passera, M., Di Bella, G., Castagnini, C., Pellegrini, S., Metelli, M.R., Bedini, R., Gemignani, A., and L’Abbate, A. 2011. Early subclinical increase in pulmonary water content in athletes performing sustained heavy exercise at sea level: ultrasound lung comet-tail evidence. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **301**(5): H2161–H2167. doi:10.1152/ajpheart.00388.2011.
- Pittman, R.N. 2000. Oxygen supply to contracting skeletal muscle at the microcirculatory level: diffusion vs. convection. *Acta Physiol. Scand.* **168**(4): 593–602. doi:10.1046/j.1365-201x.2000.00710.x.

- Podolsky, A., Eldridge, M.W., Richardson, R.S., Knight, D.R., Johnson, E.C., Hopkins, S.R., Johnson, D.H., Michimata, H., Grassi, B., Feiner, J., Kurdak, S.S., Bickler, P.E., Severinghaus, J.W., and Wagner, P.D. 1996. Exercise-induced VA/Q inequality in subjects with prior high-altitude pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* **81**(2): 922–932. doi:10.1152/jappl.1996.81.2.922.
- Powers, S.K., Dodd, S., Lawler, J., Landry, G., Kirtley, M., McKnight, T., and Grinton, S. 1988. Incidence of exercise induced hypoxemia in elite endurance athletes at sea level. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **58**(3): 298–302.
- Powers, S.K., Dodd, S., Woodyard, J., Beadle, R.E., and Church, G. 1984. Haemoglobin saturation during incremental arm and leg exercise. *Br J Sports Med* **18**(3): 212–216.
- Powers, S.K., and Jackson, M.J. 2008a. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol. Rev.* **88**(4): 1243–1276. doi:10.1152/physrev.00031.2007.
- Powers, S.K., and Jackson, M.J. 2008b. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *Physiol Rev* **88**(4): 1243–1276. doi:10.1152/physrev.00031.2007.
- Powers, S.K., Lawler, J., Dempsey, J.A., Dodd, S., and Landry, G. 1989. Effects of incomplete pulmonary gas exchange on VO₂ max. *J. Appl. Physiol.* **66**(6): 2491–2495. doi:10.1152/jappl.1989.66.6.2491.
- Powers, S.K., Martin, D., Cicale, M., Collop, N., Huang, D., and Criswell, D. 1992. Exercise-induced hypoxemia in athletes: role of inadequate hyperventilation. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **65**(1): 37–42.
- Powers, S.K., Martin, D., and Dodd, S. 1993. Exercise-induced hypoxaemia in elite endurance athletes. Incidence, causes and impact on VO₂max. *Sports Med* **16**(1): 14–22. doi:10.2165/00007256-199316010-00003.
- di Prampero, P.E. 2003. Factors limiting maximal performance in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* **90**(3–4): 420–429. doi:10.1007/s00421-003-0926-z.
- di Prampero, P.E., and Ferretti, G. 1990. Factors limiting maximal oxygen consumption in humans. *Respir Physiol* **80**(2–3): 113–127.
- Préfaut, C., Anselme, F., Caillaud, C., and Massé-Biron, J. 1994. Exercise-induced hypoxemia in older athletes. *J. Appl. Physiol.* **76**(1): 120–126. doi:10.1152/jappl.1994.76.1.120.
- Préfaut, C., Anselme-Poujol, F., and Caillaud, C. 1997. Inhibition of histamine release by nedocromil sodium reduces exercise-induced hypoxemia in master athletes. *Med Sci Sports Exerc* **29**(1): 10–16.
- Préfaut, C., Bourgouin-Karaouni, D., Ramonatxo, M., Michel, F.B., and Macabies, J. 1988. A one year double blind follow-up of blood gas tensions and haemodynamics in almitrine bismesylate therapy. *Eur. Respir. J.* **1**(1): 41–50.
- Prefaut, C., Durand, F., Mucci, P., and Caillaud, C. 2000. Exercise-induced arterial hypoxaemia in athletes: a review. *Sports Med* **30**(1): 47–61.
- Princi, T., Zupet, P., FINDERLE, Z., and Accardo, A. 2008. Linear and nonlinear assessment of heart rate variability in nonacclimatized middleaged subjects at different hypoxic levels. *Biomed Sci Instrum* **44**: 380–385.
- Prisk, G.K., Olfert, I.M., Arai, T.J., Wagner, P.D., and Hopkins, S.R. 2010. Rapid intravenous infusion of 20 ml/kg saline does not impair resting pulmonary gas exchange in the healthy human lung. *J. Appl. Physiol.* **108**(1): 53–59. doi:10.1152/jappphysiol.00787.2009.
- Pugh, L.G.C.E. 1964. Blood volume and haemoglobin concentration at altitudes above 18,000 ft. (5500 m). *J Physiol* **170**(2): 344–354.
- Querido, J.S., Wehrwein, E.A., Hart, E.C., Charkoudian, N., Henderson, W.R., and Sheel, A.W. 2011. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity as a mechanism for persistent sympathoexcitation following acute hypoxia in humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **301**(6): R1779-1785. doi:10.1152/ajpregu.00182.2011.
- Quindry, J., Dumke, C., Slivka, D., and Ruby, B. 2016. Impact of extreme exercise at high altitude on oxidative stress in humans. *J. Physiol. (Lond.)* **594**(18): 5093–5104. doi:10.1113/JP270651.
- Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S., and Dhama, K. 2014. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int* **2014**: 761264. doi:10.1155/2014/761264.
- Rahn, H., and Otis, A.B. 1949. Man's respiratory response during and after acclimatization to high altitude. *American Journal of Physiology-Legacy Content* **157**(3): 445–462. doi:10.1152/ajplegacy.1949.157.3.445.
- Rasmussen, J., Hanel, B., Saunamaki, K., and Secher, N.H. 1992. Recovery of pulmonary diffusing capacity after maximal exercise. *J Sports Sci* **10**(6): 525–531. doi:10.1080/02640419208729948.
- Reeves, J.T., Groves, B.M., Sutton, J.R., Wagner, P.D., Cymerman, A., Malconian, M.K., Rock, P.B., Young, P.M., and Houston, C.S. 1987. Operation Everest II: preservation of cardiac function at extreme altitude. *J. Appl. Physiol.* **63**(2): 531–539. doi:10.1152/jappl.1987.63.2.531.

- Reeves, J.T., Mazzeo, R.S., Wolfel, E.E., and Young, A.J. 1992. Increased arterial pressure after acclimatization to 4300 m: possible role of norepinephrine. *Int J Sports Med* **13 Suppl 1**: S18-21. doi:10.1055/s-2007-1024581.
- Reeves, J.T., Moon, R.E., Grover, R.F., and Groves, B.M. 1988. Increased wedge pressure facilitates decreased lung vascular resistance during upright exercise. *Chest* **93**(3 Suppl): 97S-99S. doi:10.1378/chest.93.3_supplement.97s.
- Reid, M.B. 2001. Invited Review: redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't. *J. Appl. Physiol.* **90**(2): 724–731. doi:10.1152/jappl.2001.90.2.724.
- Reinhart, W.H., Kayser, B., Singh, A., Waber, U., Oelz, O., and Bärtzsch, P. 1991. Blood rheology in acute mountain sickness and high-altitude pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* **71**(3): 934–938. doi:10.1152/jappl.1991.71.3.934.
- Ribon, A., Pialoux, V., Saugy, J.J., Rupp, T., Faiss, R., Debevec, T., and Millet, G.P. 2016. Exposure to hypobaric hypoxia results in higher oxidative stress compared to normobaric hypoxia. *Respiratory Physiology & Neurobiology* **223**: 23–27. doi:10.1016/j.resp.2015.12.008.
- Rice, A.J., Scroop, G.C., Gore, C.J., Thornton, A.T., Chapman, M.-A.J., Greville, H.W., Holmes, M.D., and Scicchitano, R. 1999a. Exercise-induced hypoxaemia in highly trained cyclists at 40% peak oxygen uptake. *Eur J Appl Physiol* **79**(4): 353–359. doi:10.1007/s004210050520.
- Rice, A.J., Scroop, G.C., Thornton, A.T., McNaughton, N.S., Rogers, K.J., Chapman, M.J., Greville, H.W., Scicchitano, R., and Gore, C.J. 2000. Arterial hypoxaemia in endurance athletes is greater during running than cycling. *Respiration Physiology* **123**(3): 235–246. doi:10.1016/S0034-5687(00)00174-2.
- Rice, A.J., Thornton, A.T., Gore, C.J., Scroop, G.C., Greville, H.W., Wagner, H., Wagner, P.D., and Hopkins, S.R. 1999b. Pulmonary gas exchange during exercise in highly trained cyclists with arterial hypoxemia. *J. Appl. Physiol.* **87**(5): 1802–1812.
- Richalet, J.-P., Gratadour, P., Robach, P., Pham, I., Déchaux, M., Joncquiert-Latarjet, A., Mollard, P., Brugniaux, J., and Cornolo, J. 2005. Sildenafil inhibits altitude-induced hypoxemia and pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **171**(3): 275–281. doi:10.1164/rccm.200406-804OC.
- Richalet, J.P., Larmignat, P., Rathat, C., Kéromès, A., Baud, P., and Lhoste, F. 1988. Decreased cardiac response to isoproterenol infusion in acute and chronic hypoxia. *J. Appl. Physiol.* **65**(5): 1957–1961. doi:10.1152/jappl.1988.65.5.1957.
- Richalet, J.P., Robach, P., Jarrot, S., Schneider, J.C., Mason, N.P., Cauchy, E., Herry, J.P., Bienvenu, A., Gardette, B., and Gortan, C. 1999. Operation Everest III (COMEX '97). Effects of prolonged and progressive hypoxia on humans during a simulated ascent to 8,848 M in a hypobaric chamber. *Adv. Exp. Med. Biol.* **474**: 297–317.
- Richards, J.C., McKenzie, D.C., Warburton, D.E.R., Road, J.D., and Sheel, A.W. 2004. Prevalence of exercise-induced arterial hypoxemia in healthy women. *Med Sci Sports Exerc* **36**(9): 1514–1521.
- Richardson, R.S., Noyszewski, E.A., Kendrick, K.F., Leigh, J.S., and Wagner, P.D. 1995. Myoglobin O₂ desaturation during exercise. Evidence of limited O₂ transport. *J Clin Invest* **96**(4): 1916–1926.
- Riganas, C., Papadopoulou, Z., Margaritelis, N.V., Christoulas, K., and Vrabas, I.S. 2019. Inspiratory muscle training effects on oxygen saturation and performance in hypoxemic rowers: Effect of sex. *Journal of Sports Sciences* **0**(0): 1–9. doi:10.1080/02640414.2019.1646582.
- Rissanen, A.-P.E., Tikkanen, H.O., Koponen, A.S., Aho, J.M., Häggglund, H., Lindholm, H., and Peltonen, J.E. 2012. Alveolar gas exchange and tissue oxygenation during incremental treadmill exercise, and their associations with blood O₂ carrying capacity. *Front Physiol* **3**: 265. doi:10.3389/fphys.2012.00265.
- Robach, P., Fulla, Y., Westerterp, K.R., and Richalet, J.-P. 2004. Comparative response of EPO and soluble transferrin receptor at high altitude. *Med Sci Sports Exerc* **36**(9): 1493–1498; discussion 1492.
- Robergs, R.A., Quintana, R., Parker, D.L., and Frankel, C.C. 1998. Multiple variables explain the variability in the decrement in VO₂max during acute hypobaric hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* **30**(6): 869–879. doi:10.1097/00005768-199806000-00015.
- Roberts, C.K., and Sindhu, K.K. 2009. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci.* **84**(21–22): 705–712. doi:10.1016/j.lfs.2009.02.026.
- Robinson, K.A., and Haymes, E.M. 1990. Metabolic effects of exposure to hypoxia plus cold at rest and during exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* **68**(2): 720–725. doi:10.1152/jappl.1990.68.2.720.
- Roche, F., Reynaud, C., Pichot, V., Duverney, D., Costes, F., Garet, M., Gaspoz, J.-M., and Barthélémy, J.-C. 2003. Effect of acute hypoxia on QT rate dependence and corrected QT interval in healthy subjects. *Am. J. Cardiol.* **91**(7): 916–919. doi:10.1016/s0002-9149(03)00040-7.

- Romer, L.M., Haverkamp, H.C., Lovering, A.T., Pegelow, D.F., and Dempsey, J.A. 2006. Effect of exercise-induced arterial hypoxemia on quadriceps muscle fatigue in healthy humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **290**(2): R365–375. doi:10.1152/ajpregu.00332.2005.
- Rooks, C.R., Thom, N.J., McCully, K.K., and Dishman, R.K. 2010. Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: A systematic review. *Progress in Neurobiology* **92**(2): 134–150. doi:10.1016/j.pneurobio.2010.06.002.
- Rowell, L.B., Taylor, H.L., Wang, Y., and Carlson, W.S. 1964. Saturation of arterial blood with oxygen during maximal exercise. *Journal of Applied Physiology* **19**(2): 284–286. doi:10.1152/jappl.1964.19.2.284.
- Roy, C.S., and Sherrington, C.S. 1890. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol* **11**(1–2): 85–158.17.
- Rupp, T., and Perrey, S. 2009. Effect of severe hypoxia on prefrontal cortex and muscle oxygenation responses at rest and during exhaustive exercise. *Adv. Exp. Med. Biol.* **645**: 329–334. doi:10.1007/978-0-387-85998-9_49.
- Rupp, T., Thomas, R., Perrey, S., and Stephane, P. 2008. Prefrontal cortex oxygenation and neuromuscular responses to exhaustive exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* **102**(2): 153–163. doi:10.1007/s00421-007-0568-7.
- Sahyoun, C., Floyer-Lea, A., Johansen-Berg, H., and Matthews, P.M. 2004. Towards an understanding of gait control: brain activation during the anticipation, preparation and execution of foot movements. *Neuroimage* **21**(2): 568–575. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.09.065.
- Saito, M., Mano, T., Iwase, S., Koga, K., Abe, H., and Yamazaki, Y. 1988. Responses in muscle sympathetic activity to acute hypoxia in humans. *J. Appl. Physiol.* **65**(4): 1548–1552. doi:10.1152/jappl.1988.65.4.1548.
- Salazar Vázquez, B.Y., Martini, J., Chávez Negrete, A., Tsai, A.G., Forconi, S., Cabrales, P., Johnson, P.C., and Intaglietta, M. 2010. Cardiovascular benefits in moderate increases of blood and plasma viscosity surpass those associated with lowering viscosity: Experimental and clinical evidence. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **44**(2): 75–85. doi:10.3233/CH-2010-1261.
- Saltin, B. 1985. Malleability of the system in overcoming limitations: functional elements. *Journal of Experimental Biology* **115**(1): 345–354.
- Saltin, B., Blomqvist, G., Mitchell, J.H., Johnson, J.R., Wildenthal, K., and Chapman, C.B. 1968a. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation* **38**(5 Suppl): VII1-78.
- Saltin, B., Grover, R.F., Blomqvist, C.G., Hartley, L.H., and Johnson, R.L. 1968b. Maximal oxygen uptake and cardiac output after 2 weeks at 4,300 m. *Journal of Applied Physiology* **25**(4): 400–409. doi:10.1152/jappl.1968.25.4.400.
- Saltin, B., Rådegran, G., Koskolou, M.D., and Roach, R.C. 1998. Skeletal muscle blood flow in humans and its regulation during exercise. *Acta Physiol. Scand.* **162**(3): 421–436. doi:10.1046/j.1365-201X.1998.0293e.x.
- Samaja, M., and Winslow, R.M. 1979. The separate effects of H+ and 2,3-DPG on the oxygen equilibrium curve of human blood. *Br. J. Haematol.* **41**(3): 373–381. doi:10.1111/j.1365-2141.1979.tb05870.x.
- Sappey, T. 1879. *Traité D’anatomie Descriptive*. V. A. Delahaye, Paris.
- Sartori, C., Vollenweider, L., Löffler, B.M., Delabays, A., Nicod, P., Bärtsch, P., and Scherrer, U. 1999. Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema. *Circulation* **99**(20): 2665–2668. doi:10.1161/01.cir.99.20.2665.
- Saugy, J.J., Rupp, T., Faiss, R., Lamon, A., Bourdillon, N., and Millet, G.P. 2016. Cycling Time Trial Is More Altered in Hypobaric than Normobaric Hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* **48**(4): 680–688. doi:10.1249/MSS.0000000000000810.
- Saunders, P.U., Garvican-Lewis, L.A., Chapman, R.F., and Périard, J.D. 2019. Special Environments: Altitude and Heat. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* **29**(2): 210–219. doi:10.1123/ijsnem.2018-0256.
- Sawka, M.N., Convertino, V.A., Eichner, E.R., Schnieder, S.M., and Young, A.J. 2000. Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Med Sci Sports Exerc* **32**(2): 332–348.
- Sawka, M.N., Young, A.J., Rock, P.B., Lyons, T.P., Boushel, R., Freund, B.J., Muza, S.R., Cymerman, A., Dennis, R.C., Pandolf, K.B., and Valeri, C.R. 1996. Altitude acclimatization and blood volume: effects of exogenous erythrocyte volume expansion. *Journal of Applied Physiology* **81**(2): 636–642. doi:10.1152/jappl.1996.81.2.636.
- Schaffartzik, W., Poole, D.C., Derion, T., Tsukimoto, K., Hogan, M.C., Arcos, J.P., Bebout, D.E., and Wagner, P.D. 1992. VA/Q distribution during heavy exercise and recovery in humans: implications for pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* **72**(5): 1657–1667. doi:10.1152/jappl.1992.72.5.1657.

- Schmid-Schönbein, H., Kline, K.A., Heinich, L., Volger, E., and Fischer, T. 1975. Microrheology and light transmission of blood. *Pflugers Arch.* **354**(4): 299–317. doi:10.1007/BF00587849.
- Schmidt, W., and Prommer, N. 2008. Effects of various training modalities on blood volume. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* **18**(s1): 57–69. doi:10.1111/j.1600-0838.2008.00833.x.
- Schoene, R.B. 1997. Control of Breathing at High Altitude. *RES* **64**(6): 407–415. doi:10.1159/000196716.
- Schoene, R.B. 2005. Limits of Respiration at High Altitude. *Clinics in Chest Medicine* **26**(3): 405–414. doi:10.1016/j.ccm.2005.06.015.
- Schoene, R.B., Lahiri, S., Hackett, P.H., Peters, R.M., Milledge, J.S., Pizzo, C.J., Sarnquist, F.H., Boyer, S.J., Graber, D.J., and Maret, K.H. 1984. Relationship of hypoxic ventilatory response to exercise performance on Mount Everest. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* **56**(6): 1478–1483. doi:10.1152/jappl.1984.56.6.1478.
- Schroedl, C., McClintock, D.S., Budinger, G.R.S., and Chandel, N.S. 2002. Hypoxic but not anoxic stabilization of HIF-1alpha requires mitochondrial reactive oxygen species. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **283**(5): L922-931. doi:10.1152/ajplung.00014.2002.
- Schuler, B., Thomsen, J.J., Gassmann, M., and Lundby, C. 2007. Timing the arrival at 2340 m altitude for aerobic performance. *Scand J Med Sci Sports* **17**(5): 588–594. doi:10.1111/j.1600-0838.2006.00611.x.
- Schumacker, P.T. 2002. Hypoxia, anoxia, and O₂ sensing: the search continues. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **283**(5): L918-921. doi:10.1152/ajplung.00205.2002.
- Scoggin, C.H., Doekel, R.D., Kryger, M.H., Zwillich, C.W., and Weil, J.V. 1978. Familial aspects of decreased hypoxic drive in endurance athletes. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* **44**(3): 464–468. doi:10.1152/jappl.1978.44.3.464.
- Secher, N.H., Seifert, T., and Van Lieshout, J.J. 2008. Cerebral blood flow and metabolism during exercise: implications for fatigue. *J. Appl. Physiol.* **104**(1): 306–314. doi:10.1152/japplphysiol.00853.2007.
- Selcen, K.E., and Metin, P. 2018. Exercise-induced arterial hypoxemia in aerobic and anaerobic trained athletes during incremental exercise. *1* **22**(2): 99–103. doi:10.15561/20755279.2018.0207.
- Semenza, G.L. 1999. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **15**: 551–578. doi:10.1146/annurev.cellbio.15.1.551.
- Sheel, A.W., Coutts, K.D., Potts, J.E., and McKenzie, D.C. 1998. The time course of pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide following short duration high intensity exercise. *Respir Physiol* **111**(3): 271–281.
- Sheel, A.W., Derchak, P.A., Morgan, B.J., Pegelow, D.F., Jacques, A.J., and Dempsey, J.A. 2001. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. *The Journal of Physiology* **537**(1): 277–289. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.0277k.x.
- Sheel, A.W., Edwards, M.R., and McKenzie, D.C. 2000a. Relationship between decreased oxyhaemoglobin saturation and exhaled nitric oxide during exercise. *Acta Physiol. Scand.* **169**(2): 149–156. doi:10.1046/j.1365-201x.2000.00729.x.
- Sheel, Edwards, and McKenzie. 2000b. Relationship between decreased oxyhaemoglobin saturation and exhaled nitric oxide during exercise. *Acta Physiologica Scandinavica* **169**(2): 149–156. doi:10.1046/j.1365-201x.2000.00729.x.
- Siebenmann, C., Hug, M., Keiser, S., Müller, A., van Lieshout, J., Rasmussen, P., and Lundby, C. 2013a. Hypovolemia explains the reduced stroke volume at altitude. *Physiol Rep* **1**(5): e00094. doi:10.1002/phy2.94.
- Siebenmann, C., and Lundby, C. 2015. Regulation of cardiac output in hypoxia. *Scand J Med Sci Sports* **25 Suppl 4**: 53–59. doi:10.1111/sms.12619.
- Siebenmann, C., Rasmussen, P., Sørensen, H., Bonne, T.C., Zaar, M., Aachmann-Andersen, N.J., Nordsborg, N.B., Secher, N.H., and Lundby, C. 2015. Hypoxia increases exercise heart rate despite combined inhibition of β -adrenergic and muscarinic receptors. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **308**(12): H1540-1546. doi:10.1152/ajpheart.00861.2014.
- Siebenmann, C., Robach, P., and Lundby, C. 2017. Regulation of blood volume in lowlanders exposed to high altitude. *J. Appl. Physiol.* **123**(4): 957–966. doi:10.1152/japplphysiol.00118.2017.
- Siebenmann, C., Sørensen, H., Jacobs, R.A., Haider, T., Rasmussen, P., and Lundby, C. 2013b. Hypocapnia during hypoxic exercise and its impact on cerebral oxygenation, ventilation and maximal whole body O₂ uptake. *Respir Physiol Neurobiol* **185**(2): 461–467. doi:10.1016/j.resp.2012.08.012.
- Sies, H. 1997. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology* **82**(2): 291–295. doi:10.1113/expphysiol.1997.sp004024.
- Sies, H. 2015. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol* **4**: 180–183. doi:10.1016/j.redox.2015.01.002.
- Sies, H., and Jones, D.P. 2007. *Oxydative Stress*. Amsterdam: Elsevier.

- Signorelli, S., Tornetta, D., Ferrara, M., Interlandi, S., Lo Duca, S., Monaco, S., Cottini, E., and Andreozzi, G.M. 1985. [Hemorheological changes during exercise]. *Ric Clin Lab* **15 Suppl 1**: 163–167.
- Sinha, S., Ray, U.S., Saha, M., Singh, S.N., and Tomar, O.S. 2009. Antioxidant and redox status after maximal aerobic exercise at high altitude in acclimatized lowlanders and native highlanders. *Eur. J. Appl. Physiol.* **106**(6): 807–814. doi:10.1007/s00421-009-1082-x.
- Smith, K.A., and Schumacker, P.T. 2019. Sensors and signals: the role of reactive oxygen species in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J. Physiol. (Lond.)* **597**(4): 1033–1043. doi:10.1113/JP275852.
- Smith, K.J., MacLeod, D., Willie, C.K., Lewis, N.C.S., Hoiland, R.L., Ikeda, K., Tymko, M.M., Donnelly, J., Day, T.A., MacLeod, N., Lucas, S.J.E., and Ainslie, P.N. 2014. Influence of high altitude on cerebral blood flow and fuel utilization during exercise and recovery. *J. Physiol. (Lond.)* **592**(24): 5507–5527. doi:10.1113/jphysiol.2014.281212.
- Smith, T.B., Hopkins, W.G., and Taylor, N.A. 1994. Respiratory responses of elite oarsmen, former oarsmen, and highly trained non-rowers during rowing, cycling and running. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **69**(1): 44–49.
- Sorce, S., and Krause, K.-H. 2009. NOX enzymes in the central nervous system: from signaling to disease. *Antioxid. Redox Signal.* **11**(10): 2481–2504. doi:10.1089/ars.2009.2578.
- Spanoudaki, S.S., Maridaki, M.D., Myrianthefs, P.M., and Baltopoulos, P.J. 2004. Exercise induced arterial hypoxemia in swimmers. *J Sports Med Phys Fitness* **44**(4): 342–348.
- Spencer, M.D., Murias, J.M., and Paterson, D.H. 2012. Characterizing the profile of muscle deoxygenation during ramp incremental exercise in young men. *Eur. J. Appl. Physiol.* **112**(9): 3349–3360. doi:10.1007/s00421-012-2323-y.
- Spitz, D.R., and Oberley, L.W. 1989. An assay for superoxide dismutase activity in mammalian tissue homogenates. *Analytical Biochemistry* **179**(1): 8–18. doi:10.1016/0003-2697(89)90192-9.
- Squires, R.W., and Buskirk, E.R. 1982. Aerobic capacity during acute exposure to simulated altitude, 914 to 2286 meters. *Med Sci Sports Exerc* **14**(1): 36–40. doi:10.1249/00005768-198201000-00007.
- St Croix, C.M., Harms, C.A., McClaran, S.R., Nickele, G.A., Pegelow, D.F., Nelson, W.B., and Dempsey, J.A. 1998. Effects of prior exercise on exercise-induced arterial hypoxemia in young women. *J. Appl. Physiol.* **85**(4): 1556–1563. doi:10.1152/jappl.1998.85.4.1556.
- Staub, N.C. 1978. Pulmonary edema: physiologic approaches to management. *Chest* **74**(5): 559–564. doi:10.1378/chest.74.5.559.
- Stefanovic, M., Puchulu-Campanella, E., Kodippili, G., and Low, P.S. 2013. Oxygen regulates the band 3–ankyrin bridge in the human erythrocyte membrane. *Biochem J* **449**(1): 143–150. doi:10.1042/BJ20120869.
- Stembridge, M., Ainslie, P.N., Hughes, M.G., Stöhr, E.J., Cotter, J.D., Nio, A.Q.X., and Shave, R. 2014. Ventricular structure, function, and mechanics at high altitude: chronic remodeling in Sherpa vs. short-term lowlander adaptation. *J. Appl. Physiol.* **117**(3): 334–343. doi:10.1152/jappphysiol.00233.2014.
- Stembridge, M., Ainslie, P.N., Hughes, M.L., Stöhr, E.J., Cotter, J.D., Tymko, M.M., Day, T.A., Bakker, A., and Shave, R. 2015a. Impaired myocardial function does not explain reduced left ventricular filling and stroke volume at rest or during exercise at high altitude. *Journal of applied physiology* **119**(10): 1219–1227. doi:10.1152/jappphysiol.00995.2014.
- Stembridge, M., Ainslie, P.N., and Shave, R. 2015b. Short-term adaptation and chronic cardiac remodelling to high altitude in lowlander natives and Himalayan Sherpa. *Exp. Physiol.* **100**(11): 1242–1246. doi:10.1113/expphysiol.2014.082503.
- Stewart, I.B., Labreche, J.M., and McKenzie, D.C. 2003. Effect of a long- and short-acting beta2-agonist on exercise-induced arterial hypoxemia. *Med Sci Sports Exerc* **35**(4): 603–607. doi:10.1249/01.MSS.0000058439.11005.38.
- Stewart, I.B., and Pickering, R.L. 2007. Effect of prolonged exercise on arterial oxygen saturation in athletes susceptible to exercise-induced hypoxemia. *Scand J Med Sci Sports* **17**(4): 445–451. doi:10.1111/j.1600-0838.2006.00563.x.
- Stickland, M.K., Smith, C.A., Soriano, B.J., and Dempsey, J.A. 2009. Sympathetic restraint of muscle blood flow during hypoxic exercise. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **296**(5): R1538–R1546. doi:10.1152/ajpregu.90918.2008.
- Stickland, M.K., Welsh, R.C., Haykowsky, M.J., Petersen, S.R., Anderson, W.D., Taylor, D.A., Bouffard, M., and Jones, R.L. 2004. Intra-pulmonary shunt and pulmonary gas exchange during exercise in humans. *J. Physiol. (Lond.)* **561**(Pt 1): 321–329. doi:10.1113/jphysiol.2004.069302.
- Stokes, D.L., MacIntyre, N.R., and Nadel, J.A. 1981. Nonlinear increases in diffusing capacity during exercise by seated and supine subjects. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* **51**(4): 858–863. doi:10.1152/jappl.1981.51.4.858.

- Stream, J.O., and Grissom, C.K. 2008. Update on high-altitude pulmonary edema: pathogenesis, prevention, and treatment. *Wilderness Environ Med* **19**(4): 293–303. doi:10.1580/07-WEME-REV-173.1.
- Suarez, J., Alexander, J.K., and Houston, C.S. 1987. Enhanced left ventricular systolic performance at high altitude during Operation Everest II. *Am. J. Cardiol.* **60**(1): 137–142. doi:10.1016/0002-9149(87)91000-9.
- Subudhi, A.W., Dimmen, A.C., and Roach, R.C. 2007. Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J. Appl. Physiol.* **103**(1): 177–183. doi:10.1152/jappphysiol.01460.2006.
- Subudhi, A.W., Lorenz, M.C., Fulco, C.S., and Roach, R.C. 2008. Cerebrovascular responses to incremental exercise during hypobaric hypoxia: effect of oxygenation on maximal performance. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **294**(1): H164–171. doi:10.1152/ajpheart.01104.2007.
- Subudhi, A.W., Miramon, B.R., Granger, M.E., and Roach, R.C. 2009. Frontal and motor cortex oxygenation during maximal exercise in normoxia and hypoxia. *J. Appl. Physiol.* **106**(4): 1153–1158. doi:10.1152/jappphysiol.91475.2008.
- Sutton, J.R., Reeves, J.T., Wagner, P.D., Groves, B.M., Cymerman, A., Malconian, M.K., Rock, P.B., Young, P.M., Walter, S.D., and Houston, C.S. 1988. Operation Everest II: oxygen transport during exercise at extreme simulated altitude. *J. Appl. Physiol.* **64**(4): 1309–1321. doi:10.1152/jappl.1988.64.4.1309.
- Suzuki, M., Miyai, I., Ono, T., Oda, I., Konishi, I., Kochiyama, T., and Kubota, K. 2004. Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: an optical imaging study. *Neuroimage* **23**(3): 1020–1026. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.002.
- Svedenhag, J., Saltin, B., Johansson, C., and Kaijser, L. 1991. Aerobic and anaerobic exercise capacities of elite middle-distance runners after two weeks of training at moderate altitude. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* **1**(4): 205–214. doi:10.1111/j.1600-0838.1991.tb00297.x.
- Swenson, E.R. 2013. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *High Altitude Medicine & Biology* **14**(2): 101–110. doi:10.1089/ham.2013.1010.
- Sylvester, J.T., Shimoda, L.A., Aaronson, P.I., and Ward, J.P.T. 2012. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol. Rev.* **92**(1): 367–520. doi:10.1152/physrev.00041.2010.
- Szal, S.E., and Schoene, R.B. 1989. Ventilatory response to rowing and cycling in elite oarswomen. *J. Appl. Physiol.* **67**(1): 264–269. doi:10.1152/jappl.1989.67.1.264.
- Talbot, N.P., Balanos, G.M., Dorrington, K.L., and Robbins, P.A. 2005. Two temporal components within the human pulmonary vascular response to approximately 2 h of isocapnic hypoxia. *J. Appl. Physiol.* **98**(3): 1125–1139. doi:10.1152/jappphysiol.00903.2004.
- Tedjasaputra, V., Bouwsema, M.M., and Stickland, M.K. 2016. Effect of aerobic fitness on capillary blood volume and diffusing membrane capacity responses to exercise. *J Physiol* **594**(15): 4359–4370. doi:10.1113/JP272037.
- Terrados, N., Mizuno, M., and Andersen, H. 1985. Reduction in maximal oxygen uptake at low altitudes; role of training status and lung function. *Clin Physiol* **5 Suppl 3**: 75–79.
- Thomas, T.R., Adeniran, S.B., and Etheridge, G.L. 1984. Effects of different running programs on VO₂ max, percent fat, and plasma lipids. *Can J Appl Sport Sci* **9**(2): 55–62.
- Tobin, C.E. 1966. Arteriovenous shunts in the peripheral pulmonary circulation in the human lung. *Thorax* **21**(3): 197–204. doi:10.1136/thx.21.3.197.
- Torre-Bueno, J.R., Wagner, P.D., Saltzman, H.A., Gale, G.E., and Moon, R.E. 1985. Diffusion limitation in normal humans during exercise at sea level and simulated altitude. *J. Appl. Physiol.* **58**(3): 989–995. doi:10.1152/jappl.1985.58.3.989.
- Tremblay, J.C., Howe, C.A., Ainslie, P.N., and Pyke, K.E. 2018. UBC-Nepal Expedition: imposed oscillatory shear stress does not further attenuate flow-mediated dilation during acute and sustained hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **315**(1): H122–H131. doi:10.1152/ajpheart.00717.2017.
- Tripette, J., Hardy-Dessources, M.-D., Beltan, E., Sanouiller, A., Bangou, J., Chalabi, T., Chout, R., Hedreville, M., Broquere, C., Nebor, D., Dotzis, G., Hue, O., and Connes, P. 2011. Endurance running trial in tropical environment: a blood rheological study. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **47**(4): 261–268. doi:10.3233/CH-2011-1388.
- Trivedi, N.S., Ghouri, A.F., Lai, E., Shah, N.K., and Barker, S.J. 1997. Pulse oximeter performance during desaturation and resaturation: a comparison of seven models. *J Clin Anesth* **9**(3): 184–188.
- Tsai, A.G., Acero, C., Nance, P.R., Cabrales, P., Frangos, J.A., Buerk, D.G., and Intaglietta, M. 2005. Elevated plasma viscosity in extreme hemodilution increases perivascular nitric oxide concentration and microvascular perfusion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **288**(4): H1730–1739. doi:10.1152/ajpheart.00998.2004.

- Tsukimoto, K., Mathieu-Costello, O., Prediletto, R., Elliott, A.R., and West, J.B. 1991. Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures. *J. Appl. Physiol.* **71**(2): 573–582. doi:10.1152/jappl.1991.71.2.573.
- Turcotte, R., Kiteala, L., Marcotte, J.E., and Perrault, H. 1997. Exercise-induced oxyhemoglobin desaturation and pulmonary diffusing capacity during high-intensity exercise. *Eur J Appl Physiol* **75**(5): 425–430. doi:10.1007/s004210050183.
- Ursino, M., Magosso, E., and Avanzolini, G. 2001. An integrated model of the human ventilatory control system: the response to hypoxia. *Clin Physiol* **21**(4): 465–477.
- Van Thienen, R., and Hespel, P. 2016. Enhanced muscular oxygen extraction in athletes exaggerates hypoxemia during exercise in hypoxia. *J. Appl. Physiol.* **120**(3): 351–361. doi:10.1152/jappphysiol.00210.2015.
- Vasankari, T.J., Kujala, U.M., Rusko, H., Sarna, S., and Ahotupa, M. 1997. The effect of endurance exercise at moderate altitude on serum lipid peroxidation and antioxidative functions in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **75**(5): 396–399.
- Vent-Schmidt, J., Waltz, X., Pichon, A., Hardy-Dessources, M.-D., Romana, M., and Connes, P. 2013. Indirect viscosimetric method is less accurate than ektacytometry for the measurement of red blood cell deformability. *Clinical hemorheology and microcirculation* **59**. doi:10.3233/CH-131727.
- Verges, S., Flore, P., Favre-Juvin, A., Lévy, P., and Wuyam, B. 2005. Exhaled nitric oxide during normoxic and hypoxic exercise in endurance athletes. *Acta Physiol. Scand.* **185**(2): 123–131. doi:10.1111/j.1365-201X.2005.01475.x.
- Verges, S., Rupp, T., Jubeau, M., Wuyam, B., Esteve, F., Levy, P., Perrey, S., and Millet, G.Y. 2012. Cerebral perturbations during exercise in hypoxia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **302**(8): R903–916. doi:10.1152/ajpregu.00555.2011.
- Vogiatzis, I., Louvaris, Z., Habazettl, H., Athanasopoulos, D., Andrianopoulos, V., Cherouveim, E., Wagner, H., Roussos, C., Wagner, P.D., and Zakynthinos, S. 2011. Frontal cerebral cortex blood flow, oxygen delivery and oxygenation during normoxic and hypoxic exercise in athletes. *J. Physiol. (Lond.)* **589**(Pt 16): 4027–4039. doi:10.1113/jphysiol.2011.210880.
- Vogiatzis, I., Zakynthinos, S., Boushel, R., Athanasopoulos, D., Guenette, J.A., Wagner, H., Roussos, C., and Wagner, P.D. 2008. The contribution of intrapulmonary shunts to the alveolar-to-arterial oxygen difference during exercise is very small. *J Physiol* **586**(Pt 9): 2381–2391. doi:10.1113/jphysiol.2007.150128.
- Vollaard, N.B.J., Shearman, J.P., and Cooper, C.E. 2005. Exercise-induced oxidative stress: myths, realities and physiological relevance. *Sports Med* **35**(12): 1045–1062. doi:10.2165/00007256-200535120-00004.
- Wagner, P.D. 1982. Influence of mixed venous PO₂ on diffusion of O₂ across the pulmonary blood:gas barrier. *Clin Physiol* **2**(2): 105–115.
- Wagner, P.D. 1996. Determinants of maximal oxygen transport and utilization. *Annu. Rev. Physiol.* **58**: 21–50. doi:10.1146/annurev.ph.58.030196.000321.
- Wagner, P.D. 2000. Reduced maximal cardiac output at altitude—mechanisms and significance. *Respir Physiol* **120**(1): 1–11.
- Wagner, P.D. 2011. Modeling O₂ transport as an integrated system limiting (.)V(O₂MAX). *Comput Methods Programs Biomed* **101**(2): 109–114. doi:10.1016/j.cmpb.2010.03.013.
- Wagner, P.D., Araoz, M., Boushel, R., Calbet, J.A.L., Jessen, B., Rådegran, G., Spielvogel, H., Søndegaard, H., Wagner, H., and Saltin, B. 2002. Pulmonary gas exchange and acid-base state at 5,260 m in high-altitude Bolivians and acclimatized lowlanders. *Journal of Applied Physiology* **92**(4): 1393–1400. doi:10.1152/jappphysiol.00093.2001.
- Wagner, P.D., Gale, G.E., Moon, R.E., Torre-Bueno, J.R., Stolp, B.W., and Saltzman, H.A. 1986. Pulmonary gas exchange in humans exercising at sea level and simulated altitude. *J. Appl. Physiol.* **61**(1): 260–270. doi:10.1152/jappl.1986.61.1.260.
- Wagner, P.D., Sutton, J.R., Reeves, J.T., Cymerman, A., Groves, B.M., and Malconian, M.K. 1987. Operation Everest II: pulmonary gas exchange during a simulated ascent of Mt. Everest. *J. Appl. Physiol.* **63**(6): 2348–2359. doi:10.1152/jappl.1987.63.6.2348.
- Wagner, P.D., Wagner, H.E., Groves, B.M., Cymerman, A., and Houston, C.S. 2007. Hemoglobin P(50) during a simulated ascent of Mt. Everest, Operation Everest II. *High Alt. Med. Biol.* **8**(1): 32–42. doi:10.1089/ham.2006.1049.
- Walls, J., Maskrey, M., Wood-Baker, R., and Stedman, W. 2002. Exercise-induced oxyhaemoglobin desaturation, ventilatory limitation and lung diffusing capacity in women during and after exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* **87**(2): 145–152. doi:10.1007/s00421-002-0600-x.

- Wang, J.-S., Wu, M.-H., Mao, T.-Y., Fu, T., and Hsu, C.-C. 2010. Effects of normoxic and hypoxic exercise regimens on cardiac, muscular, and cerebral hemodynamics suppressed by severe hypoxia in humans. *J. Appl. Physiol.* **109**(1): 219–229. doi:10.1152/jappphysiol.00138.2010.
- Warren, G.L., Cureton, K.J., Middendorf, W.F., Ray, C.A., and Warren, J.A. 1991. Red blood cell pulmonary capillary transit time during exercise in athletes. *Med Sci Sports Exerc* **23**(12): 1353–1361.
- Waypa, G.B., and Schumacker, P.T. 2002. O₂ sensing in hypoxic pulmonary vasoconstriction: the mitochondrial door re-opens. *Respir Physiol Neurobiol* **132**(1): 81–91.
- Wehrlin, J.P., and Hallén, J. 2006. Linear decrease in .VO₂max and performance with increasing altitude in endurance athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.* **96**(4): 404–412. doi:10.1007/s00421-005-0081-9.
- Wehrlin, J.P., Marti, B., and Hallén, J. 2016. Hemoglobin Mass and Aerobic Performance at Moderate Altitude in Elite Athletes. *Adv. Exp. Med. Biol.* **903**: 357–374. doi:10.1007/978-1-4899-7678-9_24.
- Welsh, C.H., Wagner, P.D., Reeves, J.T., Lynch, D., Cink, T.M., Armstrong, J., Malconian, M.K., Rock, P.B., and Houston, C.S. 1993. Operation Everest. II: Spirometric and radiographic changes in acclimatized humans at simulated high altitudes. *Am. Rev. Respir. Dis.* **147**(5): 1239–1244. doi:10.1164/ajrccm/147.5.1239.
- West, J.B. 1988. Rate of ventilatory acclimatization to extreme altitude. *Respir Physiol* **74**(3): 323–333. doi:10.1016/0034-5687(88)90040-0.
- West, J.B. 2000. Invited review: pulmonary capillary stress failure. *J. Appl. Physiol.* **89**(6): 2483–2489;discussion 2497. doi:10.1152/jappl.2000.89.6.2483.
- West, J.B., and Mathieu-Costello, O. 1994. Stress failure of pulmonary capillaries as a mechanism for exercise induced pulmonary haemorrhage in the horse. *Equine Vet. J.* **26**(6): 441–447. doi:10.1111/j.2042-3306.1994.tb04047.x.
- West, J.B., and Mathieu-Costello, O. 1995. Stress failure of pulmonary capillaries as a limiting factor for maximal exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **70**(2): 99–108.
- West, J.B., Tsukimoto, K., Mathieu-Costello, O., and Prediletto, R. 1991. Stress failure in pulmonary capillaries. *J. Appl. Physiol.* **70**(4): 1731–1742.
- Wetter, T.J., St Croix, C.M., Pegelow, D.F., Sonetti, D.A., and Dempsey, J.A. 2001. Effects of exhaustive endurance exercise on pulmonary gas exchange and airway function in women. *J. Appl. Physiol.* **91**(2): 847–858. doi:10.1152/jappl.2001.91.2.847.
- White, M.V. 1990. The role of histamine in allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* **86**(4 Pt 2): 599–605. doi:10.1016/s0091-6749(05)80223-4.
- Williams, J.H., Powers, S.K., and Stuart, M.K. 1986. Hemoglobin desaturation in highly trained athletes during heavy exercise. *Med Sci Sports Exerc* **18**(2): 168–173.
- Willie, C.K., Macleod, D.B., Shaw, A.D., Smith, K.J., Tzeng, Y.C., Eves, N.D., Ikeda, K., Graham, J., Lewis, N.C., Day, T.A., and Ainslie, P.N. 2012. Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol* **590**(Pt 14): 3261–3275. doi:10.1113/jphysiol.2012.228551.
- Wilson, J.R., Mancini, D.M., McCully, K., Ferraro, N., Lanoce, V., and Chance, B. 1989. Noninvasive detection of skeletal muscle underperfusion with near-infrared spectroscopy in patients with heart failure. *Circulation* **80**(6): 1668–1674.
- Winkler, L., Lhuissier, F.J., and Richalet, J.-P. 2017. Systemic blood pressure at exercise in hypoxia in hypertensive and normotensive patients. *J. Hypertens.* **35**(12): 2402–2410. doi:10.1097/HJH.0000000000001479.
- Witko-Sarsat, V., Gausson, V., and Descamps-Latscha, B. 2003. Are advanced oxidation protein products potential uremic toxins? *Kidney Int. Suppl.* (84): S11-14. doi:10.1046/j.1523-1755.63.s84.47.x.
- Wolfel, E.E., Selland, M.A., Cymerman, A., Brooks, G.A., Butterfield, G.E., Mazzeo, R.S., Grover, R.F., and Reeves, J.T. 1998. O₂ extraction maintains O₂ uptake during submaximal exercise with beta-adrenergic blockade at 4,300 m. *J. Appl. Physiol.* **85**(3): 1092–1102. doi:10.1152/jappl.1998.85.3.1092.
- Wolin Michael S., Alruwaili Norah, and Kandhi Sharath. 2019. Studies on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction Detect a Novel Role for the Mitochondrial Complex I Subunit Ndufs2 in Controlling Peroxide Generation for Oxygen-Sensing. *Circulation Research* **124**(12): 1683–1685. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315137.
- Woods, T.D., Harmann, L., Purath, T., Ramamurthy, S., Subramanian, S., Jackson, S., and Tarima, S. 2010. Small- and moderate-size right-to-left shunts identified by saline contrast echocardiography are normal and unrelated to migraine headache. *Chest* **138**(2): 264–269. doi:10.1378/chest.09-2797.
- Woorons, X., Mollard, P., Lamberto, C., Letournel, M., and Richalet, J.-P. 2005. Effect of Acute Hypoxia on Maximal Exercise in Trained and Sedentary Women: *Medicine & Science in Sports & Exercise* **37**(1): 147–154. doi:10.1249/01.MSS.0000150020.25153.34.

- Wray, S., Cope, M., Delpy, D.T., Wyatt, J.S., and Reynolds, E.O. 1988. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochim. Biophys. Acta* **933**(1): 184–192. doi:10.1016/0005-2728(88)90069-2.
- Yalcin, O., Bor-Kucukatay, M., Senturk, U.K., and Baskurt, O.K. 2000. Effects of swimming exercise on red blood cell rheology in trained and untrained rats. *J. Appl. Physiol.* **88**(6): 2074–2080. doi:10.1152/jappl.2000.88.6.2074.
- Yamanashi, H., Koyamatsu, J., Nobuyoshi, M., Murase, K., and Maeda, T. 2015. Exercise-Induced Pulmonary Edema in a Triathlon. *Case Rep Med* **2015**: 968152. doi:10.1155/2015/968152.
- Yamaya, Y., Bogaard, H.J., Wagner, P.D., Niizeki, K., and Hopkins, S.R. 2002. Validity of pulse oximetry during maximal exercise in normoxia, hypoxia, and hyperoxia. *J. Appl. Physiol.* **92**(1): 162–168. doi:10.1152/japplphysiol.00409.2001.
- Yelmen, N., Ozdemir, S., Guner, I., Toplan, S., Sahin, G., Yaman, O.M., and Sipahi, S. 2011. The effects of chronic long-term intermittent hypobaric hypoxia on blood rheology parameters. *Gen. Physiol. Biophys.* **30**(4): 389–395. doi:10.4149/gpb_2011_04_389.
- Yock, P.G., and Popp, R.L. 1984. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* **70**(4): 657–662. doi:10.1161/01.cir.70.4.657.
- Yuan, G., Adhikary, G., McCormick, A.A., Holcroft, J.J., Kumar, G.K., and Prabhakar, N.R. 2004. Role of oxidative stress in intermittent hypoxia-induced immediate early gene activation in rat PC12 cells. *J. Physiol. (Lond.)* **557**(Pt 3): 773–783. doi:10.1113/jphysiol.2003.058503.
- Zavorsky, G.S. 2000. Evidence and Possible Mechanisms of Altered Maximum Heart Rate With Endurance Training and Tapering. *Sports Med* **29**(1): 13–26. doi:10.2165/00007256-200029010-00002.
- Zavorsky, G.S. 2007. Evidence of pulmonary oedema triggered by exercise in healthy humans and detected with various imaging techniques. *Acta Physiol (Oxf)* **189**(4): 305–317. doi:10.1111/j.1748-1716.2006.01660.x.
- Zavorsky, G.S., Milne, E.N.C., Lavorini, F., Rienzi, J.P., Cutrufello, P.T., Kumar, S.S., and Pistolesi, M. 2014a. Small changes in lung function in runners with marathon-induced interstitial lung edema. *Physiol Rep* **2**(6). doi:10.14814/phy2.12056.
- Zavorsky, G.S., Milne, E.N.C., Lavorini, F., Rienzi, J.P., Lavin, K.M., Straub, A.M., and Pistolesi, M. 2014b. Interstitial lung edema triggered by marathon running. *Respir Physiol Neurobiol* **190**: 137–141. doi:10.1016/j.resp.2013.10.007.
- Zavorsky, G.S., Walley, K.R., Hunte, G.S., McKenzie, D.C., Sexsmith, G.P., and Russell, J.A. 2002. Acute hypervolemia lengthens red cell pulmonary transit time during exercise in endurance athletes. *Respiratory Physiology & Neurobiology* **131**(3): 255–268. doi:10.1016/S1569-9048(02)00028-9.
- Zhang, M., Li, X.M., Feng, J., Xu, G.J., Liu, X.B., Jiang, H., Niu, C.Y., and Zhao, Z.G. 2012. [Changes of blood viscosity and erythrocyte rheology in acute hypoxic hypoxia mice]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* **28**(5): 454–457.
- Zuo, L., Hallman, A.H., Yousif, M.K., and Chien, M.T. 2012. Oxidative stress, respiratory muscle dysfunction, and potential therapeutics in chronic obstructive pulmonary disease. *Frontiers in biology*. Available from <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201600027909> [accessed 3 June 2019].

PARTIE V : Valorisation

1) Publications

Articles publiés

09/2019 Raberin A, Mucci P, Lopez Ayerbe J, Meric H, Durand F. Muscle and cerebral oxygenation during exercise in athletes with exercise-induced hypoxemia: a comparison between sea level and acute moderate hypoxia. ***European Journal of Sport Science (IF : 2.89)***.

08/2019 Raberin A, Nader E, Lopez Ayerbe J, Mucci P, Connes P*, Durand F*. Evolution of blood rheology and its relationship to pulmonary hemodynamic during the first days of exposure to moderate altitude. ***Clinical Hemorheology and Microcirculation (IF : 1.64)***.

Articles soumis

08/2019 Raberin A, Mucci P, Lopez Ayerbe J, Nader E, Meric H, Durand F. Physiological responses during the first days of altitude acclimatization in athletes exhibiting exercise induced hypoxemia. ***Hight Altitude Medicine & Biology***.

10/2019 Raberin A, Nader E, Lopez Ayerbe J, Alfonsi G, Mucci P, Rytz CL, Pialoux V*, Durand F*. Prooxydant/Antioxydant balance during prolonged exposure to moderate altitude in athletes exhibiting exercise induced hypoxemia at sea level. ***Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism***.

Article en rédaction

2019 Raberin A, Nader E, Lopez Ayerbe J, Mucci P, Pialoux V, Connes P*, Durand F*. Interaction between blood rheology and pulmonary hemodynamic in athletes with exercise induced hypoxemia

in normoxia and during prolonged exposure to moderate altitude. *Scandinavian journal of Medicine & Science in Sports*.

Abstract de conférence

07/2019 Raberin A, Mucci P, Lopez Ayerbe J, Meric H, Durand F. Exercise-induced hypoxemia exhibited by athletes at sea level leads to specific adaptations in muscle and cerebral oxygenation during exercise in normoxic and hypoxic conditions. *European College of Sport Science*.

06/2019 Raberin A, Mucci P, Lopez Ayerbe J, Meric H, Durand F. Exercise-induced hypoxemia exhibited by athletes at sea level leads to specific adaptations in muscle and cerebral oxygenation during exercise in normoxic and hypoxic conditions. *Acta physiologica*.

Articles ne faisant pas partie du cadre de cette thèse

12/2017 Fruchart E, Raberin A, Durand F. Effect of Hypoxia on Information Integration Capacities. *Universitas Psychologica*.

09/2019 Raberin A, Connes P, Barthélémy JC, Robert P, Celle S, Hupin D, Faes C, Rytz C, Roche F, Pialoux V. Effects of gender and physical activity level on cardiovascular risk factors and biomarkers of oxidative stress in the elderly. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. *En soumission*.

2) Communications

Communications orales

Raberin A, Mucci P, Lopez Ayerbe J, Meric H, Durand F. Exercise-induced hypoxemia exhibited by athletes at sea level leads to specific adaptations in muscle and cerebral oxygenation during exercise in normoxic and hypoxic conditions. *24th Annual Congress of the European College of*



Sport Science. Prague 3-6 Juillet 2019.

Raberin A, Mucci P, Lopez Ayerbe J, Meric H, Durand F. Exercise-induced hypoxemia exhibited by athletes at sea level leads to specific adaptations in muscle and cerebral oxygenation during exercise in normoxic and hypoxic conditions. **3^{ème} Congrès de Physiologie et de Biologie Intégrative.** Montpellier 12-14 Juin 2019.



Raberin A, Durand F. Hypoxémie induite à l'exercice (HIE) et adaptations à l'exercice d'athlètes entraînés en endurance lors de l'acclimatation en altitude modérée : approche globale, systémique et cellulaire. **7^{ème} édition du Congrès des Doctorants d'Occitanie.** 9-10 Novembre 2018.



Communications affichées

Durand F, Raberin A, Mucci P, Lopez Ayerbe J. Exercise-induced hypoxemia leads to specific adaptations in cardiovascular system during acclimatization to moderate hypoxia. **24th Annual Congress of the European College of Sport Science.** Prague 3-6 Juillet 2019.



Durand F, Raberin A, Nader E, Lopez Ayerbe J, Connes P. Blood rheology and hemodynamic change with the duration of moderate altitude exposure in athletes. **3^{ème} Congrès de Physiologie et de Biologie Intégrative.** Montpellier 12-14 Juin 2019.

