



**HAL**  
open science

# Le conditionnement hypoxique, nouvelle stratégie thérapeutique dans les maladies chroniques

Abdallah Ghaith

► **To cite this version:**

Abdallah Ghaith. Le conditionnement hypoxique, nouvelle stratégie thérapeutique dans les maladies chroniques. Physiologie [q-bio.TO]. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2022. Français. NNT : 2022GRALS045 . tel-04095211

**HAL Id: tel-04095211**

**<https://theses.hal.science/tel-04095211>**

Submitted on 11 May 2023

**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 DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES**

École doctorale : ISCE - Ingénierie pour la Santé la Cognition et l'Environnement

Spécialité : MCA - Mouvement et Comportement pour la santé et l'Autonomie

Unité de recherche : Hypoxie et Physiopathologie

## **Le conditionnement hypoxique, nouvelle stratégie thérapeutique dans les maladies chroniques**

### **Hypoxic conditioning, new therapeutic strategy in chronic diseases**

Présentée par :

**Abdallah GHAITH**

Direction de thèse :

**Samuel VERGES**

DIRECTEUR DE RECHERCHE, Université Grenoble Alpes

Directeur de thèse

Rapporteurs :

**GAËLLE DELEY**

Maître de conférences HDR, UNIVERSITE DE BOURGOGNE

**MATHIEU GRUET**

Professeur des Universités, UNIVERSITE DE TOULON

Thèse soutenue publiquement le **14 décembre 2022**, devant le jury composé de :

**SAMUEL VERGES**

Directeur de recherche, INSERM DELEGATION AUVERGNE-RHONE-ALPES

Directeur de thèse

**STEPHANE DUFOUR**

Maître de conférences HDR, UNIVERSITE STRASBOURG

Examinateur

**GAËLLE DELEY**

Maître de conférences HDR, UNIVERSITE DE BOURGOGNE

Rapporteuse

**MATHIEU GRUET**

Professeur des Universités, UNIVERSITE DE TOULON

Rapporteur

**HERVE DUBOCHAUD**

Professeur des Universités, UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Président

Invités :

**STEPHANE DOUTRELEAU**

Maître de conférences - Praticien hosp., UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

**PATRICE FLORE**

Maitre de conférences HDR, UUNIVERSITE GRENOBLE ALPES





**Université Grenoble-Alpes**  
Ecole Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement  
UFR APS, Grenoble



**CHU Grenoble, Hôpital Sud**  
Unité Médicale Sports & Pathologies  
Grenoble



**Laboratoire Hypoxie Physiopathologie**  
Grenoble

## RÉSUMÉ

Le terme hypoxie désigne une situation où la disponibilité en O<sub>2</sub> est réduite. Elle peut être rencontrée dans différentes situations pathologiques comme dans les maladies respiratoires ou cardiaques. L'organisme dans son ensemble (hypoxie systémique) ou une partie du corps seulement (hypoxie tissulaire) peuvent être privés de l'approvisionnement nécessaire en O<sub>2</sub>. Un tel déséquilibre peut être présent lorsque les poumons ne sont pas capables d'oxygéner suffisamment le sang, par exemple dans le cas de pathologies respiratoires comme les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) ou le syndrome d'apnées du sommeil (SAOS). L'hypoxie peut être continue (à un niveau constant pendant une période donnée), intermittente (succession de phases hypoxiques et de ré-oxygénations), chronique (présente au cours d'une période prolongée), normobarique (en conditions de pression ambiante similaire au niveau de la mer), hypobarique (associée à une réduction de la pression ambiante, comme en altitude). Un organisme exposé à des conditions hypoxiques peut s'adapter, par exemple en augmentant la ventilation, la fréquence cardiaque et le débit sanguin, ou encore par une production accrue d'hémoglobine pour optimiser la capacité de transport de l'O<sub>2</sub> par le sang. Certains athlètes utilisent l'exposition à l'hypoxie comme méthode d'amélioration de leurs performances physiques. Plus récemment, des études pilotes chez le malade chronique indiquent que l'exposition à l'hypoxie modérée au repos ou à l'effort serait susceptible d'induire des gains significatifs en termes de santé cardiovasculaire et de statut métabolique.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux effets cérébrovasculaires de l'exposition hypoxique normobarique chez le sujet sain âgé, aux effets cardiorespiratoires et métaboliques chez le sujet obèse ou en surpoids ainsi qu'aux effets cardiovasculaires chez le patient présentant une insuffisance cardiaque. Nous avons tout d'abord par un travail de méta-analyse chercher à préciser les effets de différents protocoles d'exposition hypoxique intermittente sur

la capacité maximale aérobie du sujet sain. Nous avons ensuite, étudié les effets vasculaires d'une exposition hypoxique au repos chez des sujets sains âgés. Ensuite, nous avons étudiés les effets cardiorespiratoires, vasculaires et métaboliques de l'entraînement à l'exercice intermittent intense en hypoxie chez des sujets en surpoids ou obèses. Enfin, pour terminer, une dernière étude a consisté à vérifier la tolérance et à caractériser les réponses cardiorespiratoires et vasculaires à un programme d'exposition hypoxique au repos et combiné à un réentraînement à l'effort chez l'insuffisant cardiaque.

Les résultats obtenus au cours de cette thèse montrent la faisabilité de plusieurs stratégies de conditionnement hypoxique chez le patient et/ou la personne âgée. Le conditionnement hypoxique à l'effort montre également certains intérêts quant à l'améliorations des capacités aérobies. Ces protocoles de conditionnement doivent être affinés en vue d'optimiser leur efficacité en termes de perte de poids et d'amélioration des risques cérébrovasculaire, cardiovasculaire et métabolique dans des populations âgées ou présentant diverses pathologies chroniques.

**Mots-clés** : Hypoxie, conditionnement hypoxique, hypoxie intermittente, activité physique, vieillissement, obésité, fonction cardiovasculaire, statut métabolique, oxygénation tissulaire.

## **ABSTRACT**

The term hypoxia refers to a situation where oxygen availability is reduced. It can be encountered in different pathological situations such as respiratory or cardiac diseases. The organism as a whole (systemic hypoxia) or only part of the body (tissue hypoxia) may be deprived of the necessary supply of oxygen. Such an imbalance may be present when the lungs are not able to oxygenate the blood sufficiently, for example in the case of pathologies such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or the sleep apnea syndrome (OSA). Hypoxia can be either continuous (at a constant level during a given period), intermittent (succession of hypoxic phases and re-oxygenations), chronic (present over a prolonged period), normobaric (in conditions of ambient pressure similar to sea level) or hypobaric (associated with a reduction in ambient pressure, as at altitude). An organism exposed to hypoxic conditions can adapt by increasing ventilation, heart rate and blood flow or by an increased hemoglobin production to optimize the oxygen transport capacity of the blood. Some athletes use as a method for improving their physical performance. More recently, pilot studies indicate that exposure to moderate hypoxia at rest or during exertion could induce significant gains in cardiovascular health and metabolic status.

In this work, we were interested in the cerebrovascular effects of normobaric hypoxic exposure in the healthy elderly subjects, the cardiorespiratory and metabolic effects in the obese or overweight subjects, and the cardiovascular effects in patients with heart failure. First, by doing a meta-analysis, we tried to look for the effects of different protocols of intermittent hypoxic exposure on maximum aerobic capacity in healthy subjects. We then investigated the vascular effects of hypoxic exposure at rest in healthy elderly subjects. Next, we studied the cardiorespiratory, vascular and metabolic effects of intense intermittent exercise training in hypoxia, in overweight or obese subjects. Finally, we performed a study aiming at verifying the

tolerance and characterizing the cardiorespiratory and vascular responses to a hypoxic exposure program at rest combined with exercise training in heart failure patients.

The results obtained during this thesis show the feasibility of several hypoxic conditioning strategies in the patient and/or older individuals. Active hypoxic conditioning showed some benefits to improve the aerobic fitness level. These conditioning protocols need to be refined to optimize their effectiveness in terms of weight loss and improved cerebrovascular, cardiovascular and metabolic risks in elderly populations and in patients with chronic diseases.

Keywords: Hypoxia, hypoxic conditioning, intermittent hypoxia, physical activity, aging, obesity, cardiovascular function, metabolic status, tissue oxygenation.

## Remerciements...

Avant de commencer de remercier les nombreuses personnes que grâce à elles j'ai pu mener cette thèse à son terme. Je dois commencer à remercier mon dieu qui a été avec moi dès le début lors de mon arrivée en France, et c'est à lui que je devais prier et dire :

« Seigneur ! Il suffit à ma fierté que Vous soyez mon 'Dieu' et à ma gloire que je vous sois soumis. Vous êtes tel que je le veux : Faites de moi celui que vous voulez... ».

Je tiens à remercier en tout premier lieu mon directeur de thèse *Samuel Vergès* sans qui ce travail n'aurait pu aboutir. Je suis ravie d'avoir travaillé sous ta direction, car outre ton expérience scientifique et tes qualités pédagogiques exceptionnelles, tu as toujours été là pour me soutenir et me conseiller. Je te remercie encore pour m'avoir pris dans l'équipe de recherche de HP2, pour ta confiance en moi dans plusieurs responsabilités dont j'espère avoir été à la hauteur, pour ton intérêt, ta grande disponibilité et tes nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.

Ce travail n'aurait pas été possible sans le soutien de *Patrice Flore* « chef », avec son engagement envers mes études, ses conseils, son soutien moral et financier et surtout son effort exceptionnel durant la rédaction qui m'ont permis de continuer et d'élaborer ma thèse. A toi chef je dis un grand merci.

J'adresse mes sincères remerciements à *Gaëlle Deley* et *Mathieu Gruet* de me faire l'honneur d'être rapporteurs de mon travail. Je remercie également *Stéphane Dufour* et *Hervé Dubouchaud* de participer à mon jury de thèse.

Je remercie *Jean-Louis Pepin* pour m'avoir accueillie au sein du laboratoire HP2.

Je voudrais remercier *Stéphane Doutréleau* pour son accueil amical et chaleureux au sein de l'Unité Sports & Pathologies, pour sa disponibilité, sa patience son aide et son amitié. Je suis ravie d'avoir été dans ton équipe de recherche encore.

Par ailleurs, je souhaite souligner les conditions de travail très confortables qui m'ont été offertes par le laboratoire HP2.

Je tiens à remercier également les médecins de l'Unité Sports & Pathologies: Anne-Catherine Bernard, Bernard Wuyam, Sébastien Baillieul et Michel Guinot, pour leur disponibilité envers nos protocoles de recherche.

Je remercie aussi *Julien Brugniaux, Monique Mendelson* et *Véronique Bricout* et pour leur gentillesse, leur amitié et leurs conseils.

Sans oublier de remercier toute l'équipe technique de l'Unité Sports & Pathologies (Cécile, Caro, Maud, Amina et Thierry) et les secrétaires (Monique et la Mokhtavi) pour leur aide, leur gentillesse, leur patience et leur bonne humeur.

Par ailleurs, je tiens également à adresser mes sincères remerciements à mes collègues au laboratoire HP2 particulièrement Sammy, Anna, Sarah, Lisa, Dario, Michael, Hugo et Mathieu pour leurs aides précieuses dans l'avancement des études.

Enfin, à ma très chère épouse Sukaina. Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement à toi. Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager. Tu me voulais toujours le meilleur. Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité. Tu as partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, aux moments les plus difficiles de ma vie, tu étais toujours à mes côtés. Je te remercie de ne m'avoir jamais déçu. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect. Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins. Puisse le bon dieu nous procure santé et longue vie.

Sans oublier personne, merci à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.



---

*« C'est ce que nous pensons déjà connaître qui nous empêche  
souvent d'apprendre »*

---

CLAUDE BERNARD

# Table des matières

I- INTRODUCTION GÉNÉRALE .....	17
II- REVUE DE LITTERATURE .....	22
1.1. Définition .....	23
1.2. Réponses physiologiques à l'hypoxie aiguë et chronique d'altitude .....	25
1.3. Physiopathologie de l'hypoxie prolongée .....	31
1.4. Physiopathologie de l'hypoxie intermittente .....	32
1.5. Hypoxie intermittente : de l'entraînement au conditionnement .....	35
2. Conditionnement hypoxique .....	38
2.1. Principe .....	38
2.2. Mécanismes .....	41
2.3. Effets du conditionnement hypoxique chez l'animal et le sujet sain .....	45
2.4. Effets du conditionnement hypoxique chez le patient .....	50
3. Vieillesse .....	61
3.1. Définition .....	61
3.2. Epidémiologie .....	61
3.3. Mécanismes et conséquences du vieillissement .....	62
3.4. Stratégies pour ralentir les effets du vieillissement .....	72
3.4.2. Conditionnement hypoxique dans le vieillissement .....	74
4. Obésité .....	77
4.1. Définition .....	77
4.2. Epidémiologie .....	78
4.3. Mécanismes et conséquences de l'obésité .....	79
4.4. Stratégies de prise en charge dans l'obésité .....	87
4.4.3. Conditionnement hypoxique dans l'obésité .....	93
5. Insuffisance cardiaque .....	97
5.1. Définition .....	97
5.2. Epidémiologie .....	98
5.3. Causes et conséquences de l'insuffisance cardiaque .....	99
5.4. Stratégie de prise en charge de l'insuffisance cardiaque .....	109
5.4.2. Conditionnement hypoxique dans l'insuffisance cardiaque .....	112
III- CONTRIBUTION PERSONNELLE .....	114

Objectifs scientifiques .....	115
1. Méthodologie générale .....	118
1.1. Variables vasculaires.....	118
1.2. Mesure par spectroscopie proche infrarouge (NIRS) .....	123
1.3. Mesures anthropométriques .....	125
1.4. Variables cardio-métaboliques.....	126
1.5. Exposition à l'hypoxie normobarique.....	134
1.6. Modalités d'exercice .....	135
2. Résultats.....	139
IV- DISCUSSION GÉNÉRALE ET .....	256
PERSPECTIVES.....	256
V- CONCLUSION GÉNÉRALE.....	274
VI- BIBLIOGRAPHIE.....	275

## **Publications sur les travaux de thèse**

**Ghaith A**, Chacaroun S, Borowik A, Chatel L, Doutreleau S, Wuyam B, Tamisier R, Pépin JL, Flore P, Verges S. Hypoxic high-intensity interval training in individuals with overweight and obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2022 Nov 1;323(5):R700-R709. doi: 10.1152/ajpregu.00049.2022. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36121143.

Kohlbrener D\*, **Ghaith A**\*, Khouri C, Doutreleau S, Verges S. The effects of intermittent hypoxic training strategies on maximal oxygen uptake: a meta-analysis with meta-regression. (*en cours de soumission*)

## **Autres publications durant la thèse**

Koenig A, Petitdidier N, Grateau H, Characoun S, **Ghaith A**, Verges S, Doutreleau S, Gharbi S, Gerbelot R, Gioux S, Dinten JM. Contact, high-resolution spatial diffuse reflectance imaging system for skin condition diagnosis: a first-in-human clinical trial. *J Biomed Opt*. 2021 Jan;26(1):012706. doi: 10.1117/1.JBO.26.1.012706. PMID: 33515218; PMCID: PMC7846121.

Kohlbrener D, Marillier M, Randy H, **Ghaith A**, Furian M, Vergès S. Characterisation of acute hypoxic response using breath variability parameters: a pilot study. (*en cours de soumission*)

## Liste des figures

**Figure 1 :** Représentation schématique du continuum allant de la normoxie à l'hypoxie sévère, y compris l'exposition hypoxique conduisant au conditionnement hypoxique (6).

**Figure 2.** Changement de la fréquence cardiaque maximale avec l'altitude (29).

**Figure 3.** Variations de différents paramètres physiologiques pendant la phase d'acclimatation à une altitude de 5000 m. VE= débit ventilatoire ; CBF = débit sanguin cérébral ; HCT = hématoците ; HVR = réponse ventilatoire à l'hypoxie (*hypoxic ventilatory response*) ; HVD = décroissance ventilatoire à l'hypoxie (*Hypoxic ventilatory depression*). Les chiffres en haut sous les lignes grises (+0,05) correspondent aux variations du pH du LCR (24).

**Figure 4.** Rôle du facteur de transcription hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) dans des conditions normoxiques et hypoxiques (216).

**Figure 5.** Régulation, couplage et découplage eNOS. (224)

**Figure 6.** Changements structurels de la vascularisation âgée (435).

**Figure 7.** Le déclin de la fonction cognitive chez la personne âgée (256).

**Figure 8.** Évolution de la prévalence (ajustée pour l'âge) de l'obésité dans le monde de 1975 à 2016 (par ordre descendant en 2016) (285).

**Figure 9.** Conséquences neurologiques de l'obésité (293).

**Figure 10.** Méthodologie pour la mesure de la réactivité cérébrovasculaire. (A) Positionnement de la sonde Doppler transcrânial. (B) Logiciel d'acquisition et données enregistrées lors du test.

**Figure 11.** Méthodologie de la vasodilatation médiée par le flux. (A) Positionnement du brassard de compression et de la sonde ultrason haute résolution. (B) Logiciel d'acquisition de

l'image ultrason. En haut, représentation de l'artère brachiale, en bas, représentation Doppler de la vitesse sanguine. (C) Résultats obtenus après analyse par le logiciel de détection automatique des parois lors d'un test de vasodilatation NO-indépendant (GTN).

**Figure 12.** Réalisation de la mesure du tonus artériel périphérique par pléthysmographie (PAT).

**Figure 13.** Valeurs normales de VOP en fonction de l'âge (499).

**Figure 14.** Dispositif expérimental de la NIRS. Positionnement des optodes.

**Figure 15.** Mesures faites par l'échocardiographie

**Figure 16.** Dispositif expérimental de l'épreuve d'effort maximale.

## Abréviations

**AP** Activité physique

**BPCO** Broncho-pneumopathie chronique obstructive

**CO<sub>2</sub>** Dioxyde de carbone

**CH** Conditionnement hypoxique

**CRF** Capacité cardiorespiratoire

**EPO** Erythropoïétine

**ERO** Espèces réactives de l'oxygène

**FC** Fréquence cardiaque

**FC<sub>max</sub>** Fréquence cardiaque maximale

**FE** Fraction d'éjection

**FiO<sub>2</sub>** Fraction inspirée d'oxygène

**HC** Hypoxie continue

**HDL** Lipoprotéines de haute densité

**HH** Hypoxie hypobarique

**HI** Hypoxie intermittente

**HIF-1** Facteur de transcription inductible par l'hypoxie

**HIIT** High intensity interval training/ Entraînement à interval de haute intensité.

**HN** Hypoxie normobarique

**IC** Insuffisance cardiaque

**IM** Infarctus du myocarde

**IMC** Indice de masse corporelle

**IR** Insulino-résistance

**MAM** Mal aigu des montagnes

**MICT** Entraînement continu d'intensité modérée

**NIRS** Spectroscopie Proche InfraRouge

**NO** Monoxyde d'azote

**O<sub>2</sub>** Oxygène

**OMS** Organisation mondiale de la sante

**PA** Pression artérielle

**Pb** Pression barométrique

**PetCO<sub>2</sub>** Pression partielle de fin d'expiration en dioxyde de carbone

**PiO<sub>2</sub>** Pression inspirée en oxygène

**PMA** Puissance Maximale aérobie

**QC** Débit cardiaque

**SaO<sub>2</sub>** Saturation artérielle en oxygène

**SpO<sub>2</sub>** Saturation pulsée en oxygène

**TA** Tissu adipeux

**TNF- $\alpha$**  Facteur de nécrose tumorale

**VE** Débit ventilatoire

**VES** Volume d'éjection systolique

**VEGF** Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

**VO<sub>2max</sub>** Consommation maximale d'oxygène

**VOP** Vitesse de l'onde de pouls

## **I- INTRODUCTION GÉNÉRALE**



L'hypoxie est une composante physiopathologique centrale de nombreuses pathologies respiratoires ou expositions environnementales. L'exposition hypoxique peut être continue (insuffisance respiratoire chronique, séjour prolongé ou résidence en haute altitude), entraînant des conséquences le plus souvent systémiques et délétères en cas de pathologies ou hautes altitudes (1). Le terme « hypoxie intermittente » (HI) dans la littérature médicale réfère souvent à des processus pathologiques tels que dans le syndrome d'apnée obstructive du sommeil considéré comme une maladie systémique avec une HI entraînant des conséquences délétères dans tout l'organisme. Malgré ces conséquences délétères de l'HI ou continue sévère, de nombreux travaux proposent l'utilisation de l'hypoxie comme un moyen d'améliorer les performances des athlètes ou comme une stratégie thérapeutique potentielle dans un nombre croissant de pathologies (2). Les effets néfastes et bénéfiques radicalement différents de l'HI semblent dépendre du nombre d'épisodes hypoxiques, de la sévérité, de la fréquence et de la durée totale d'exposition à l'hypoxie, qui peuvent mobiliser les mécanismes adaptatifs du corps en réponse à une hypoxie modérée, ou inversement provoquer des processus pathologiques en cas d'hypoxie sévère et prolongée (3).

D'un point de vue physiologique, l'hypoxie est définie par une pression partielle inspirée en dioxygène ( $PiO_2$ ) inférieure à 150 mmHg (4). L'hypoxie peut ainsi être la résultante d'une réduction de pression barométrique (hypoxie hypobarique ou HH) et/ou d'une moindre fraction inspirée en dioxygène (hypoxie normobarique ou HN). Il en résulte au niveau tissulaire un apport réduit en dioxygène par rapport aux besoins homéostatiques. Les mêmes récepteurs et voies de signalisation sont engagés dans la réponse aux différents stimuli hypoxiques, qu'ils soient induits par un séjour en altitude ou par une pathologie (5). La dose déterminera les effets pour un individu donné, rendant la réponse au stimulus hypoxique extrêmement variable. Dans ce cadre, l'HI modérée, contrôlée, pourrait être envisagée comme une thérapeutique non-

pharmacologique innovante et au fort potentiel (6). Son application en santé est décrite sous le terme de conditionnement hypoxique.

Le conditionnement est défini comme la procédure par laquelle un stimulus est appliqué à l'organisme à proximité, mais en dessous de la dose à laquelle ce stimulus devient délétère. Peu de temps après cette procédure de conditionnement ou après un certain délai, les tissus et les organes peuvent développer une résistance ou une tolérance aux stimuli nocifs identiques ou similaires, empêchant ou réduisant ainsi les dommages qu'ils peuvent induire.

Un certain nombre d'études animales ont décrit par le passé les effets protecteurs d'un préconditionnement hypoxique vis à vis de stimuli délétères tels que l'ischémie (6). Ces effets protecteurs dépendent du modèle et de la sévérité de l'exposition hypoxique. Cependant, ces études expérimentales de préconditionnement rapportent essentiellement des effets aigus (e.g. une seule séance d'exposition hypoxique) induisant une protection sur une période limitée. Des nouvelles perspectives sont ouvertes sur la santé à plus long terme par l'étude d'exposition prolongée et répétée. Une recherche en physiopathologie humaine dans ce domaine pour traiter la morbidité cardio-métabolique notamment, est en plein essor depuis une quinzaine d'années. Les effets décrits sont souvent contrastés et obtenus avec une multitude de protocoles allant d'une exposition hypoxique continue, à une exposition intermittente, combinée ou non à l'exercice musculaire (6). De plus, la fréquence, la durée et la sévérité de l'exposition hypoxique sont extrêmement variables. Ces effets du conditionnement hypoxique (CH) décrits essentiellement chez l'animal, nous ont amené dans le cadre de cette thèse à explorer plusieurs applications cliniques potentielles chez l'homme. En effet, il est important de poursuivre la recherche des modalités d'exposition hypoxique optimales pour la santé parmi celles qui ont été proposées : exposition au repos continue ou intermittente, exposition hypoxique combinée à l'exercice, que ce soit un exercice continu ou bien un exercice intermittent.

Cette thèse vise donc à étudier les effets de différents modèles de conditionnements hypoxiques pour améliorer la santé cardiovasculaire et métabolique dans différentes populations cibles. Plusieurs expérimentations ont été menées afin d'examiner ces effets :

1. *The effects of intermittent hypoxic training strategies on maximal oxygen uptake: a meta-analysis with meta-regression (étude 1)* - une méta-analyse a d'abord été réalisée incluant toutes les études disponibles d'exposition en HI chez le sujet sain. Cette méta-analyse avait pour but de déterminer les effets de l'exposition hypoxique intermittente à l'aide d'exposition passive la nuit (LHTL), exposition active (LLTH) et exposition passive au repos (PHC) sur la  $VO_{2max}$  chez des sujets sains (athlètes et non-athlètes). De plus, l'objectif était de déterminer quels facteurs (e.g. dose hypoxique, durée, intensité de l'exercice, etc.) étaient associés à l'amplitude du changement de  $VO_{2max}$  dans la méthode dédiée.
2. *Effet du conditionnement hypoxique sur la santé cérébrovasculaire chez la personne âgée : essai contrôlé randomisé en double aveugle (étude 2)* – Il s'agit d'une étude prospective de 8 semaines de conditionnement hypoxique passif au repos chez les sujets sains âgés. L'objectif est d'évaluer le potentiel thérapeutique d'une prise en charge par CH sur la fonction vasculaire cérébrale et systémique dans cette population.
3. *Hypoxic high-intensity interval training in individuals with overweight and obesity (étude 3)*. Il s'agit d'une étude prospective, randomisée et contrôlée, en simple aveugle, visant à tester l'impact d'un programme d'entraînement à l'effort en hypoxie sur ergocycle (modalité d'entraînement intermittent de haute intensité - HIIT) chez le sujet obèse ou en surpoids. L'objectif de cette étude était de comparer dans cette population l'effet de 8 semaines de HIIT effectuées en normoxie ou en hypoxie sur la capacité

cardiorespiratoire, le statut vasculaire et métabolique, la masse et la composition corporelle.

4. *Effet du conditionnement hypoxique associé à l'entraînement à l'effort chez l'insuffisant cardiaque : essai contrôlé randomisé en simple aveugle (étude 4)*. Il s'agit d'une étude prospective de 8 semaines de conditionnement hypoxique actif ou passif chez des patients insuffisant cardiaque. Le but de cette étude est d'objectiver le potentiel thérapeutique d'une telle prise en charge innovante en quantifiant les effets d'une exposition hypoxique au repos ou à l'effort, sur les performances à l'effort et la qualité de vie, dans une population d'insuffisant cardiaque stable par rapport à la prise en charge standard.

## **II- REVUE DE LITTERATURE**

# 1. Hypoxie

## 1.1.Définition

L'hypoxie est définie comme une baisse de la disponibilité en oxygène ( $O_2$ ) d'un milieu par rapport à un autre (7). Elle a également été définie comme une pression partielle inspirée en dioxygène ( $PiO_2$ ) inférieure à 150 mmHg (4).

Deux types d'expositions peuvent ainsi être utilisées pour investiguer les conséquences de l'hypoxie:

- L'hypoxie hypobare (*hypobaric hypoxia* ; (fraction inspirée d'oxygène)  $FiO_2 = 20,9 \%$  ; Pression barométrique ( $Pb$ )  $< 760$  mmHg), liée à la diminution de la  $Pb$  en montant en altitude. Normalement la  $Pb$  est en relation avec la pression inspirée en  $O_2$  ( $PiO_2$ ) et la  $FiO_2$  d'après la formule :  $PiO_2 = FiO_2 \times Pb$ . Dans ce mode d'exposition la  $FiO_2$  reste stable quelle que soit l'altitude.
- L'hypoxie normobare (*normobaric hypoxia* ;  $FiO_2 < 20,9 \%$  ;  $Pb = 760$  mmHg) créée artificiellement en diluant l'air ambiant par de l'azote par exemple. Dans ce mode d'exposition la  $FiO_2$  diminue par contre la  $Pb$  reste stable (4).

Elles induisent toutes les deux une réduction de la  $PiO_2$  ; il en résulte au niveau sanguin un moindre niveau d'oxygénation (hypoxémie) et au niveau tissulaire un apport diminué en  $O_2$  qui peut perturber l'homéostasie.

Selon la durée de l'exposition, l'hypoxie peut être aiguë (quelques secondes à quelques minutes) ou chronique (plusieurs heures à plusieurs jours) (7). L'exposition hypoxique peut être continue (insuffisance respiratoire chronique, séjour prolongé ou résidence en haute altitude), entraînant des conséquences le plus souvent systémiques et délétères (en cas d'hypoxie sévère), ou intermittente. Le terme d'HI s'applique à un large spectre de situations comme les

expéditions en haute montagne (exposition à l'altitude puis retour en plaine) ou certaines pathologies, en particulier les syndromes d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) (1, 6, 8). L'HI peut se caractériser par de courts épisodes successifs d'hypoxie d'intensité variable entrecoupés de périodes (parfois prolongées) de normoxie.

Malgré ses conséquences délétères dans différents contextes pathologiques, de nombreux travaux soutiennent l'utilisation de certaines doses et modalités d'exposition à l'hypoxie comme un moyen d'améliorer les performances des athlètes, ou comme un moyen innovant de prévention ou thérapeutique dans un nombre croissant de pathologies (1, 2, 6).

De ce fait, l'HI pourrait être envisagée en santé sous le terme de CH comme une thérapeutique non-pharmacologique innovante et au fort potentiel (1, 6, 9). Le CH est ainsi défini comme la procédure par laquelle un stimulus est appliqué à l'organisme à proximité, mais en dessous de la dose à laquelle ce stimulus devient délétère (Figure 1).

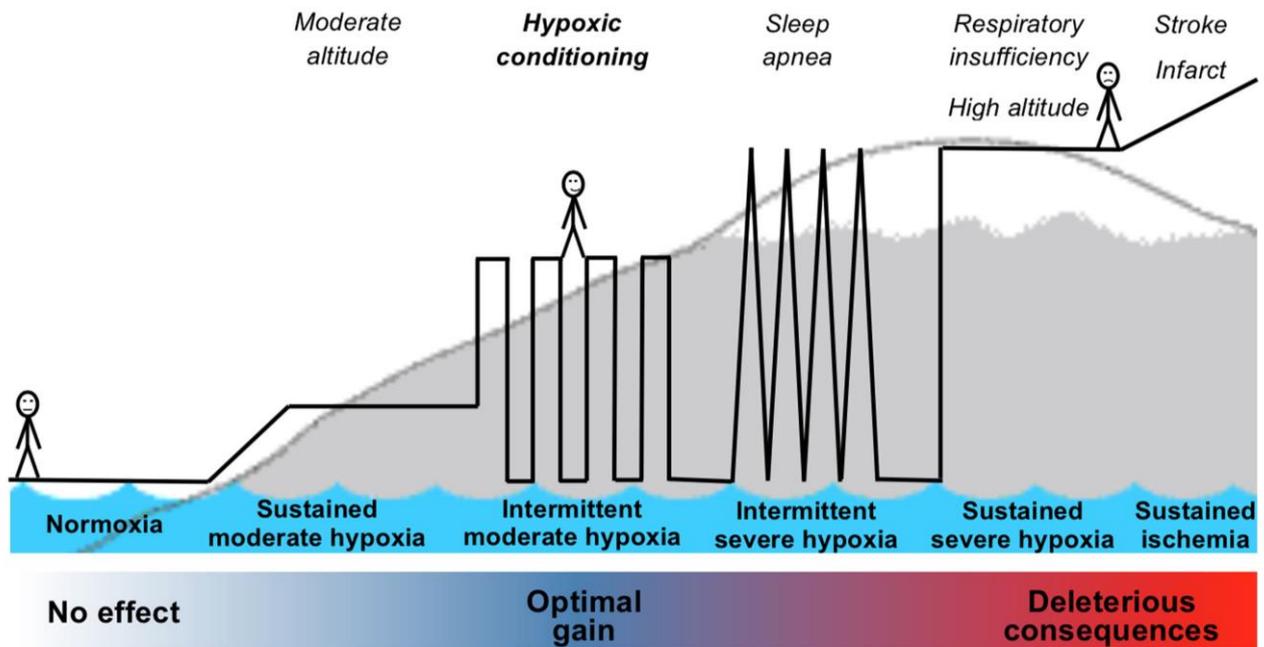


Figure 1 : Représentation schématique du continuum allant de la normoxie à l'hypoxie sévère, y compris l'exposition hypoxique conduisant au conditionnement hypoxique (6).

## **1.2. Réponses physiologiques à l'hypoxie aigue et chronique d'altitude**

Dès les premières secondes d'exposition à un environnement hypoxique, la pression artérielle en oxygène ( $P_{aO_2}$ ) va diminuer du fait de la baisse de  $P_{iO_2}$  dont elle en est directement dépendante. Malgré ces réponses rapides, si la chute de  $P_{iO_2}$  est suffisamment importante, la pression artérielle en oxygène va diminuer (hypoxémie) et être détectée essentiellement par les chémorécepteurs carotidiens qui vont être à l'origine d'une réponse aigue permettant à l'organisme de s'adapter (10, 11). Face à cet état d'hypoxie, l'organisme va réagir pour fournir aux cellules l' $O_2$  dont elles ont besoin. Le système cardio-vasculaire et le système ventilatoire sont fortement impliqués et intriqués dans l'homéostasie de l'apport en  $O_2$  aux organes. Deux phases successives de l'exposition à l'altitude sont différenciées en fonction de ces adaptations (12) :

- L'accommodation ou l'hypoxie aigue qui est une exposition de plusieurs heures à plusieurs jours (12), pendant cette période l'altitude provoque une hypoxémie induisant une augmentation de la fréquence cardiaque (FC), du débit cardiaque (QC) et de la ventilation (VE).
- L'acclimatation ou l'hypoxie chronique qui se produit lorsque l'exposition à l'altitude se prolonge au-delà d'une semaine. Pendant cette période, des procédés pour améliorer la capacité de transport de l' $O_2$  avec de meilleurs rendements énergétiques se mettent en place. Il y aura une augmentation du nombre d'hématies à travers la stimulation de l'érythropoïétine (EPO) et une augmentation de l'hyperventilation pour augmenter la pression artérielle en oxygène.

### **1.2.1. Réponse cardiovasculaire**

Lors d'une exposition hypoxique, une tachycardie au repos comme à l'exercice est présente pour permettre une augmentation du QC nécessaire pour assurer les apports en  $O_2$  suite à une

stimulation du système sympathique. L'amplitude de la tachycardie est variable, individuelle, fonction de l'altitude et de l'importance de désaturation. Rao et al. (13), ont montré dans une étude récente portant sur 139 sujets sains, que la FC de repos augmentait de 20 battements en moyenne à une altitude de 3700 m (+32 %). Au bout de quelques jours d'exposition hypoxique, on aura une diminution de l'influence sympathique associée à une stimulation du système parasympathique, donc une diminution de la FC de repos et d'exercice, mais on ne retrouve pas les valeurs observées au niveau de la mer. De plus, lorsque les sujets sont exposés à une hypoxie, la saturation artérielle en oxygène ( $SaO_2$ ) diminuée est généralement associée à une  $FC_{max}$  réduite (14). Mourot et al. (15) ont montré que la  $FC_{max}$  diminue avec l'hypoxie normobare ou hypobare aiguë (Figure 2) et qu'elle commence à diminuer dès que l'altitude augmente.

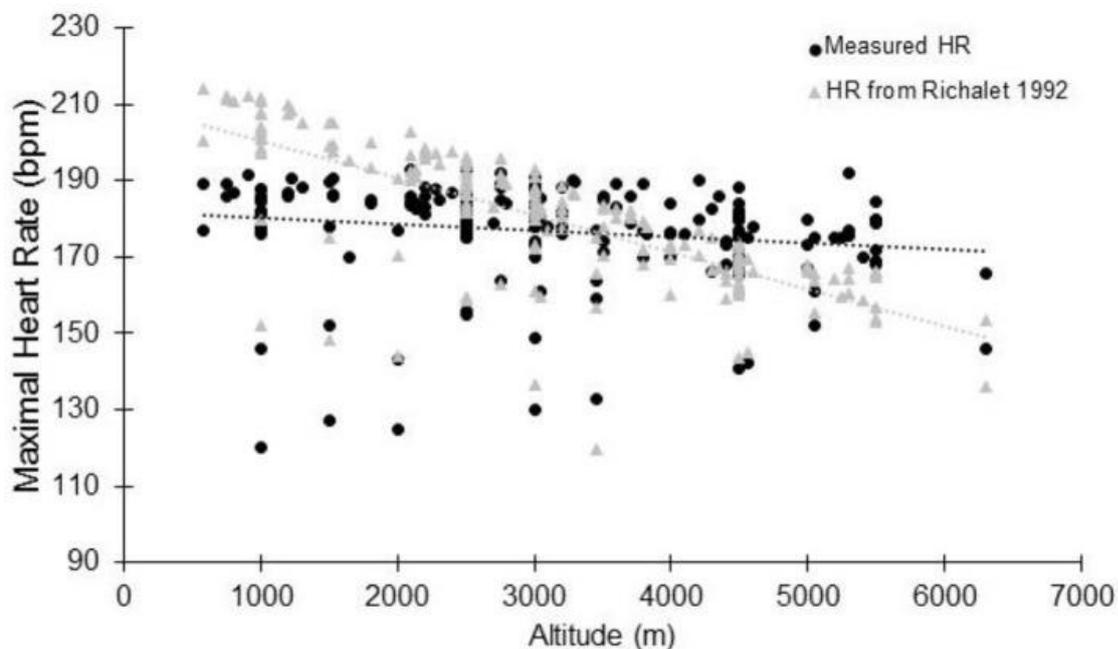


Figure 2. Changement de la fréquence cardiaque maximale avec l'altitude (29).

Lors de l'exposition aiguë à l'hypoxie on observe d'abord un effet vasodilatateur conduisant à une baisse de pression artérielle (PA) qui ré-augmente après quelques heures à un niveau supérieur à celle mesurée en normoxie. Ceci est liée à l'activation simultanée du système

sympathique et du système rénine angiotensine-aldostérone ou encore à l'augmentation de la production d'endothéline-1 (16). Schultz et al. (17) ont montré une augmentation significative de la PA, en moyenne de 10 mmHg pour la systolique (PAS) comme pour la diastolique (PAD) chez 10 sujets caucasiens sains, sportifs et jeunes, lors d'une montée progressive en 8 jours au camp de base de l'Everest (5164 m). Cette augmentation était visible après 5 jours d'exposition au camp de base.

La vasoconstriction en réponse à l'hypoxie aigue dans les artères pulmonaires est une adaptation physiologique importante pour rediriger le flux sanguin vers des zones d'oxygénation plus élevée pour un échange gazeux efficace. Le stress hypoxique déclenche des altérations phénotypiques cellulaires, notamment un dysfonctionnement des cellules endothéliales, une prolifération et une migration accrues des cellules musculaires lisses vasculaires, ainsi que la synthèse de protéines de matrice extracellulaire et l'augmentation de l'érythrocytose (18) qui remodelent le système vasculaire pulmonaire. Ce remodelage des vaisseaux augmente le risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (19).

Au repos, lors d'une exposition à l'hypoxie, le QC augmente du fait de l'augmentation de la FC. En quelques jours, cette réponse cardiovasculaire à l'hypoxie est transitoire, car le QC revient proche du niveau normoxique ou légèrement inférieur (20). Avec l'acclimatation, la relation entre le QC, la charge de travail et l'absorption d'O<sub>2</sub> n'est pas différente de celle mesurée au niveau de la mer, mais elle atteint un pic à une VO<sub>2max</sub>, une charge de travail, un QC et une FC inférieurs. Le QC au repos chez les résidents à long terme et les natifs de haute altitude n'est pas différent de celui des contrôles du niveau de la mer, mais avec une FC un peu plus élevée et un volume d'éjection systolique (VES) plus faible, potentiellement à cause de l'alcalose respiratoire associée à la progression de la réponse ventilatoire hypoxique pendant l'acclimatation. D'autres études s'accordent sur la présence après acclimatation, chez des sujets sains et sans pathologie, d'une diminution du VES, secondaire à une baisse de la volémie, une

diminution de la précharge secondaire et à la vasoconstriction pulmonaire hypoxique et peut-être dans certaines études à des altérations du remplissage ventriculaire (21, 22).

### **1.2.2. Réponse ventilatoire**

Lors d'une exposition hypoxique, les chémorécepteurs carotidiens stimulent les centres respiratoires, entraînant une augmentation du VE par augmentation de la fréquence respiratoire et du volume courant (23, 24). L'hyperventilation (e.g. accélération et amplification de la ventilation) permet de maintenir dans une certaine mesure un apport en O<sub>2</sub> adéquat, mais entraîne également une diminution de la pression artérielle en CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) (e.g. hypocapnie) (25) et une augmentation associée du pH (alcalose). Cette alcalose respiratoire inhibe les chémorécepteurs centraux et finalement, limite l'hyperventilation (26). Le VE diminue progressivement pour atteindre un plateau après environ 20 minutes d'exposition (27). Ceci peut être considéré comme un premier signe d'acclimatation ventilatoire à l'hypoxie. La réponse ventilatoire à l'hypoxie s'accroît avec la durée d'exposition (28) et lors des séjours prolongés en altitude, en lien avec une modification de la sensibilité de la ventilation au CO<sub>2</sub> (23).

### **1.2.3. Réponse hématologique**

Une exposition hypoxique peut également déclencher des changements hématologiques (29). Les modifications physico-chimiques du sang (l'alcalose ventilatoire en particulier) conduisent progressivement à une réponse rénale, avec une excrétion urinaire de bicarbonates entraînant une baisse des bicarbonates sanguins et une stimulation de la sécrétion d'EPO, stimulant ainsi l'érythropoïèse, la sécrétion des globules rouges, et permettant finalement l'augmentation de l'apport en O<sub>2</sub> dans le sang.

La sécrétion d'EPO présente une forte variabilité interindividuelle qui serait expliquée par des facteurs génétiques et qui a amené la notion de répondeurs et non répondeurs à l'altitude. En effet, 24h après une exposition à 2800 m, il a été montré que la sécrétion d'EPO variait entre -41 et +400% de la valeur mesurée en plaine (30). Alors que l'exposition à l'hypoxie déclenche des effets hématologiques significatifs représentant un facteur majeur de l'acclimatation et de l'apport en O<sub>2</sub> en altitude, les protocoles d'HI avec des doses hypoxiques totales plus faibles semblent être suffisants pour améliorer l'érythropoïèse (31). Rodriguez et al. (32) ont montré que 9 jours d'exposition à une HI hypobarique (altitude simulée allant de 4000 à 5500 m, 3-5 h/jour) induit une augmentation significative de l'hématocrite, du nombre de globules rouges, des réticulocytes et de la concentration d'hémoglobine.

Pour conclure, l'exposition à l'hypoxie stimule une multitude d'adaptations physiologiques. Comme résumé dans la figure suivante, la réponse immédiate à l'hypoxie implique une augmentation rapide de VE (ligne rouge) et du flux sanguin cérébral (ligne bleu foncé), avec une baisse concomitante de la PaCO<sub>2</sub> (ligne bleu clair). Un déclin ventilatoire hypoxique s'ensuit, ce qui entraîne une légère atténuation de la baisse de la PaCO<sub>2</sub>. Le CBF augmente d'abord puis diminue progressivement. En raison de l'alcalose respiratoire qui suit la réponse ventilatoire hypoxique, le pH artériel (indiqué dans les barres grises verticales) est augmenté; cependant, l'excrétion de bicarbonate rénal (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, ligne violette) augmente progressivement, ce qui entraîne une stabilisation du pH et une atténuation potentielle de l'alcalose respiratoire à mesure que l'acclimatation progresse. Enfin, l'hématocrite augmente progressivement et tout au long de l'exposition hypoxique (33, 34, 35, 36, 37, 38) (Figure 3).

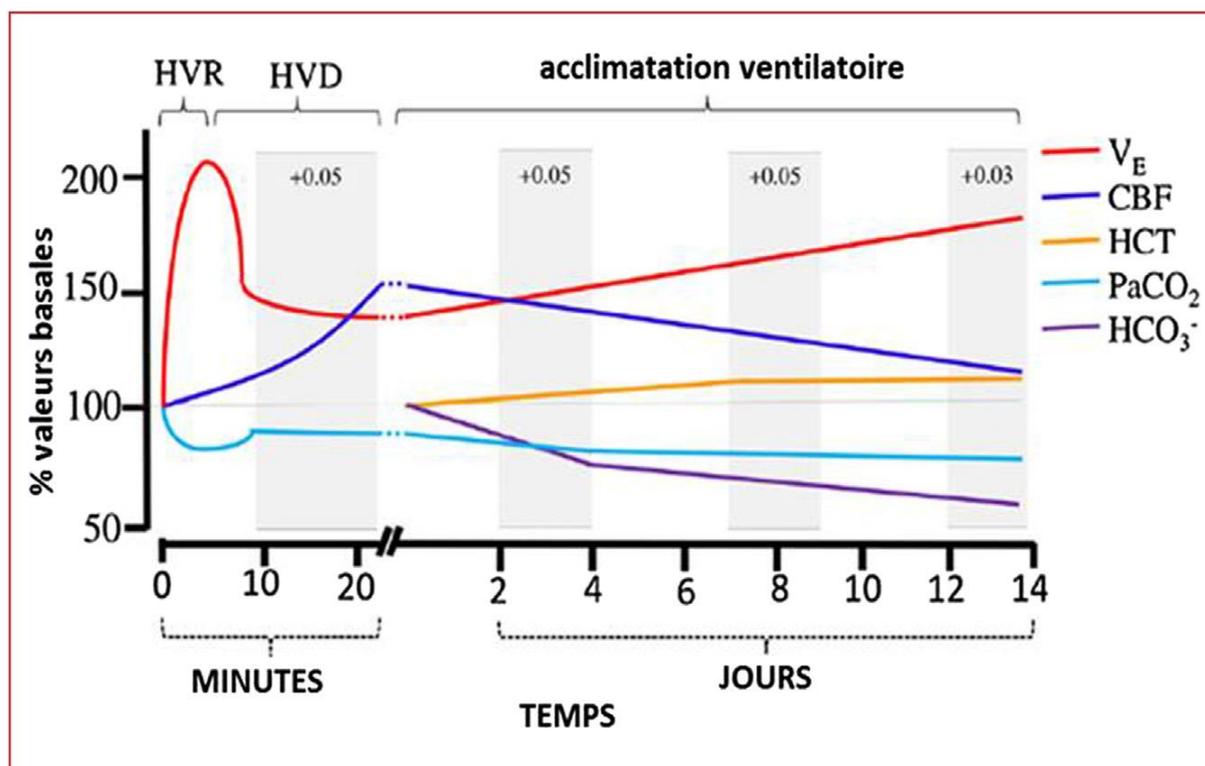


Figure 3. Variations de différents paramètres physiologiques pendant la phase d'acclimatation à une altitude de 5000 m.  $V_E$  = débit ventilatoire ;  $CBF$  = débit sanguin cérébral ;  $HCT$  = hématocrite ;  $HVR$  = réponse ventilatoire à l'hypoxie (*hypoxic ventilatory response*) ;  $HVD$  = décroissance ventilatoire à l'hypoxie (*Hypoxic ventilatory depression*). Les chiffres en haut sous les lignes grises (+0,05) correspondent aux variations du pH du LCR (24).

#### 1.2.4. Réponses métaboliques

La perte de poids semble être une conséquence inévitable de l'HH continue (39). Plusieurs études ont rapporté des pertes de poids de 5% à 15% (40) proportionnelles à la durée et au niveau de l'exposition hypoxique. Bien que l'HN induise très probablement aussi une perte de poids, il existe peu de recherches comparant l'HN et l'HH sur l'anorexie et le métabolisme énergétique (41). Les raisons de la perte de poids induite par l'altitude sont multifactorielles. En haute altitude, l'appétit et par conséquent l'apport énergétique sont considérablement réduits (41). La majorité des études rapportent une diminution de 30% à 50% de l'apport énergétique pendant les séjours en haute altitude (40). Après l'acclimatation à 4300 m, l'appétit s'améliore généralement, mais la plupart des études soutiennent que l'appétit continue à diminuer au-dessus de 5000 m (42). L'anorexie associée à l'altitude a été corrélée avec le mal aigu des

montagnes (MAM). Les hormones de satiété sont également influencées par l'hypoxie. La leptine, un coupe-faim neuroendocrinien clé, est considérablement augmentée après une exposition hypoxique normobarique (4100 m) nocturne de 17 heures (43). Inversement, lors de l'HH (4300 m), la leptine n'est pas modifiée par rapport au niveau de la mer chez des sujets en restriction calorique ou nourris normalement (44).

### **1.3. Physiopathologie de l'hypoxie prolongée**

Arrivée en haute altitude, au-dessus de 2500 m, parce que l'acclimatation est imparfaite, insuffisante ou impossible et/ou parce que le sujet est plus ou moins sensible, des pathologies peuvent se déclencher. On distingue le MAM, syndrome fréquent, et ses formes cliniques particulières que sont les œdèmes localisés de haute altitude (OLHA), l'œdème cérébral de haute altitude (OCHA) et l'œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA) (45, 46, 47). La prévalence de ces pathologies varie en fonctions de plusieurs facteurs comme la susceptibilité individuelle, l'altitude (48), la vitesse d'ascension en altitude (49, 50), une faible réponse ventilatoire à l'hypoxie (49), l'obésité (51) et le tabagisme (52).

Le MAM est un syndrome non spécifique qui associe différents symptômes d'intensité variable qui apparaissent au-delà de 2500 m, comme des céphalées, des nausées voire des vomissements, une perte d'appétit, des sensations vertigineuses, une fatigue importante et un essoufflement au moindre effort. La négligence des symptômes de MAM, en particulier la progression en altitude, peut conduire au développement d'un véritable œdème cérébral. L'œdème cérébral de haute altitude est la version exacerbée du MAM qui se traduit par une ataxie à la marche et des troubles de la conscience plus ou moins importants pouvant rapidement aller jusqu'au coma.

L'œdème pulmonaire de haute altitude est une pathologie spécifique, distincte du MAM ou de l'œdème cérébral de haute altitude mais qui peut venir s'associer et jouer un rôle aggravant en majorant l'hypoxémie. Il s'agit d'un essoufflement pour des efforts peu importants ou au repos,

une toux au repos ou à l'effort, une sensation de thorax ou de capacité thoracique diminuée et une intolérance à l'exercice. A mesure que l'œdème pulmonaire de haute altitude s'aggrave les symptômes deviennent évidents avec une orthopnée, un grésillement laryngé et une toux avec des crachats rosés (11). A la radiographie thoracique, on trouve un œdème alvéolaire qui met une évidence une hypertension artérielle pulmonaire pouvant être mortelle (45).

#### **1.4. Physiopathologie de l'hypoxie intermittente**

Plusieurs pathologies respiratoires obstructives peuvent être à l'origine d'une hypoxie chronique telle que le SAOS et la BPCO.

Le SAOS est une pathologie induisant une succession de périodes d'hypoxie-réoxygénation brutales et donc une HI. Il est défini par le nombre d'épisodes d'apnée obstructive et d'hypopnée du flux respiratoire par heure de sommeil (indice d'apnée-hypopnée), reflétant le degré de déviation de la physique normale de la respiration pendant le sommeil (53). Chez les patients sévèrement atteints, la fréquence de l'apnée peut dépasser 60 épisodes/h et la saturation artérielle en O<sub>2</sub> du sang peut être réduite jusqu'à 50% (54). À  $\geq 15$  événements/h d'indice apnée-hypopnée, la prévalence dans la population adulte générale variait de 6 % à 17 %, atteignant 49 % aux âges avancés. La prévalence du SAOS était également plus élevée chez les hommes et les femmes obèses (55). Le SAOS se produit lorsqu'il y a des épisodes récurrents d'obstruction des voies respiratoires supérieures pendant le sommeil. Ce phénomène entraîne une hypoxémie transitoire et une hypercapnie ainsi qu'une stimulation du système nerveux sympathique responsable de micro-éveils nocturnes et d'une altération de la structure du sommeil (56). Pendant le sommeil, le ronflement est l'un des symptômes les plus courants. Les symptômes diurnes courants du SAOS comprennent une somnolence diurne excessive, de la fatigue, un manque d'énergie et une démotivation (53). L'HI associée au SAOS lorsqu'elle est sévère peut induire une morbidité cardiovasculaire (57), métabolique (58) et un dysfonctionnement cognitif (59). L'hypoxémie nocturne récurrente avec réoxygénation ultérieure augmente le stress

oxydatif, comme l'ischémie/reperfusion. La libération des espèces réactives de l'oxygène (ERO) associées à ce stress oxydatif ainsi que les cytokines inflammatoires et des substances vasoactives rend compte des dommages endothéliaux associés au SAOS (60).

Le SAOS est une affection très répandue souvent associée à une obésité centrale. Au cours des dernières années, l'association du SAOS et de l'obésité a suscité un intérêt considérable, et plusieurs études ont analysé la contribution indépendante du SAOS à la pathogenèse des anomalies métaboliques, incluant le diabète de type 2, le syndrome métabolique et la stéatose hépatique non alcoolique (61). Ce rôle potentiel du SAOS dans la pathogenèse des anomalies métaboliques a été largement étudié chez les patients et les modèles animaux. Comme résumé dans une revue récente, Bonsignore et al. (62) ont montré que l'obésité viscérale et le SAOS partagent certains mécanismes, avec des effets synergiques potentiels lorsque les deux conditions sont combinées. Ces résultats ont suscité un intérêt sur le rôle potentiel de l'HI chronique dans la pathogenèse des anomalies métaboliques dans le SAOS. De même, Punjabi et al. (63), ont trouvé une corrélation significative négative entre la sensibilité à l'insuline et la gravité de l'HI chronique. De plus, la quantité de graisse viscérale, mais pas l'indice de masse corporelle (IMC) ou la quantité de graisse sous-cutanée, est fortement corrélée à la sévérité de l'HI nocturne (64). Tous ses résultats montrent une forte corrélation entre l'HI chronique et les dysfonctions métaboliques.

Le SAOS augmente également la mortalité et la morbidité cardiovasculaires telles que l'hypertension, la maladie coronarienne, l'insuffisance cardiaque congestive avec hypertrophie et remodelage du myocarde et aux accidents vasculaires cérébraux. En effet, Chen et al. (65), avaient rapporté chez le rat que l'HI chronique associée au SAOS, induisait une hypertension, une activation sympathique, une hypertrophie et un dysfonctionnement global du ventriculaire gauche

Parmi les conséquences indésirables les plus importantes associées au SAOS figure l'altération du fonctionnement cognitif et comportemental, observée chez de nombreux patients atteints de SAOS (66). Cette conséquence est particulièrement préoccupante, compte tenu de ses implications pour la performance au travail, le fonctionnement social et l'activité quotidienne. Twigg et al. (67), ont suggéré que les personnes atteintes du SAOS peuvent présenter des troubles de certains aspects de la mémoire. De même, Alvarez et al. (68) ont montré des problèmes de la fonction exécutive, fait référence aux processus cognitifs d'ordre supérieur, y compris la résolution de problèmes, le jugement, l'inhibition et la commutation d'ensembles, et la flexibilité cognitive chez les patients atteints de SAOS.

Finalement, l'HI chronique, même d'intensité modérée, telle qu'associée au SAOS, provoque un stress oxydatif et entraîne pas mal de dysfonctions de l'organisme humain ; la sévérité de ses dysfonctionnements est d'autant plus importante que la fréquence des cycles est élevée et que la SaO<sub>2</sub> est faible (69).

Une grande variété de maladies pulmonaires obstructives et/ou restrictives peut être associée à l'hypertension pulmonaire. Dans la classification clinique mise à jour de l'hypertension pulmonaire (70), ceux-ci sont placés dans le groupe, « hypertension pulmonaire due à des maladies pulmonaires et/ou à une hypoxie ». Parmi ces maladies, la BPCO est une maladie respiratoire chronique caractérisée par des symptômes respiratoires persistants et une limitation du débit d'air qui est due à des anomalies des voies respiratoires et/ou alvéolaires généralement causées par une exposition importante à des particules ou des gaz nocifs (71). La BPCO aggrave le tableau clinique et les symptômes comme la dyspnée et la fatigue ce qui retentit négativement sur la qualité de vie des patients. Contrairement à la circulation systémique, où l'hypoxie tissulaire induit une vasodilatation artériolaire, l'hypoxie du tissu pulmonaire entraîne une vasoconstriction artérielle (72). Si l'hypoxie persiste sur de longues périodes, elle induit une contraction musculaire lisse dans les parois artérielles et en fin du compte une hypertension

pulmonaire (73). La vasoconstriction pulmonaire hypoxique est le résultat de différents mécanismes, allant d'un effet direct de l'hypoxie sur les muscles lisses artériolaire (74), à une diminution de la libération de vasodilatateurs dérivés de l'endothélium (75) et à une augmentation de la sécrétion de vasoconstricteurs (76). Les symptômes de l'hypertension pulmonaire sont non spécifiques et entraînent un dysfonctionnement progressif du ventriculaire droit. Les symptômes initiaux sont généralement induits par l'effort. Ils comprennent l'essoufflement, la fatigue, la faiblesse, l'angine de poitrine et la syncope (77).

### **1.5. Hypoxie intermittente : de l'entraînement au conditionnement**

L'exposition hypoxique accompagne l'entraînement des athlètes dans différentes disciplines depuis longtemps (78, 79). Elle entraîne de nombreuses réponses physiologiques dont plusieurs sont susceptibles d'être bénéfiques à la performance sportive. Historiquement, la méthode d'exposition chronique à l'altitude (« Living High-Training High » [LHTH]) est la première à avoir été utilisée par les athlètes et à donner lieu au développement d'un certain nombre de centres d'entraînement en altitude. Cette méthode induit cependant des contraintes physiologiques du fait de la réduction de la  $VO_{2max}$  induite par l'exposition à l'hypoxie dès la montée au-dessus du niveau de la mer, d'où l'exigence de diminuer la puissance d'entraînement (80, 81). Une autre méthode alternative de l'exposition hypoxique qui a été développée à partir de la fin des années 1990 dans l'entraînement sportif est le « Living High -Training Low » (LHTL) (82). Elle consiste à dormir en conditions d'altitude réelle ou simulée et à réaliser les séances d'entraînement en conditions normoxiques donc au niveau de la mer. Cette méthode repose sur l'idée de profiter des effets positifs de l'exposition à l'hypoxie pendant la nuit (en particulier en termes d'érythropoïèse) tout en minimisant ses effets délétères sur l'entraînement sportif évoqués précédemment (diminution des charges d'entraînement). Ainsi les chercheurs et entraîneurs ont développé l'utilisation d'installations hypoxiques normobares comme les

tentes/chambres hypoxiques en ajustant avec précision le niveau d'hypoxie au cours de la nuit. Ce mode d'entraînement semble permettre en particulier une amélioration de la  $VO_{2max}$  et des performances d'endurance sous-maximale (82, 83, 84). Une troisième méthode d'exposition hypoxique proposée aux athlètes consiste en la réalisation de séances d'entraînement en condition hypoxique (« Living Low — Training High », [LLTH]), en inhalant un mélange gazeux hypoxique via un masque nasobuccal ou en réalisant la séance d'entraînement dans une salle hypoxique.

Au total, l'utilisation de l'hypoxie fait partie des techniques d'entraînement modernes et représente un domaine en plein développement. Son efficacité fait encore l'objet de recherches spécifiques et de débats dans la communauté scientifique. Du fait de grandes variabilités dans les protocoles d'exposition employés (périodisation appropriée des méthodes hypoxiques utilisées, sévérité de l'hypoxie et durée totale du protocole), ainsi que des réactions individuelles vis-à-vis de la réponse au stimulus hypoxique, la période de l'année sportive et le profil de l'athlète, les résultats ne semblent pas toujours homogènes. La démonstration de l'impact de telles méthodes sur la performance de l'athlète de haut-niveau reste un exercice difficile du point de vue de la recherche scientifique (85). Les méthodes d'exposition hypoxique ne sont toutefois pas réservées au domaine sportif. Du fait des bénéfices physiologiques qu'elles sont susceptibles d'induire, leur transposition au domaine de la santé et de la prévention ou du traitement dans le cadre de nombreuses pathologies est en plein essor et fait l'objet de cette thèse.

## Synthèse

- L'hypoxie est définie par une diminution de la pression partielle inspirée en dioxygène ( $PiO_2 < 150 \text{ mmHg}$ ).
- Deux types d'expositions hypoxiques principaux à distinguer : L'hypoxie hypobare (*hypobaric hypoxia* ;  $FiO_2 = 20,9 \%$  ;  $Pb < 760 \text{ mmHg}$ ), liée à la diminution de la  $Pb$  en montant en altitude et l'hypoxie normobare (*normobaric hypoxia* ;  $FiO_2 < 20,9 \%$  ;  $Pb = 760 \text{ mmHg}$ ) créée artificiellement.
- L'exposition hypoxique peut être ainsi naturelle (HH) ou simulée (HN).
- L'exposition à l'hypoxie entraîne de nombreuses réponses physiologiques dont plusieurs sont susceptibles d'être bénéfiques.
- L'hypoxie, lorsqu'elle est sévère, peut déclencher des réponses pathologiques.
- L'HI pourrait être envisagée comme une thérapeutique non-pharmacologique innovante et au fort potentiel. Son application en santé est décrite sous le terme de conditionnement hypoxique (CH).

## **2. Conditionnement hypoxique**

### **2.1. Principe**

Une procédure par laquelle un stimulus délétère est appliqué près du seuil de dommage à l'organisme. Peu de temps après cette procédure de préconditionnement ou après un certain délai, les tissus et les organes peuvent développer une résistance ou une tolérance aux stimuli nocifs identiques ou similaires, empêchant ou réduisant ainsi les dommages qu'ils peuvent induire. Le phénomène de préconditionnement repose sur le principe de base selon lequel les organismes développent des défenses complexes et actives pour lutter contre les conditions défavorables telles que la privation d'O<sub>2</sub>. De nombreux stimuli, tels que l'ischémie, l'hypoxie, l'hypothermie et les agents pharmacologiques peuvent induire une réponse de préconditionnement et entraîner une réponse adaptative aux conditions de stress ultérieures.

Il faut noter qu'on distingue le préconditionnement hypoxique, qui correspond à l'exposition au stimulus hypoxique avant la survenue de l'événement pathologique, dans le but d'en prévenir la survenue ou d'en atténuer les effets, et le post-conditionnement hypoxique, qui correspond à l'exposition au stimulus hypoxique après la survenue de l'événement pathologique, dans le but de stimuler les processus de réparation et de récupération et de prévenir les récives.

Pour identifier les mécanismes endogènes de protection et de réparation, et pour potentiellement utiliser ces mécanismes à des fins thérapeutiques, des stratégies de préconditionnement ont été testées au cours des dernières décennies (6). Murry et al. (86) ont décrit pour la première fois le principe du préconditionnement ischémique. Ils ont montré que 4 cycles d'ischémie de 5 minutes suivis de courts épisodes de reperfusion chez le chien ont entraîné une réduction remarquable (25%) de la taille de l'infarctus. Quelques années plus tard, ce sont Shizukuda et al. (87) qui ont introduit le terme de préconditionnement hypoxique, en démontrant les mêmes effets protecteurs du préconditionnement ischémique par exposition à un stimulus hypoxique.

Récemment, des stratégies de post-conditionnement appliquées après une ischémie pathologique ont été proposées comme une approche protectrice pour réduire la lésion et améliorer la récupération au lieu de préconditionner le cœur avant l'ischémie. Zhao et al. (88) ont démontré que l'alternance de cycles ischémie/reperfusion (3 cycles de reperfusion de 30 s et d'occlusion de 30 s) entraîne une réduction remarquable (44%) de la taille de l'infarctus du myocarde (IM) chez le chien. La récupération peut non seulement être améliorée par une intervention dans les minutes qui suivent une ischémie aiguë, mais aussi par des interventions appliquées au cours des jours qui suivent (6). Par exemple, chez les rats après une lésion cérébrale ischémique, il a été démontré que l'exposition à l'HI pendant 7 jours avec une fraction d'O<sub>2</sub> inspiratoire modérément réduite (FiO<sub>2</sub> = 12%, 4 h par jour) améliore la neurogenèse et préserve l'apprentissage spatial et la mémoire (89).

La plupart des résultats démontrant les effets de conditionnement induit par l'HI au niveau du cœur et du cerveau sont dérivés de modèles animaux imitant le SAOS. Dans une série d'études de notre laboratoire (90, 91, 92), les rats ont été soumis à divers profils et sévérité d'exposition à l'hypoxie aiguë. Par rapport à la normoxie, l'HI modérément sévère (FiO<sub>2</sub> = 10%) appliquée pendant 4 h a amélioré la tolérance du myocarde à l'ischémie et réduit la taille de l'infarctus cardiaques 24h après le conditionnement. Par contre, une hypoxie sévère continue pendant 4 h n'a eu aucun effet protecteur, même lors de l'application d'une HI plus sévère (FiO<sub>2</sub> = 5%) a augmenté la taille de l'infarctus, ce qui démontre clairement que l'effet de l'HI sur la taille de l'infarctus dépendait du mode (intermittent versus continu) et de la sévérité (10 vs 5% de la FiO<sub>2</sub>) de l'exposition hypoxique (91). En plus de la cardioprotection, le concept de préconditionnement hypoxique a maintenant été étendu à d'autres organes, y compris le cerveau (93), le rein (94) et le foie (95), avec les découvertes que la pré-exposition à l'hypoxie peut prolonger la survie après une anoxie en préservant le métabolisme cérébral (96), que le cerveau

peut s'adapter à l'anoxie par pré-exposition hypoxique (97), et enfin avec la description du préconditionnement ischémique contre les lésions neuronales ischémiques (98).

Au-delà des études sur le préconditionnement consistant en une ischémie ou une exposition hypoxique aiguë (unique), qui montrent une protection de courte durée (environ 48 h maximum), plusieurs études expérimentales suggèrent que les stratégies de conditionnement utilisant une exposition répétitive (plusieurs expositions hypoxiques pendant des jours ou des semaines) à des doses appropriées d'hypoxie peuvent induire un état de protection prolongé et soutenu sur plusieurs semaines alors même que l'exposition hypoxique a cessé. Concernant ce modèle d'HI chronique hypobarique, décrit dès les années 60 après l'observation de faibles incidences d'IM chez les personnes vivant à haute altitude (99), il a été initialement caractérisé comme une exposition quotidienne prolongée (4-8 h) à une HH (5000-7000 m) suivie d'un retour en condition normoxique sur une période de plusieurs jours. Les études menées sur les rats exposés à une altitude élevée simulée (5000 m, 8 h/jour, 5 jours/semaine, 24-32 jours) ont montré des réductions de la nécrose myocardique induite par une ischémie/réperfusion (100), de l'arythmie ventriculaire (101, 102, 103) et de l'apoptose (destruction des myocytes) (104). Dans l'ensemble, les études chez l'animal ont démontré que l'exposition à l'HI chronique améliore la tolérance ischémique cardiaque, avec moins d'effets indésirables que l'hypoxie chronique continue (105, 106). De même, d'autres études ont constaté que les stimuli répétitifs de CH intermittent normobarique peuvent être une option intéressante pour fournir une protection prolongée. Stowe et al. (107) ont par exemple montré chez la souris que le CH par des séquences d'hypoxie répétées (2 ou 4 h,  $FiO_2 = 8$  ou  $11\%$ ) pendant 2 semaines protège contre les accidents vasculaires cérébraux focaux transitoires pendant les 8 semaines suivantes, ainsi qu'une réduction de l'inflammation post-ischémique. Une autre étude de Zhu et al. (108) montre qu'une série de stimuli de CH répétitif (2 h,  $FiO_2 = 8$  ou  $11\%$ ) pendant 12 jours peut

induire une protection morphologique et fonctionnelle contre les réductions induites par l'ischémie dans la rétine pouvant persister jusqu'à 4 semaines.

D'autres stratégies de CH répétitif peuvent s'appliquer non seulement à la protection ou à la récupération associées aux ischémies, mais aussi à d'autres troubles cardiovasculaires, métaboliques et neurologiques. Par ailleurs, l'exposition hypoxique peut être utilisée pour déclencher un phénomène de conditionnement lorsqu'elle est appliquée au repos, mais aussi lorsqu'elle est combinée à l'exercice (entraînement physique en hypoxie) ou à une exposition hyperoxique (entraînement hypoxique-hyperoxique intermittent) (109, 110). Dans cette thèse, nous avons étudié le CH appliqué au repos chez la personne âgée (**étude n°2**), le CH combiné à l'exercice chez les personnes obèses ou en surpoids (**étude n°3**) et chez les patients cardiaques (**étude n°4**).

## 2.2. Mécanismes

Qu'il soit aigu ou répété, le CH semble s'accompagner de changements substantiels dans l'expression des gènes. Un médiateur crucial de cette réponse génomique est le facteur de transcription inductible par l'hypoxie (HIF-1), un régulateur clé de l'homéostasie cellulaire de l'O<sub>2</sub> impliqué dans la régulation de l'expression des gènes activés lors de l'hypoxie. HIF-1 est une protéine complexe composée de deux sous-unités, la sous-unité cytosolique HIF-1 $\alpha$  (sensible à l'O<sub>2</sub>) et la sous-unité nucléaire HIF-1 $\beta$ , qui se dimérisent dans le noyau pour former le facteur de transcription HIF-1 fonctionnel et activer la transcription des gènes.

En normoxie, l'hydroxylation de la proline de la sous-unité HIF-1 $\alpha$  par les enzymes prolyl-hydroxylase (PHDs) conduit à l'ubiquitination et à la dégradation du protéasome. Par contre en hypoxie, l'hydroxylation et la dégradation de HIF-1 $\alpha$  sont réduites en raison de la limitation de l'O<sub>2</sub>, de sorte que HIF-1 $\alpha$  se déplace vers le noyau pour se lier à HIF-1 $\beta$  et activer la transcription de divers gènes destinés à maintenir l'homéostasie cellulaire pour lutter contre le

manque de l'O<sub>2</sub>. De retour aux conditions normoxiques, les niveaux cytosoliques de HIF-1α diminuent rapidement et les effets de HIF-1 diminuent (111) (Figure 4).

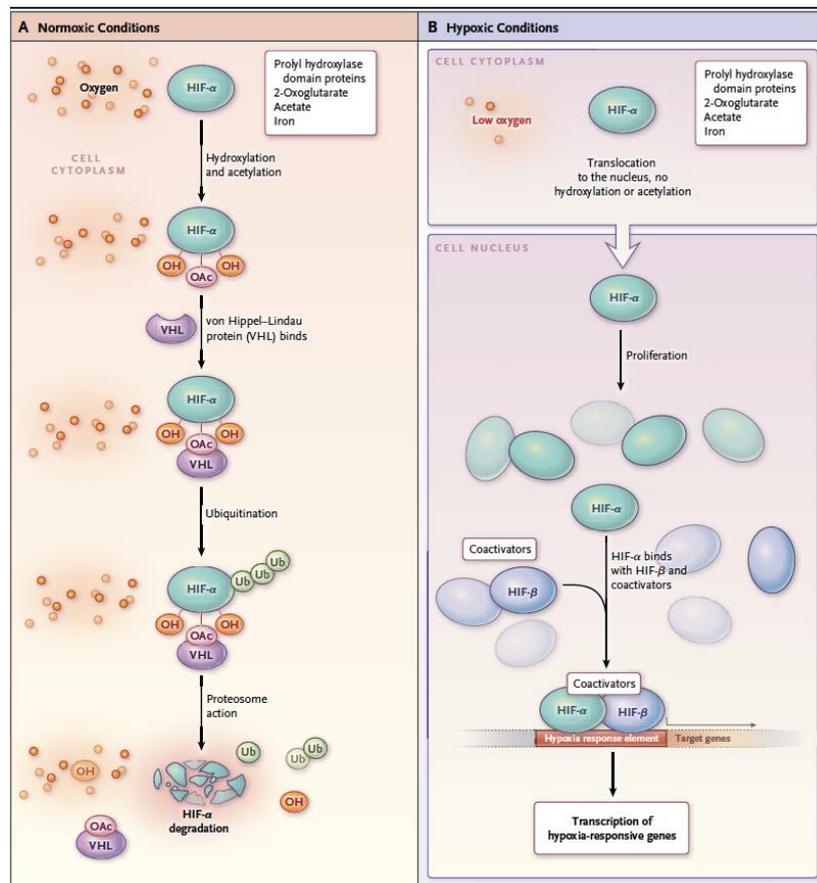


Figure 4. Rôle du facteur de transcription hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) dans des conditions normoxiques et hypoxiques (216).

Par ailleurs, le monoxyde d'azote (NO), produit lors de l'oxydation par les NO synthases (NOS), joue un rôle essentiel dans le préconditionnement et la cytoprotection par son effet vasodilatateur ainsi que pour sa capacité à moduler la fonction mitochondriale (112). Belaidi et al. (92) ont montré que le gène inductible du monoxyde d'azote synthase (iNOS), un gène cible de HIF-1, est régulé à la hausse avec l'activation de HIF-1 en réponse à une exposition aiguë à l'HI et que le NO est impliqué dans ses effets protecteurs retardés (91, 92, 113). Le N<sup>w</sup>-nitro-

L-arginine (L-NA), un inhibiteur des NOS, fait disparaître l'effet protecteur du préconditionnement hypoxique sur la réduction de la taille de l'infarctus (114). Ceci montre la relation entre la formation de NO et l'effet cardioprotecteur du préconditionnement hypoxique. Trois isoformes de la NOS ont été identifiées : la NOS neuronale, endothéliale et inducible. Le gène inducible du monoxyde d'azote synthase est régulée par l'activation de HIF-1 suite à une exposition aiguë à l'HI (92). Les médiateurs de l'inflammation peuvent induire une expression de la NOS inducible dans différentes cellules vasculaires notamment les cellules endothéliales, les cardiomyocytes. En plus de HIF-1, il a été démontré que le GATA-4, un facteur de transcription impliqué dans la régulation de l'apoptose, active l'expression génique des protéines anti-apoptotiques bcl-2 et bcl-x (L), après une exposition aiguë à l'HI chez la souris (115). Enfin, les médiateurs bien connus dans le préconditionnement ischémique classique sont également déclenchés par une exposition aiguë à l'HI. Béguin et al. (91) ont ainsi mis en évidence le rôle des canaux potassiques dépendants de l'ATP ( $K_{ATP}$ ) et des kinases activées par le stress telles que la protéine kinase C (PKC), la protéine kinase activée par le mitogène-activated kinase p38 (MAPK) et la kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK1/2) (90) dans la cardio-protection induite par une exposition de 4 heures à une HI modérément sévère ( $FiO_2 = 10\%$ ). Alors que les effets de HIF-1 diminuent rapidement lors de la ré-oxygénation après une hypoxie prolongée, il a été constaté que l'HI induit une activation forte et soutenue de HIF-1 au niveau systémique qui persiste après l'exposition à l'HI. Cela peut s'expliquer par le stress oxydatif produit par la répétition des séquences d'hypoxie-réoxygénation. En effet, les ERO sont de puissants inducteurs de HIF-1 en augmentant l'expression de la protéine HIF-1 $\alpha$  et en inhibant sa dégradation dépendante de la prolyl-hydroxylase (111). Une exposition répétée à l'HI pourrait donc entraîner l'activation de gènes cytoprotecteurs supplémentaires qui ne sont pas ou insuffisamment exprimés en cas d'hypoxie continue (HC) ou d'exposition à court terme à l'HI (6).

Ainsi, il a été démontré que l'HI chronique favorise l'expression du gène de l'EPO (116). L'EPO est bien reconnue comme un puissant agent protecteur contre les lésions ischémiques. Sa liaison aux récepteurs de l'EPO, active de nombreuses voies de signalisation protectrices, telles que la voie Janus kinase 2 (JAK2), transducteur de signal et activateur de la voie de transcription 3 (STAT3), la voie phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), protéine kinase B (Akt), et la voie mitogène-activated kinase p38, toutes connues pour conférer une cytoprotection, en particulier une cardioprotection (117), une néphroprotection (118) et une neuroprotection (119). Wu et al. (120) ont confirmé le rôle central de la voie JAK2/STAT3 dans un modèle cardioprotecteur d'HI chronique pendant 4 semaines. L'implication de la voie PI3K/Akt a également été confirmée dans la limitation de la taille de l'infarctus lors d'une exposition chronique à l'HI (121, 122).

Lors d'une exposition hypoxique (continue ou intermittente) prolongée, des gènes protecteurs tissulaires sont régulés à la hausse par HIF-1 codant pour des facteurs de croissance angiogéniques et des cytokines, tels que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (123), les angiopoïétines et les facteurs de croissance dérivés des plaquettes (111). Ainsi, des rats exposés à l'HI chronique présentent une augmentation de 1,5 fois de la capillarisation ventriculaire gauche, un flux coronaire pré-ischémique plus élevé des cœurs isolés et une meilleure récupération après ischémie/réperfusion (124). Dans notre laboratoire, nous avons également constaté une augmentation de la densité capillaire myocardique et de l'expression du VEGF chez des rats exposés à 35 jours d'HI normobarique (125). Cette augmentation de l'angiogenèse pourrait non seulement contribuer à la cytoprotection conférée par le CH répété, mais pourrait également expliquer pourquoi la protection dure plus longtemps que celle obtenue avec les protocoles de CH aigu que nous avons déjà abordé.

Enfin, il existe d'autres médiateurs importants des effets cytoprotecteurs de l'HI chronique qui sont les protéines de stress thermique (HSP), en particulier le HSP70. Le HSP70 est une

protéine de stress inductible qui joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie environnementale intracellulaire (126, 127), également régulée par HIF-1 sous stress hypoxique (128). On pense que les HSP70 agissent comme des chaperons moléculaires pour réparer ou éliminer les protéines dénaturées par des contraintes de stress telles que l'ischémie/réperfusion, conduisant à la protection et/ou à la restauration de la fonction cellulaire (129). Le préconditionnement hypoxique renforce la signalisation HIF-1-dépendante de HSP70 avec des effets bénéfiques sur l'apoptose rénale ischémique et l'autophagie (128) ainsi que sur l'apparition d'arythmies ventriculaires induites par ischémie/réperfusion (130).

Les ERO jouent probablement un rôle important dans les mécanismes qui président aux effets protecteurs de l'HI à condition que cette dernière soit modérée. En effet, chez le rongeur, dans un modèle d'HI sévère mimant l'apnée du sommeil, un excès de stress oxydatif a été impliqué dans l'aggravation de la taille d'un infarctus lors de l'ischémie/réperfusion (sur cœur isolé) par rapport à la normoxie. Par contre, une exposition à l'HI plus modérée entraîne une augmentation plus mesurée des ERO permettant une augmentation des défenses anti-oxydantes comme après un programme d'exercice chronique (131). Ce dernier permet d'endiguer un éventuel excès d'ERO. Les séquences d'oxygénation/désoxygénation qui caractérisent une HI modérée peuvent renforcer les défenses anti-oxydantes (132).

### **2.3. Effets du conditionnement hypoxique chez l'animal et le sujet sain**

L'entraînement hypoxique intermittent est fréquemment utilisé dans le domaine sportif dans une perspective d'amélioration des performances aérobies (79) ou d'acclimatation à l'altitude. De nombreuses stratégies d'entraînement existent, en fonction du lieu d'entraînement et de résidence et bien qu'il existe des différences substantielles entre ces méthodes d'entraînement hypoxique et/ou d'exposition, toutes ont le même objectif : induire une amélioration des

performances athlétiques au niveau de la mer. Bien qu'il soit souvent considéré que l'entraînement en altitude entraîne une polyglobulie permettant une augmentation de la capacité de transport de l'O<sub>2</sub>, ce n'est probablement pas le principal ou le seul facteur impliqué dans l'amélioration des performances à l'exercice. En effet, d'autres facteurs centraux (tels que l'adaptation ventilatoire, hémodynamique ou neuronale) ou périphériques (tels que les adaptations ou l'économie musculaires) semblent jouer un rôle important. Plusieurs études portant sur ces types de programmes d'entraînement hypoxique ont rapporté des résultats prometteurs, en particulier en termes de gain de performance, malgré les différents débats concernant les mécanismes sous-jacents induits par l'entraînement en HI et leurs effets chez les athlètes (133).

### **2.3.1. Effets cardiovasculaires**

Le CH intermittent induit des effets positifs sur le système cardiovasculaire, bien que le SAOS soit un facteur de risque majeur de maladie cardiovasculaire et d'hypertension (134). Les réponses cardiovasculaires à l'HI dépendent du degré d'hypoxie, de la durée des épisodes individuels, de leur fréquence et de la durée des séances, qu'elles soient naturelles ou programmées (135). Chez les rongeurs le CH réduit la PA (136). Dans une étude chez le rat, Ramond et al. (125) ont montré que 35 jours d'HI normobare induit une augmentation de la densité capillaire myocardique et de l'expression du VEGF, suggérant que ce facteur de croissance angiogénique dont l'expression est régulée par HIF-1 puisse être impliqué dans cette réponse bénéfique.

Shatilo et al. (137), ont montré dans une étude appliquée sur 14 sujets actifs et 21 sujets sédentaires, âgés de 60 à 74 ans et en bonne santé. Ils ont été exposés à des séances d'HI normobare pendant 10 jours (FiO<sub>2</sub> = 12%, 4 cycles par jour, 5 min d'hypoxie, entrecoupés par 5 min de normoxie). Chez les sujets sédentaires, les résultats montrent une diminution de la PA

(de  $7,9 \pm 3,1$  mmHg) et une augmentation de la capacité d'effort sous-maximale (+ 12,7%), démontrant les effets bénéfiques du CH au niveau cardiovasculaire chez les hommes sains âgés et sédentaires. Bailey et al. (138), ont étudié par CH actif (CH + entraînement en endurance) chez 18 sujets actifs à raison de 20-30 minutes d'exercice, 3 séances par semaine pendant 4 semaines, à 70-85% de la  $FC_{max}$  et à une  $FiO_2 = 16\%$ . Ils ont montré une diminution de la pression artérielle systolique maximale (de  $10 \pm 9$  mmHg) et une augmentation du  $VO_{2max}$  (de  $0,47 \pm 0,77$  L.min<sup>-1</sup>).

Alors qu'une rigidité artérielle accrue est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire (139), Vedam et al. (140) ont montré une réduction de la rigidité artérielle chez les hommes adultes en bonne santé exposés à une seule séance hypoxique (n = 12, saturation artérielle en oxyhémoglobine,  $SaO_2 \approx 80\%$  pendant 20 min) par rapport aux sujets exposés en air ambiant. De même, Nishiwaki et al. (141) ont montré qu'une exposition hypoxique légère combinée à un entraînement physique a considérablement réduit la rigidité artérielle chez les femmes ménopausées, tandis que l'entraînement physique effectué à la même intensité relative dans des conditions normoxiques n'a induit aucun changement. Dans cette étude, seize femmes ménopausées ont été randomisées dans deux groupes d'exercice hypoxique ou normoxique (HH, simulant une altitude de 2000 m, exposition de 2 h par séance, 4 jours par semaine, pendant 8 semaines). L'exercice (exercices aquatiques) a été effectué dans les deux groupes à une intensité de  $\approx 50\%$  de la consommation maximale d'O<sub>2</sub> pendant 30 min. Ces résultats viennent confirmer les effets bénéfiques du CH sur la fonction cardiovasculaire chez le sujet adulte en bonne santé, malgré l'âge et le sexe.

### **2.3.2. Effets ventilatoires**

L'augmentation de la réponse ventilatoire, à la fois suite à une exposition hypoxique au repos (142) et à l'exercice chez des sportifs ainsi que chez des sujets peu entraînés (143) selon les protocoles du CH utilisé, médiée par l'augmentation de la sensibilité aux chémorécepteurs

périphériques (144), a également été bien documentée (143). De même, des études ont montré la capacité du CH intermittent normobare à induire une acclimatation ventilatoire (145). Debevec et al. (146) ont montré une augmentation de la VE chez 10 sujets actifs et en bonne santé suite à un CH intermittent normobarique ( $FiO_2 = 12\%$ ) de 4 heures quotidiennes durant 4 jours. Contrairement à ces résultats, Katayama et al. (147) n'ont montré aucune amélioration significative des réponses ventilatoires maximales et sous-maximales à l'exercice après 7 expositions (7 jours) d'une heure à l'hypoxie normobare ( $FiO_2 = 15.5\%$ ), même si la réponse ventilatoire hypoxique au repos a été augmentée. L'explication possible des écarts pourrait résider dans la dose hypoxique significativement plus élevée sur une courte période de temps utilisée entre les deux études (4 h  $\times$  4 jours contre 1 h  $\times$  7 jours). Ici, nous pouvons constater l'importance du niveau et de la dose de l'hypoxie pour avoir des effets significatifs au niveau de la sensibilité des chémorécepteurs.

### **2.3.3. Effets hématologiques**

Les paramètres hématologiques liés à la capacité de transport de l' $O_2$  montrent que l'exposition hypoxique avec une dose efficace d'hypoxie (e.g. niveau d'exposition approprié, durée et temps) stimule l'érythropoïèse (e.g. une augmentation de la masse d'hémoglobine et du nombre de globules rouges) et améliore la capacité de transport de l' $O_2$  du sang, ce qui entraîne une amélioration de la  $VO_{2max}$  et des performances d'exercice d'endurance chez les personnes en bonne santé sous normoxie (148, 149). Plusieurs études antérieures utilisant le régime LHTL ont rapporté des augmentations moyennes de 5 à 9% du volume des globules rouges et de >8% de la concentration d'hémoglobine chez les coureurs d'élite masculins et féminins (150). Dans une étude antérieure, Sinex et al. (151) ont montré chez les athlètes d'endurance, résidant entre 2000 et 2500 m ou moins pendant 3 à 4 semaines avec plus de 12 heures d'exposition continue à l'altitude par jour semblait suffisant pour activer une réponse à l'érythropoïèse et la production de globules rouges. Ramos-Campo et al. (152) ont analysé les modifications des paramètres de

performance hématologique et aérobie après un programme de HIIT (entraînement par intervalles de haute intensité) de 7 semaines avec une  $FiO_2 = 14.5-15\%$  chez les triathlètes. Ces auteurs ont rapporté des valeurs d'hémoglobine et de globules rouges plus élevées dans le groupe HIIT par rapport au groupe contrôle. Park et al. (153), ont montré une augmentation significative de la concentration d'EPO (53,3%) et d'hématocrite (3,4%) chez vingt coureuses coréennes amatrices en bonne santé, âgée de  $24.8 \pm 3.8$  ans, utilisant le régime HIIT à raison de 3 séances de 120 minutes par semaine pour 6 semaines à une altitude de 3000 m. L'EPO est une hormone glycoprotéique sécrétée par les reins et est le facteur le plus influent dans les changements hématologiques qui augmentent rapidement dans la phase de sécrétion en réponse à l'exposition à l'hypoxie (154).

L'exposition à l'hypoxie augmente fortement la sécrétion d'EPO qui atteint sa sécrétion maximale dans un délai d'environ 48 à 72 heures. L'activation de l'érythropoïèse prend environ 5 jours sous hypoxie persistante (155). L'entraînement physique sous hypoxie est efficace pour améliorer la capacité de transport de l' $O_2$  du sang car il augmente le volume plasmatique et la production de globules rouges par l'EPO, et cet effet dure environ 16 jours après l'exposition à l'hypoxie (156).

#### **2.3.4. Effets métaboliques**

Plusieurs études menées sur l'animal montrent que l'HI modérée peut réduire le poids corporel en augmentant la concentration de leptine et elle peut également réduire la glycémie et de cholestérol sanguin et prévenir efficacement la stéatose dans les cellules hépatiques (157, 158). De même, Qin et al. (159) ont montré chez des souris soumises à un régime gras que l'exposition intermittente à l'hypoxie ( $4 \times 30$  min par jour dans l'hypoxie hypobare équivalant à 3000 m, 40 jours) réduisait le poids corporel et la glycémie et augmentait les niveaux d'insuline et de leptine par rapport à l'exposition normoxique. Les études menées sur des jeunes

adultes en bonne santé, ont montré que la glycémie plasmatique et la leptine sont diminuées après ingestion de glucose après une semaine d'exposition continue à une altitude simulée (4300 m) (160). Les habitants des plaines séjournant à haute altitude (2500-5000 m) subissent généralement une perte de poids involontaire (161). L'étiologie est multifactorielle, mais la réduction de l'apport énergétique est un facteur contributif (162), et coïncide avec une perte d'appétit qui se caractérise par une satiété précoce (40). Alors que des études antérieures rapportent que l'appétit reste diminué à très haute altitude (>5000 m) pendant plusieurs semaines (40), d'autres suggèrent que la diminution de l'appétit peut être atténuée lors d'une exposition chronique (>7 jours) à des altitudes inférieures à 5000 m, du moins dans des conditions hypoxiques normobares [3000-4000 m (163, 164, 165)]. Bailey et al. (166) ont montré chez des hommes en bonne santé, que 3 heures d'exposition en HN, combinant un exercice continu d'intensité modéré ou intermittent intense de 50 minutes, une suppression de l'appétit.

L'HI soit au repos, soit combinée à l'exercice, peut avoir un effet sur les concentrations de triglycérides. Haufe et al. (167) ont montré qu'un entraînement en endurance combiné à l'hypoxie (trois fois par semaine pendant 60 minutes sur une période de 4 semaines,  $FiO_2 = 15\%$ ) chez des sujets en bonne santé entraînait une plus grande amélioration de la masse grasse, de la concentration plasmatique de triglycérides, de l'insulino-résistance (appréciée par HOMA ou homéostasie model assessment of insulin resistance), de l'insulinémie à jeun qu'un entraînement à la normoxie.

#### **2.4. Effets du conditionnement hypoxique chez le patient**

Au-delà de l'amélioration des performances physiques du sportif, le CH a été utilisé pour améliorer certaines fonctions physiologiques et facteurs de risque de maladies aiguës et chroniques.

### 2.4.1. Pathologies cardiovasculaires

Résider à une altitude modérée semble être associé à une moindre incidence de morbi-mortalité cardiovasculaire, suggérant un effet bénéfique d'une exposition à des doses environnementales modérées d'hypoxie. Plusieurs études ont démontré les effets cardioprotecteurs, quel que soit le type d'exposition hypoxique (168). Les études précliniques ont fait la preuve d'effets cardioprotecteurs directs du CH intermittent. En post-conditionnement, les études montrent une réduction du risque d'arythmie (169) et une amélioration de la fonction contractile après un IM (170). Chez la souris, 40 jours d'exposition à l'HI hypobarique permettent de réduire la taille de l'IM et de diminuer la mortalité (171). Les protocoles d'HI normobarique induisent les mêmes effets car ils diminuent la taille de l'infarctus de 43% suite à une ischémie provoquée (169).

Le CH intermittent permettrait une amélioration des profils tensionnels de patients hypertendus (172, 173). Serebrovskaya et al. (172) ont montré qu'une exposition à une hypoxie modérée ( $FiO_2 = 10-14\%$ , durée d'exposition de 15 minutes à 4 heures par séance ; altitude simulée comprise entre 3200 et 5500 mètres) induit une réduction de la PA qui apparaît comme cliniquement significative, avec une diminution de 10-30 mmHg pour la pression artérielle systolique et 10-15 mmHg pour la pression artérielle diastolique. Dans une étude plus récente, Lyamina et al. (173) ont exposé 37 jeunes hommes en surpoids souffrant d'hypertension de stade 1 (20 séances de 4 à 10 cycles d'hypoxie de 3 minutes à une  $FiO_2 = 10\%$  et de re-oxygénation de 3 minutes). Une diminution significative et durable (3 mois chez 28 patients initialement hypertendus) de la PA a été observée après l'intervention. Kong et al. (174) ont montré qu'après un entraînement en endurance-force en condition d'hypoxie normobare ( $FiO_2 = 16,4 - 14,5\%$ , trois séances de 2 h par semaine) pendant 4 semaines chez 22 sujets jeunes en surpoids/obèses (17-25 ans,  $IMC > 27,5 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) une amélioration de la pression artérielle systolique et la pression artérielle moyenne. Ceci montre que le CH peut représenter une

stratégie thérapeutique intéressante complémentaire aux traitements médicamenteux et prometteuse pour réduire la PA.

De plus, le CH intermittent permettrait une amélioration de la tolérance à l'exercice chez le patient coronarien (175) tel que démontré à l'aide d'un programme de 15 séances d'HI passive pendant 3 semaines chez seize hommes de 50 à 70 ans, avec IM antérieur) pour recevoir. Chaque séance consistait en trois à cinq périodes hypoxiques (14 à 10% d'O<sub>2</sub>) (3 à 5 minutes) avec des intervalles normoxiques de 3 minutes. Dans le but d'améliorer les paramètres cardiovasculaires chez des patients présentant une cardiopathie ischémique sévère, del Pilar Valle et al. (176) ont montré, chez 6 sujets résidant en plaine, des effets bénéfiques de 14 séances d'1 heure d'HI hypobarique (altitude de 4200 mètres) sur les paramètres de perfusion myocardique.

Le rôle bénéfique de l'HI dans la coronaropathie a également été étudié (105). Un développement accru des vaisseaux coronaires collatéraux a été rapporté chez les patients atteints de SAOS (indice apnée-hypopnée >10 événements/h) (177) suggérant qu'un certain degré d'HI peut induire des adaptations myocardiques positives. Burtscher et al. (175) ont réalisé une étude prospective contrôlée et randomisée chez 16 hommes coronariens âgés de 50 à 70 ans, les sujets étant randomisés en double aveugle dans un groupe d'HI modérée (3 semaines, 15 séances d'exposition passive, trois à cinq cycles (3 à 5 min) d'hypoxie (FiO<sub>2</sub> = 10-14%) et 3 min de normoxie par séance, ou un groupe normoxie (groupe témoin, 3 semaines d'exposition). Une augmentation du VO<sub>2max</sub> après CH a été démontrée chez les sujets du groupe hypoxique par rapport aux sujets du groupe normoxique. De plus, la FC, la PAS, la concentration de lactate dans le sang et l'évaluation de l'effort perçu pendant l'exercice sous-maximal ont diminué chez les sujets exposés à l'HI (175). Mallet et al. (2) ont détaillé avec précision les mécanismes biologiques protecteurs et thérapeutiques dans le cadre de plusieurs dysfonctions cardiovasculaires.

Les résultats précliniques et cliniques actuels suggèrent que le CH peut être une option thérapeutique innovante et non pharmacologique dans les maladies cardiovasculaires.

#### **2.4.2. Pathologies neurologiques et cérébrovasculaires**

L'accident vasculaire cérébral étant un événement imprévisible, il n'existe pas de données à ce jour concernant les effets protecteurs du CH intermittent sur la survenue de cet événement chez l'homme. Les études réalisées chez l'animal permettent toutefois d'envisager un effet neuroprotecteur du CH intermittent (178). Les données précliniques et observationnelles supportent que le CH intermittent est bénéfique sur la prévention (préconditionnement) et l'amélioration de la récupération (post-conditionnement) dans le cadre de la pathologie vasculaire ischémique cérébrale (179). Miller et al. (180) en exposant des souris adultes à une HC (2 h,  $FiO_2 = 11\%$ ) 48 h avant une ischémie focale induite par une période transitoire de 90 minutes d'occlusion de l'artère cérébrale moyenne ont montré que le volume de l'infarctus était réduit chez les animaux soumis à l'hypoxie par rapport aux témoins (2 h de normoxie,  $FiO_2 = 21\%$ ). Ces résultats suggèrent un effet neuroprotecteur structurel du preconditionnement hypoxique continu. Comme une seule séance de preconditionnement hypoxique continue ne déclenche pas un état de protection soutenu (au-delà d'environ 48h), des études supplémentaires ont été conduites sur les effets protecteurs de l'exposition répétée à l'hypoxie normobare. Stowe et al. (107) ont ainsi montré que le CH par expositions répétées à l'hypoxie (neuf séances sur deux semaines, 2 ou 4 h,  $FiO_2 = 8$  ou  $11\%$ ) protège contre les accidents vasculaires cérébraux focaux transitoires pendant huit semaines après la fin de l'intervention, et réduit l'inflammation post-ischémique.

Dans un modèle d'accident vasculaire cérébral ischémique chez le rat, il a été démontré que le post-conditionnement hypoxique pendant sept jours avec une fraction d' $O_2$  inspiratoire

modérément réduite ( $\text{FIO}_2 = 12\%$ , 4 h par jour) améliore la neurogenèse hippocampique, inverse l'apprentissage spatial et les déficiences de mémoire induites par l'accident vasculaire cérébral (89). Une étude récente (181) vient appuyer ces résultats où 20 souris ont été randomisées, à la suite d'une ischémie cérébrale induite par l'occlusion de trois vaisseaux, soit dans un groupe hypoxique ( $n = 10$ , sept jours, 4 h par jour, hypoxie hypobare avec une altitude simulée de 5000 m) ou dans un groupe de normoxie ( $n = 10$ ). Les souris exposées à l'hypoxie présentent une amélioration de la récupération fonctionnelle cognitive, associée à une augmentation du sauvetage neuronal. Fait intéressant, et conformément aux résultats des études de préconditionnement (107), les auteurs suggèrent que le CH intermittent peut accélérer la récupération de la fonction cognitive en atténuant la neuro-inflammation.

Bien que nous ne disposions que de données chez l'animal, le CH a été proposé comme un moyen d'améliorer la récupération fonctionnelle chez l'homme post-accident vasculaire cérébral, d'une part en diminuant l'inflammation et d'autre part en favorisant la neurogenèse et en potentialisant la neuroplasticité (179). Ces effets nécessitent cependant d'être confirmée par des études cliniques spécifiques. L'application du CH intermittent au spectre des démences n'a à ce jour pas encore été évaluée chez l'homme, même si certains résultats apparaissent prometteurs sur des modèles animaux de maladie d'Alzheimer (182).

Concernant les effets du CH intermittent chez les patients blessés médullaires, les données disponibles mettent en évidence un rôle du CH intermittent sur la stimulation de la plasticité médullaire et le renforcement des voies synaptiques épargnées par le traumatisme. Trumbower et al. (183) ont par exemple montré qu'une seule session d'HI, utilisant des cycles courts d'hypoxie/réoxygénation (15 cycles de 60 à 90 s d'hypoxie,  $\text{FiO}_2 = 9\%$ , entrecoupés de 60 s de normoxie ; altitude simulée de 6500 mètres) peut induire une récupération motrice (augmentation de la force des muscles fléchisseurs plantaires) et fonctionnelle des membres, et une amélioration de la ventilation, qui persistaient jusqu'à 90 min après l'exposition chez des

patients présentant une atteinte médullaire incomplète. D'autres études ont montré les effets combinés du CH intermittent et d'une prise en charge rééducative spécifique sur la marche. Chez les personnes ayant des lésions incomplètes de la moelle épinière une amélioration de l'endurance et de la vitesse de marche était mise en évidence (184), persistant jusqu'à deux semaines après la fin de l'intervention (185). Une amélioration des performances d'équilibre a également été démontrée (185). L'intérêt du CH s'est également étendu à la performance cognitive du sujet âgé. De nombreuses études réalisées chez le rat ont rapporté que l'exposition à l'HI entraîne des changements structuraux, histochimiques et de la sécrétion des neurotransmetteurs dans de nombreuses régions du système nerveux central (186). Ces régions comprennent l'hippocampe, le cortex frontopariétal, le septum, le cerveau antérieur basal, la médulla, les pons et le cervelet (187). Les changements structuraux comprennent, sans toutefois s'y limiter, une diminution de l'excitabilité des neurones de l'hippocampe (188), des réductions des sites de liaison aux récepteurs N-méthyl-D-aspartate (187) et des altérations des facteurs de transcription qui jouent un rôle important dans la survie neuronale et la consolidation de la mémoire dans les régions de l'hippocampe (189). Les altérations histochimiques signalées comprennent des niveaux d'activité accrus de la NOS inductible et de cyclooxygénase-2, qui initient des voies menant à la production d'espèces de l'oxygène réactives (187). Schega et al. (190) ont réalisé un essai contrôlé-randomisé chez 34 sujets âgés (60-70 ans) sans troubles cognitifs assignés à des séances d'exposition à l'HI ou à la normoxie à raison de 3 séances/semaine pendant 6 semaines, chaque séance précédant un entraînement à l'effort de 30 min combinant force et endurance cardio-respiratoire. La prise en charge incluant l'exposition hypoxique a induit une amélioration supérieure de la performance cognitive ainsi que de la qualité de vie du sujet âgé par rapport à la normoxie. Ainsi, si le CH semble être une approche bien tolérée et associée à certaines améliorations cliniques significatives, il reste encore à déterminer si les améliorations cognitives observées chez le sujet âgé suite à un protocole

d'exposition hypoxique sont en lien avec une amélioration de la santé cérébrovasculaire (c'est-à-dire à une meilleure régulation du tonus vasculaire et une meilleure réactivité vasculaire).

### **2.4.3. Pathologies respiratoires**

La littérature suggère l'intérêt du CH intermittent dans la prise en charge des patients atteints de certaines maladies respiratoires chroniques. Chez 11 sujets présentant un SAOS sévère, exposés au cours des phases de sommeil lent à 10 cycles de 3 minutes d'hypoxie ( $FiO_2 = 8\%$ , altitude simulée lors de l'exposition hypoxique de 6900 mètres) et 5 minutes de normoxie ( $FiO_2 = 21\%$ ), Aboubakr et al. (191) observent une diminution de la résistance des voies aériennes supérieures indiquant un phénomène de facilitation des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures. Par contre, le même protocole d'HI ne modifie pas la pression de fermeture critique des voies respiratoires supérieures au sein d'une même population (192). Ces résultats pourraient suggérer l'utilisation de l'HI comme traitement d'appoint dans le SAOS et comme adjuvant à d'autres traitements conventionnels (186). Panza et al. (193) utilisaient l'HI modérée 5 jours/semaine pendant 3 semaines chez des patients avec SAOS et hypertension. Le protocole consistait en douze cycles d'hypoxie de 2 minutes entrecoupés de 2 minutes de normoxie. Les résultats ont montré une diminution de la PA, une amélioration de la fonction neurocognitive et aucune maladaptation métabolique. En outre, l'HI modérée a amélioré la fonction des voies respiratoires supérieures pendant le sommeil. Le CH intermittent a également été évalué dans le cadre de la BPCO. L'exposition répétitive à l'HI (15 séances sur 3 semaines, trois à cinq cycles de 3 à 5 min d'hypoxie,  $FiO_2 = 12-15\%$ , séparés par des intervalles normoxiques de 3 min), chez 18 patients atteints de BPCO selon un plan d'étude contrôlé randomisé et en double aveugle augmente la masse totale d'hémoglobine, l'aptitude cardiorespiratoire (194), améliore la sensibilité du baroréflexe et améliore la réponse ventilatoire hypercapnique sans modifier la réponse ventilatoire hypoxique (195).

#### 2.4.4. Pathologies métaboliques

L'obésité est souvent associée à des anomalies de sommeil, comme le SAOS. Le SAOS est caractérisé par une interruption (apnée) ou une diminution (hypopnée) du flux respiratoire répété dans le temps durant le sommeil. Ce phénomène induit une HI sévère nocturne responsable d'une morbidité cardiovasculaire, métabolique et cérébrale (196). Les comorbidités associées au SAOS illustrent ainsi dans le contexte des pathologies respiratoires, les effets potentiellement délétères de l'HI. Ainsi, l'hypoxie semble être une arme à double tranchant car, d'une part, l'exposition répétée à l'hypoxie peut jouer un rôle pathogène ou délétère dans conditions telles que le SAOS, alors que, d'autre part, une exposition contrôlée à l'hypoxie est proposée et expérimentée en tant que thérapeutique complément pour la prise en charge de l'obésité et de ses comorbidités.

L'exposition permanente à l'altitude s'accompagne d'un risque plus faible d'obésité, tandis que les séjours en haute altitude sont généralement associés à une perte de masse corporelle. Un bilan énergétique négatif lors de l'exposition à l'hypoxie peut être dû à une combinaison de changements dans les déterminants de la dépense énergétique (métabolisme de base et dépense énergétique de l'activité physique) et de l'apport énergétique (appétit) (197).

Dünnwald et al. (198) ont méta-analysé toutes les études antérieures à 2019, en comparant la masse corporelle et la composition corporelle de populations réalisant des séjours à trois niveaux d'altitude (altitude modérée 1500-3500 m; haute altitude 3500-5300 m; et altitude extrême > 5300 m), en contrôlant l'AP, la nutrition, la durée du séjour et le type d'exposition. A ces niveaux d'altitude des pertes de poids aux dépends des masses grasse et maigre d'autant plus importantes que l'altitude était élevée et la durée du séjour longue. Le fait d'être physiquement actif en hypoxie (par opposition à l'exposition passive) entraînait des effets plus importants, encore amplifiés par une durée d'exposition accrue (198). Lippl et al. (199) ont montré dans une étude non contrôlée menée sur 20 sujets obèses que l'exposition à une HH

pendant une semaine (2650 mètres d'altitude, équivalent à une HN avec une  $FiO_2 = 15.6\%$ ) entraînait une perte de poids, une élévation du métabolisme basal et une diminution de l'apport alimentaire. Les études menées chez l'animal, confirment le bénéfice du CH intermittent sur le profil métabolique perturbé dans l'obésité : concentrations sanguines de glucose et de cholestérol, activité enzymatique mitochondriale, glycolyse, oxydation des acides gras (200, 157). Haufe et al. (167) ont montré dans une étude contrôlée, randomisée (en simple aveugle), sur un groupe de 20 sujets normo-pondérés ou en surpoids qu'un entraînement en endurance en condition hypoxique (60 minutes de course sur tapis à une FC mesurée à  $3 \text{ mmol.l}^{-1}$  de lactate, 3 fois par semaine pendant 4 semaines,  $FiO_2 = 15\%$ , équivalent à une altitude simulée de 2700 mètres) comparé à un entraînement conduit à la même intensité en normoxie produisait une réduction significative de la masse grasse, des concentrations de triglycérides et des concentrations basales d'insuline. Outre un effet sur le poids, l'exposition hypoxique combinée à un entraînement à l'effort en endurance (3 sessions de 60 min par semaine pendant 4 semaines, sur tapis de course, à une intensité correspondant à 65% du  $VO_{2max}$ ) chez des sujets en surpoids ou obèses et sédentaires, a permis une réduction significative de la masse grasse du groupe hypoxique ( $n = 24$ ,  $FiO_2 = 15\%$ ) comparativement au groupe réalisant l'entraînement en normoxie ( $n = 21$ ,  $FiO_2 = 21\%$ ) (201). Par ailleurs, le CH intermittent associé à l'exercice pourrait agir sur les comorbidités de l'obésité, et en particulier sur la PA. Ainsi, dans une étude comprenant 4 semaines d'entraînement à l'effort en endurance et en force, combiné à un régime hypocalorique et à une exposition hypoxique (3 sessions de 120 minutes par semaine,  $FiO_2 = 16,4$  à  $14,5\%$ , altitude simulée comprise entre 2000 et 2950 m), l'entraînement en hypoxie entraînait une perte de poids significative ainsi qu'une réduction de la pression artérielle moyenne et systolique plus élevées comparativement au même programme réalisé en condition normoxique ( $FiO_2 = 21\%$ ) (174). Dans l'ensemble, ces résultats soutiennent le CH intermittent en tant qu'une thérapie d'appoint pour potentialiser la perte de poids chez les patients obèses,

même si les modalités optimales d'exposition et les effets cardiovasculaires et métaboliques induits restent à préciser.

De l'athlète au patient, le CH intermittent représente un champ de recherche innovant et prometteur, allant de l'amélioration des performances humaines à la prévention et au traitement de certaines pathologies. La définition de la « juste dose » d'hypoxie semble toutefois être un élément clé pour l'applicabilité de cette technique à une plus grande échelle. L'harmonisation des protocoles de conditionnement ainsi que la validation de biomarqueurs de tolérance et d'efficacité du CH intermittent représentent également des défis majeurs dans ce domaine.

<b>Contexte clinique</b>	<b>Effets potentiels principaux</b>
Obésité	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduction du poids corporel (159)</li> <li>• Réduction de la glycémie (159)</li> <li>• Diminution de l'appétit (40)</li> <li>• Amélioration de la masse grasse et de la concentration plasmatique des triglycérides (167)</li> </ul>
Vieillesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration de la fonction vasculaire endothéliale (137)</li> <li>• Réduction de la PA (137)</li> <li>• Amélioration de la performance cognitive (190)</li> </ul>
Maladies cardio-vasculaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduction de la PA (136)</li> <li>• Amélioration de la rigidité artérielle (140)</li> </ul>

Tableau 1. Intérêts principaux du CH dans différents contextes cliniques selon la littérature actuelle.

## Synthèse

- Le CH est défini comme la procédure par laquelle un stimulus est appliqué à l'organisme à proximité, mais en dessous de la dose à laquelle ce stimulus devient délétère.
- Le phénomène de préconditionnement repose sur le principe de base selon lequel les organismes développent des défenses complexes et actives pour lutter contre les conditions défavorables telles que la privation d'O<sub>2</sub>.
- Les mécanismes endogènes de protection et de réparation dans l'objectif d'appliquer les stratégies de CH à des fins thérapeutiques ont été investigués.
- Qu'il soit aigu ou répété, le CH semble s'accompagner de changements substantiels dans l'expression des gènes.
- Le CH chez le sujet sain est une intervention potentiellement utile pour améliorer certaines fonctions physiologiques.
- Le CH chez le patient a été utilisé pour améliorer certaines fonctions physiologiques et facteurs de risque de maladies aiguës et chroniques.
- De l'athlète au patient, le CH représente un champ de recherche innovant et prometteur, allant de l'amélioration des performances humaines à la prévention et au traitement de certaines pathologies.
- La définition de la « juste dose » d'hypoxie semble toutefois être un élément clé pour l'applicabilité de cette technique à une plus grande échelle.
- Des études cliniques supplémentaires sont cependant nécessaires pour confirmer l'utilisation du CH en tant qu'outil thérapeutique.

### **3. Vieillesse**

#### **3.1. Définition**

Le vieillissement est un processus irréversible, entraînant le déclin progressif des capacités physiologiques et cognitives. Il se caractérise par une réduction de la capacité fonctionnelle du corps à partir du début de l'âge adulte. Le vieillissement constitue le principal facteur de risque dans la survenue d'événements pathologiques (e.g. cardiovasculaires, cérébrales et cognitifs) en induisant une dégénérescence de la santé vasculaire (202). Cette influence est non seulement liée à une prévalence plus élevée de facteurs de risque cardiovasculaires chez les personnes âgées, mais aussi également à un effet indépendant du vieillissement sur la santé cardiovasculaire (203). Le vieillissement est un processus inévitable, la connaissance croissante des mécanismes sous-jacents au processus de vieillissement dans le système cardiovasculaire a conduit à changer la vision du vieillissement vasculaire. D'où le concept de vieillissement vasculaire en tant que facteur de risque cardiovasculaire modifiable (204). En conséquence, la façon de prévenir ou retarder le vieillissement cardiovasculaire fait maintenant l'objet d'un débat en vue de réduire la morbidité, la déficience et les coûts de santé (205).

#### **3.2. Epidémiologie**

Selon l'OMS (organisation mondiale de la santé) en 2019, la proportion d'adultes âgés de 60 ans et plus augmente plus rapidement que tout autre groupe d'âge et d'ici 2050, plus d'un cinquième de la population mondiale sera âgée de 60 ans ou plus (206).

En France, au 1er janvier 2020, les personnes âgées d'au moins 65 ans représentent 20,5 % de la population. Entre 2000 et 2020, la hausse pour les habitants âgés de 75 ans ou plus, représente près d'un habitant sur dix au 1er janvier 2020. Selon le scénario central des projections de population publiées par l'INSEE (institut national de la statistique et des études économiques)

en 2016, si les tendances démographiques se maintenaient, la France compterait 76,4 millions d'habitants au 1er janvier 2070. La quasi-totalité de la hausse de la population concernerait les personnes âgées de 65 ans ou plus, avec une augmentation particulièrement forte pour les personnes de 75 ans ou plus.

### **3.3. Mécanismes et conséquences du vieillissement**

#### **3.3.1. Dysfonctionnement vasculaire**

Le vieillissement vasculaire est caractérisé par des changements fonctionnels et structurels de l'endothélium et des cellules musculaires lisses, ainsi que par des altérations des voies de communication entre ces deux couches cellulaires qui forment la paroi vasculaire (207). L'altération de la vasodilatation endothéliale est une manifestation précoce du vieillissement artériel qui précède les manifestations cliniques du dysfonctionnement vasculaire (altération de la régulation du tonus vasculaire et de la réactivité vasculaire) (208). Une autre caractéristique du vieillissement vasculaire est une augmentation de la rigidité artérielle secondaire à la perte d'élasticité artérielle, compromettant l'adaptation vasculaire au flux sanguin et aux changements de pression. Cette rigidité artérielle élevée se manifeste par une augmentation de la vitesse de propagation des ondes de pression/écoulement qui peut être mesurée de différentes manières et notamment par la détermination de la vitesse de l'onde de pouls (VOP).

La rigidité artérielle est toujours précédée d'une altération de la vasodilatation endothéliale suggérant une relation de cause à effet entre les 2 phénomènes (209). Dans ce contexte de dysfonctionnement endothélial, d'autres troubles fonctionnels associés au vieillissement et à certaines maladies (cardiovasculaires) contribueront au développement d'altérations structurelles, qui à leur tour contribuent à la rigidité vasculaire et à une altération supplémentaire de la fonction endothéliale. Le déclin fonctionnel et les altérations structurelles

du système vasculaire lié au vieillissement s'accompagnent également d'une capacité défectueuse de réparation vasculaire qui contribue à la gravité accrue des maladies vasculaires chez les personnes âgées (210). Compte tenu du rôle du dysfonctionnement endothélial (associé à la morbi-mortalité) dans le développement du dysfonctionnement macro- et microvasculaire et de mortalité, le maintien du fonctionnement de cette couche vasculaire est considéré comme un déterminant essentiel du bien vieillir en bonne santé (211, 212).

### **3.3.2. Dysfonctionnement endothélial**

Il existe une énorme quantité de preuves montrant la présence d'un dysfonctionnement endothélial dans le système vasculaire vieilli à la fois chez les modèles animaux (213, 214) et chez les humains (215, 212). En particulier, la réduction de la vasodilatation dépendante de l'endothélium a été systématiquement décrite *in vitro* et *in vivo* dans différents lits vasculaires d'animaux et d'humains âgés. Les preuves scientifiques rapportées suggèrent fortement que la pathogenèse du dysfonctionnement endothélial dépendant de l'âge est clairement multifactorielle, avec plusieurs mécanismes physiopathologiques contribuant à la détérioration fonctionnelle des cellules endothéliales vasculaires. L'endothélium vasculaire est composé d'une monocouche de cellules endothéliales, qui forment l'interface entre les cellules musculaires lisses sous-jacentes de la lumière vasculaire (216). Les cellules endothéliales partagent un ensemble commun de fonctions, dont la régulation de l'hémostase, le maintien de la perméabilité vasculaire, la médiation des réponses immunitaires aiguës et chroniques à divers types de blessures et le contrôle du tonus vasculaire (217). En condition physiologique, l'eNOS (endothéliale monoxyde d'azote synthase), une enzyme présente dans ces cellules, produit du NO, qui est un petit gaz soluble aux fortes propriétés vasodilatatrices, anti-inflammatoires et antioxydantes qui joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie vasculaire (218). Cette voie de synthèse est dite « NOS-dépendante », car elle requiert l'action de cette enzyme et de ses cofacteurs [dihydronicotinamide-adénine dinucléotide phosphate (NADPH),

tétrahydrobioptérine (BH<sub>4</sub>) et O<sub>2</sub>] pour catalyser son substrat (L-arginine) en NO. Il se diffuse ensuite dans le muscle lisse où il réagit avec le guanylate cyclase, produit de la guanosine monophosphate cyclique, active la protéine kinase G et permet, la vasodilatation (219). Le NO produit à partir de la L-arginine par les NOS peut ne pas toujours être suffisant pour maintenir une homéostasie endothéliale appropriée, en particulier dans des conditions hypoxiques lorsque le pH sanguin s'élève. Il existe une autre voie de synthèse, provenant d'apports exogènes, dite « NOS-indépendante », utilisant comme substrat les réserves de nitrate (NO<sup>3-</sup>) et de nitrite (NO<sup>2-</sup>), qui ont la possibilité, d'être réduit en NO par la désoxyhémoglobine (220). De cette manière, il apparaît que cette voie peut exercer une fonction complémentaire, prenant en partie le relais de la synthèse du NO dès lors que la pression artérielle en O<sub>2</sub> diminue localement. La fonction eNOS est essentielle au maintien d'une homéostasie vasculaire appropriée. La signalisation du NO conduit directement à la dilatation des vaisseaux sanguins en stimulant la guanylyl cyclase soluble, entraînant une augmentation de la guanosine monophosphate cyclique et une relaxation ultérieure du muscle lisse vasculaire (221). Cependant, le NO a de multiples autres rôles distincts dans la physiologie vasculaire. Le NO exerce des fonctions antiplaquettaires, antithrombotiques, antiprolifératives et antiathérosclérotiques (222).

Le dysfonctionnement endothélial correspond à la diminution de la biodisponibilité du NO dans le système vasculaire. D'une manière générale, les mécanismes qui sous-tendent cette dysfonction peuvent être classés en 2 catégories de base : les processus de consommation qui transforment le NO biodisponible en d'autres espèces et les carences dans la production de NO dans l'endothélium. En effet, en provenance de différentes origines, les espèces radicalaires interagissent avec la synthèse du NO, entraînant en conséquence la diminution de sa biodisponibilité et l'altération de la vasodilatation du muscle lisse. En plus, La respiration mitochondriale et les complexes membranaires dihydronicotinamide-adénine dinucléotide phosphate oxydase, qui, en condition physiologique, constituent les deux sources principales

de production d'ERO, sont exacerbées par le vieillissement et le déséquilibre du statut pro/antioxydant. Ainsi, les ERO produites au travers de ces deux complexes réagissent avec le NO pour former du peroxynitrite ( $\text{ONOO}^-$ ), une espèce réactive azotée impliquée dans la nécrose et la mort cellulaire. Par ailleurs, le peroxynitrite est également en mesure d'entraîner l'inhibition de certaines enzymes anti-oxydantes (223) et le découplage de l'eNOS via l'oxydation de fils cofacteur  $\text{BH}_4$  en  $\text{BH}_3$  (224), qui est biologiquement inactif et conduit au découplage eNOS, créant un cercle vicieux dans lequel plus de ERO sont produits au lieu de NO (Figure 5) (225). Ainsi, le vieillissement est un facteur indépendant, entraînant la diminution de l'activité de l'eNOS ou encore la réduction de son cofacteur  $\text{BH}_4$ , il est aussi l'un des principaux promoteurs du stress oxydant et de l'inflammation chronique de bas grade (226).

Un autre mécanisme potentiel de découplage eNOS implique la biodisponibilité (relative de l'endothélium) de la L-arginine ou de son inhibiteur, la diméthyl-l-arginine asymétrique (ADMA). Il a été démontré que la supplémentation en L-arginine soulage partiellement la dysfonction endothéliale chez divers modèles de sujets animaux et humains (227, 228).

Finalement, le vieillissement vasculaire et le dysfonctionnement endothélial semblent agir en parallèle, se renforcent et s'articulent selon une boucle de rétroaction négative responsable de la diminution de la biodisponibilité du NO et de la survenue des pathologies cardiovasculaires et neurodégénératives.

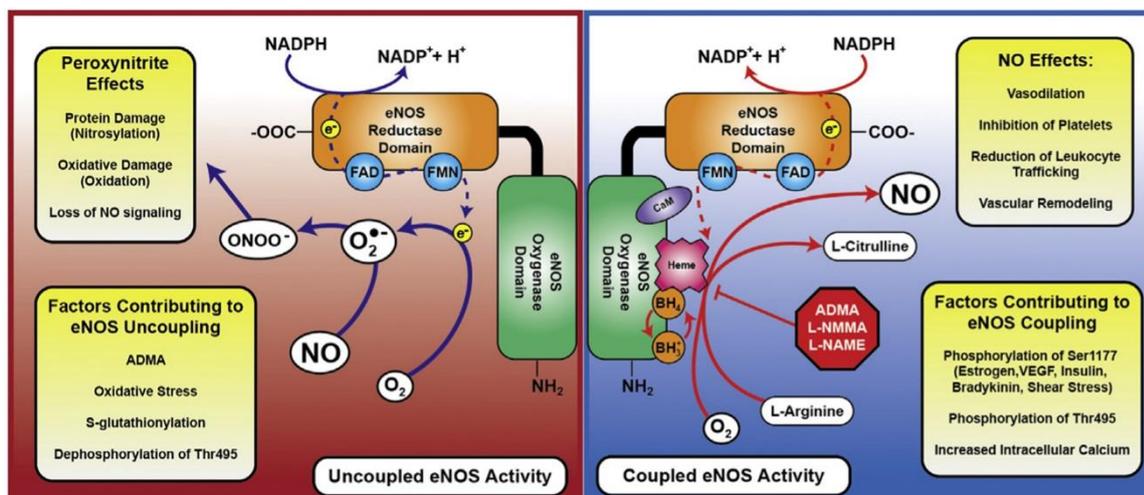


Figure 5. Régulation, couplage et découplage eNOS. (224)

### 3.3.3. Inflammation artérielle

Les mécanismes impliqués dans l'inflammation vasculaire sont complexes et conduisent souvent à des « cercles vicieux » dans lesquels le résultat de processus inflammatoires conduit à plus d'inflammation (229, 230, 231).

Typiquement, dans les discussions sur le déclin de la santé vasculaire lié à l'âge, il existe deux manifestations majeures de l'inflammation : la formation de plaque (athérosclérose) et d'autres contributions regroupées sous l'égide du stress oxydatif. L'athérosclérose est maintenant considérée comme une maladie inflammatoire chronique spécifique (232, 230). Elle commence à l'adolescence lorsque des traînées graisseuses de cholestérol commencent à se déposer dans les parois des grandes artères (233). Les cellules inflammatoires s'accumulent au début de la formation de plaque (232, 230). Les monocytes mûrissent en macrophages dans la plaque et forment des cellules en mousse lorsqu'ils absorbent les lipoprotéines dans la plaque (232, 230). Finalement, ces macrophages meurent et forment un noyau nécrotique dans la plaque. La signalisation pro-inflammatoire contribue également à la fibrose, à la prolifération des cellules musculaires lisses et à une inflammation supplémentaire sur le site de la plaque (232, 230). Il existe également un lien intime entre l'inflammation et le stress oxydatif, considéré comme la

cause profonde du vieillissement biologique (234, 235). L'hypothèse du vieillissement lié au stress oxydatif suggère que les ERO sont produits comme un sous-produit du métabolisme aérobie, qui, au fil du temps, en s'accumulant lors du vieillissement peut favoriser une inflammation liée à l'âge sous-jacente à un large éventail de processus dégénératifs. Il existe des preuves solides que le dysfonctionnement endothélial causé par une augmentation du stress oxydatif contribue de manière significative à une altération de la dilatation coronaires (236), favorisant l'ischémie myocardique. Ce dysfonctionnement endothélial est responsable également d'un découplage neurovasculaire, altérant l'ajustement du flux sanguin cérébral à l'augmentation de la demande en O<sub>2</sub> et en nutriments associée à l'activation neuronale (237).

#### **3.3.4. Rigidité artérielle**

L'un des premiers changements mesurables dans la fonction vasculaire, après une inflammation artérielle, est la rigidité artérielle. Chez les personnes âgées, la rigidité artérielle est associée au déclin cognitif et à la pathologie liée à l'âge, y compris la maladie d'Alzheimer et d'autres démences (238). L'augmentation de la PA est le principal mécanisme par laquelle la rigidité artérielle augmente tout au long de la vie et se manifeste par des dommages et des maladies plus tard dans la vie (239, 240). La rigidité artérielle semble précéder de nombreux changements négatifs dans le reste de la circulation cérébrale, la santé du cerveau et la cognition. Comme elle est mesurable par des méthodes non invasives, il s'agit d'un candidat de choix à cibler pour la prévention et/ou l'évaluation d'interventions précoces. Les fibres élastiques, le collagène et les cellules musculaires lisses soutiennent la paroi artérielle (241). Les composants élastiques de la paroi artérielle se détériorent au cours de la vie, en raison d'un certain nombre de mécanismes omniprésents dans le vieillissement. La rigidité artérielle semble suivre une trajectoire exponentielle avec l'âge (242). Une fois endommagées, les fibres élastiques ne sont généralement pas remplacées (241). Au lieu de cela, du collagène, plutôt que de l'élastine, est produit, ce qui augmente la rigidité (243, 244). De plus, tout au long de la vie, les couches

élastiques peuvent se calcifier (245), ce qui pourrait compromettre la fonction artérielle par la perte de fonctionnalité de l'élastine (246, 247) (Figure 6).

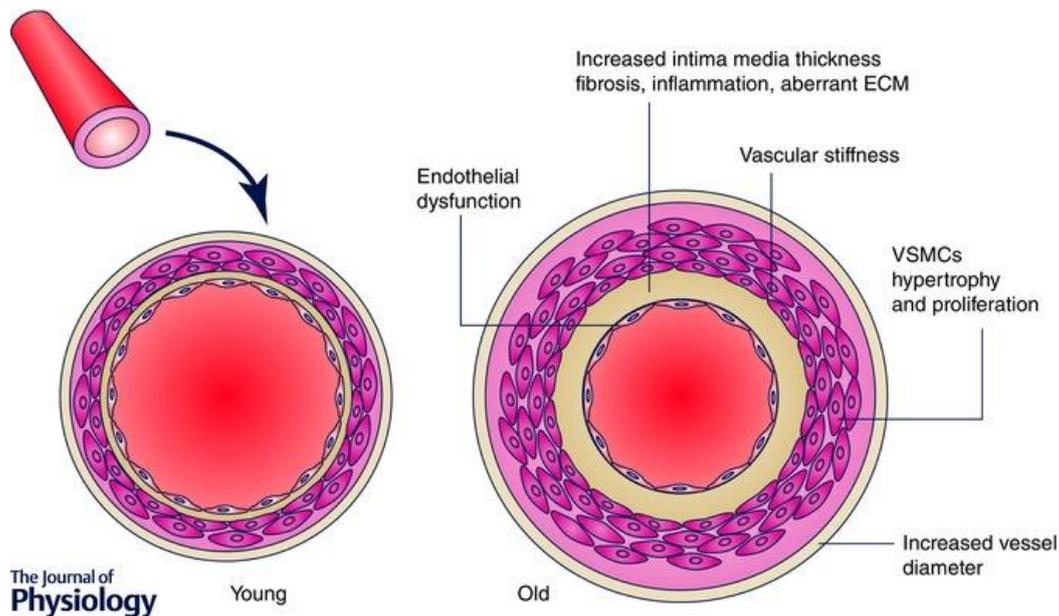


Figure 6. Changements structurels de la vascularisation liés à l'âge (430).

### 3.3.5. Conséquences cognitives

Il est bien établi que la rigidité artérielle est un prédicteur de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires, en particulier des accidents vasculaires cérébraux et des maladies coronariennes (248, 249). La preuve liant la rigidité artérielle systémique au déclin cognitif et à la démence est plus récente malgré certaines divergences entre les études liées aux désigns des études (transversales vs longitudinales), à l'hétérogénéité des populations étudiées et à la qualité des outils de dépistage cognitif. En général, une VOP plus élevée prédit une performance cognitive diminuée et un déclin cognitif plus prononcé, comme l'ont démontré les revues systématiques et les méta-analyses récentes (250, 251). Il existe également un consensus sur le fait que la VOP carotido-fémorale (cfPWV) est un puissant prédicteur du déclin cognitif chez

les personnes âgées, indépendamment d'autres facteurs de risque qui pourraient également affecter la cognition, tels que l'hypertension, l'âge ou l'éducation (252, 253).

Dans une population d'environ 3000 sujets (âge moyen de 46 ans), Pase et al. (254) ont montré qu'une VOP carotido-fémorale élevée était associée à de faibles performances cognitives (vitesse de traitement et fonction exécutive) chez les adultes d'âge moyen (45-65 ans) mais pas chez les sujets les plus jeunes (30-45 ans). Cependant, dans le groupe plus jeune, il y avait une association significative entre la VOP et les marqueurs de l'atrophie cérébrale, confirmant l'hypothèse selon laquelle la rigidité artérielle est un facteur de risque de mauvais vieillissement cérébral.

Les mécanismes par lesquels la rigidité artérielle entraîne une neuro-dégénérescence, un dysfonctionnement cérébral, et des troubles cognitifs ont été proposés suite aux études réalisées chez l'animal. Dans un modèle animal de calcification carotidienne, la rigidité artérielle, caractérisée par une conformité et une distensibilité réduites, une plus grande épaisseur intima-média (I-M) et un dépôt de collagène, est suffisante pour produire une augmentation du flux pulsatile des vaisseaux sanguins cérébraux de grande et moyenne taille. La pulsatilité est connue pour favoriser la production des ERO par l'activation de la dihydronicotinamide-adénine dinucléotide phosphate oxydase, et le stress oxydatif qui en résulte conduit au développement de la gliose cérébrale. Les dommages liés à ce stress oxydatif et l'inflammatoire peuvent perturber la fonction endothéliale et entraîner une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, un découplage neurovasculaire et une réduction du CBF. Avec une perfusion cérébrale compromise, l'arrivée des substrats énergétiques et la clairance des produits du métabolisme sont perturbées, entraînant une neurodégénérescence et des troubles cognitifs (255, 256, 257) (figure 7).

Finalement, d'un point de vue cérébral, le vieillissement constitue l'un des principaux facteurs de risque dans le développement des maladies neurodégénératives. Le cerveau, au regard de ses besoins énergétiques élevés, a besoin d'un apport sanguin en O<sub>2</sub> et en substrats énergétiques suffisant pour la maintenir la synthèse d'ATP et éliminer des déchets métaboliques (258). Normalement, le NO intervient dans la régulation chimique et la distribution du débit sanguin cérébral (259). Or, dans un contexte pathologique (e.g. Alzheimer, démence), certaines études ont montré une hypoperfusion de certaines aires corticales (260). De plus, il existe un consensus selon lequel l'homéostasie énergétique cérébrale est perturbée lors du vieillissement en raison d'une réduction chronique du débit sanguin cérébral (261). Collectivement, ces altérations précèdent les mécanismes de la neurodégénérescence et des troubles cognitifs (262).

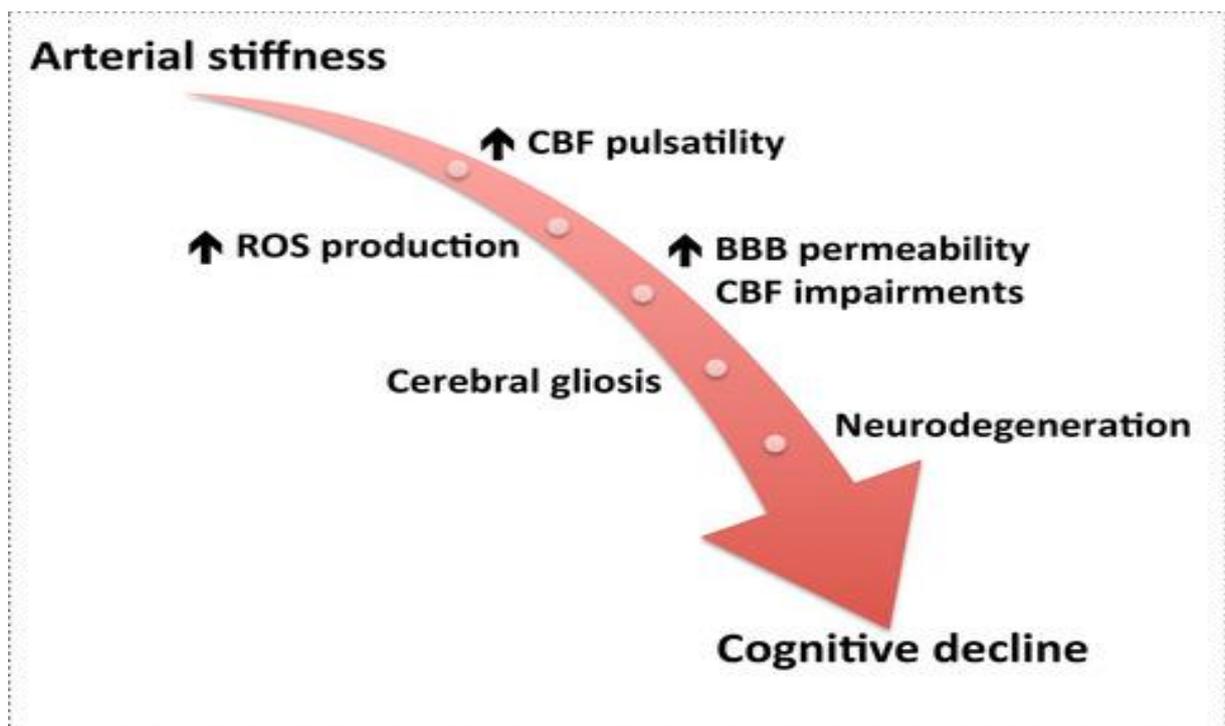


Figure 7. Le déclin de la fonction cognitive chez la personne âgée (256).

### **3.3.6. Conséquences physiques**

Le processus de vieillissement est associé à des changements inévitables dans les sphères physique, mentale et sociale. Le système locomoteur est affecté négativement, ce qui entrave souvent le fonctionnement quotidien indépendant. Un fonctionnement moteur limité chez les personnes âgées est souvent associé à la sarcopénie, qui est définie comme une perte de masse musculaire et de force et une détérioration de la fonction musculaire pouvant entraîner une incapacité physique, une mauvaise qualité de vie et la mort (263). Une diminution de la masse musculaire est observée dès la troisième décennie de la vie, mais le processus augmente rapidement à partir de 50 ans (264). Selon le Groupe de travail européen sur la sarcopénie chez les personnes âgées, la sarcopénie est diagnostiquée chez 10 % des personnes âgées de 60 à 70 ans et jusqu'à 50 % chez les personnes âgées de plus de 80 ans (265). La diminution de la masse musculaire est directement responsable de la déficience fonctionnelle avec perte de force, probabilité accrue de chutes et perte d'autonomie (266).

Le processus de vieillissement est irréversible et une grande attention a été accordée aux moyens de prévenir ses conséquences négatives. Les initiatives visant à maintenir à la fois l'indépendance le plus longtemps possible et la meilleure qualité de vie possible des personnes âgées sont cruciales. La qualité de vie chez les personnes âgées, quel que soit le sexe, est significativement associée à la préservation de la dextérité fonctionnelle (267), à la santé mentale et au statut socio-économique (268).

### **3.3.7. Conséquences métaboliques et musculaires**

Avec l'âge, la consommation d'énergie diminue (269), et en fonction de la dépense énergétique et du bilan énergétique, les personnes âgées peuvent perdre du poids. Il semble qu'il existe deux mécanismes généraux impliqués dans le développement de la baisse de l'appétit liée à l'âge : (1) réduction de la motivation à manger (faim) résultant de besoins énergétiques plus faibles, et

(2) signaux de satiété inhibiteurs à action plus rapide ou plus puissants. Au cours du vieillissement, la réduction des besoins et des dépenses énergétiques entraîne une réduction physiologique de l'apport énergétique. Ces changements sont associés à des altérations de la composition corporelle, avec une proportion accrue de graisse corporelle et une diminution de la masse musculaire maigre et de l'eau corporelle (270). Cependant, chez de nombreuses personnes âgées, la réduction de l'apport énergétique (résultant de la perte d'appétit) est supérieure à la réduction de la dépense énergétique, entraînant ainsi une perte de poids. Ce passage de l'anorexie « physiologique » à l'anorexie « pathologique » est souvent associé à la survenue de divers facteurs pathologiques et sociaux. Il peut également manifester des problèmes associés à la régulation de l'homéostasie énergétique et au contrôle de l'apport alimentaire. Ensuite, l'anorexie du vieillissement entraîne une malnutrition protéino-énergétique, une perte de poids supplémentaire et des complications secondaires (sarcopénie, fragilité, comorbidités et, finalement, une mortalité accrue).

En résumé, le vieillissement est associé à un profil cardiovasculaire défavorable se traduisant par une augmentation de la rigidité artérielle, un dysfonctionnement endothélial voire une hypertension artérielle, qui pouvant contribuer au dysfonctionnement cérébrovasculaire et, en finalement, au déclin cognitif. Les personnes à risque élevé de déclin cognitif peuvent subir un « vieillissement accéléré ».

### **3.4. Stratégies pour ralentir les effets du vieillissement**

L'activité physique (AP) est une proposition maintenant bien établie et efficace pour ralentir le processus du vieillissement. Une proposition d'interventions alternatives à l'entraînement à l'effort est également nécessaire pour les personnes ne souhaitant pas s'engager dans un programme d'AP. Le CH, a récemment émergé comme nouvelle modalité thérapeutique. Il semblerait ainsi que lorsque les caractéristiques (e.g. la sévérité, la durée et le nombre de cycle)

de l'exposition hypoxique soient adéquates, des adaptations positives notamment hématologiques, vasculaires, métaboliques et neurologiques puissent être observées chez l'homme en réponse à un programme de CH (6, 132).

### **3.4.1. L'activité physique**

L'AP a un effet positif sur la santé et la qualité de vie des personnes âgées (271). Elle aide à maintenir un poids normal, réduit le risque de maladies cardiovasculaires, de diabète de type II (272), de sarcopénie (273), protège contre l'apparition de la dépression (274) et affecte positivement les fonctions cognitives (275). Elle est également considérée comme un facteur réduisant le risque de décès dans ce groupe d'âge (276). Selon l'OMS (277), les personnes âgées de  $\geq 65$  ans devraient entreprendre 75 min d'AP aérobie d'intensité vigoureuse, ou 150 min d'AP aérobie d'intensité modérée ou une combinaison des 2 par semaine. En plus de ces activités centrées sur l'endurance cardio-respiratoire, l'OMS recommande également des activités de renforcement musculaire deux fois par semaine et des exercices d'équilibre au moins trois fois par semaine pour les personnes à mobilité réduite et à risque de chute.

L'exercice peut aider à préserver la fonction cérébrovasculaire et la fonction neuronale, puis la cognition, grâce à de multiples mécanismes (e.g. en améliorant la biodisponibilité du NO et réduisant le stress oxydatif). L'exercice régulier peut améliorer les déclinés de la fonction vasculaire liés à l'âge et même restaurer la fonction perdue en raison de l'inactivité physique (278). Les changements dans la rigidité artérielle peuvent suivre ceux de la PA, qui est également améliorée par l'entraînement physique (240). L'exercice régulier est également associé à une meilleure fonction endothéliale systémique évaluée par dilatation dépendante de l'endothélium (279) et à une production accrue de NO (280), ce qui peut protéger le système vasculaire du cerveau contre l'athérogenèse. Plus généralement, les mécanismes discutés ci-dessus impliquant également des changements dans les niveaux de stress oxydatif et

d'inflammation, ainsi que des stimuli de stress de cisaillement (shear stress) répétés avec l'entraînement, contribuent probablement à l'amélioration induite par l'exercice de la fonction endothéliale systémique (281, 278). L'amélioration de la fonction vasculaire ou l'amélioration de la rigidité artérielle et du dysfonctionnement endothélial liée à l'âge avec l'exercice aérobie régulier se traduit probablement par une amélioration de la circulation cérébrale même si ceci doit être confirmé (281).

### **3.4.2. Conditionnement hypoxique dans le vieillissement**

Le CH intermittent peut améliorer la relaxation dépendante de l'endothélium et la formation de réserves de NO vasculaires libérables chez les jeunes rats (4-8 semaines) spontanément hypertendus. Manukhina et al. (284) ont montré que le CH intermittent (9,5-10% O<sub>2</sub>, 5-10 min, 5-8 fois par jour, 20 jours) a également induit la formation de réserves de NO disponibles et a amélioré la capacité des anneaux aortiques à stocker le NO. Par conséquent, l'effet antihypertenseur du CH intermittent chez les jeunes rats est associé à la prévention du dysfonctionnement endothélial et à une accumulation accrue de réserves de NO dans les parois vasculaires. Une adaptation positive relativement bien établie du CH sur la fonction vasculaire endothéliale est une diminution significative de la PA suite à un protocole de CH (12% O<sub>2</sub> for 10 min, 5 min d'hypoxie suivie de 5 min de normoxie, 4/jour, SaO<sub>2</sub> finale = 85%), observée chez le sujet sain âgé (60-74 ans) avec une bonne tolérance au programme (137). Cet effet semble être notamment médié par le métabolisme du NO, induisant une contre-mesure au dysfonctionnement endothélial par l'hypoxie. L'intérêt du CH s'est également étendu à la performance cognitive du sujet âgé. Schega et al. (190) ont montré l'intérêt de combiner l'HI à l'exercice. Dans un essai contrôlé-randomisé sur 34 sujets âgés (60-70 ans) sans troubles cognitifs, assignés à un protocole d'exposition à l'HI ou à la normoxie à raison de 3 séances/semaine pendant 6 semaines. Ces séances précédaient un entraînement à l'effort de 30 min combinant force et endurance. Combiner HI et exercice améliorait ainsi davantage la

performance cognitive ainsi que la qualité de vie du sujet âgé en comparaison à la situation normoxique. De plus, Baillieul et al. (179) ont montré que le CH peut induire une forme de neuroprotection ou de neuroplasticité, notamment en cas de maladies touchant le système nerveux central.

Ainsi, si le CH semble être une approche bien tolérée et associée à certaines améliorations cliniques significatives, il reste encore à déterminer si les améliorations cognitives observées chez le sujet âgé suite à un protocole d'exposition hypoxique sont en lien avec une amélioration de la santé cérébrovasculaire.

## Synthèse

- Le vieillissement est un processus irréversible, entraînant le déclin progressif des capacités physiologiques et cognitives.
- Le vieillissement constitue le principal facteur de risque dans la survenue d'évènements pathologiques (cardiovasculaires, cérébrales et cognitifs) en induisant une dégénérescence de la santé vasculaire.
- Le vieillissement vasculaire est caractérisé par des changements fonctionnels et structurels de l'endothélium et des cellules musculaires lisses.
- Le vieillissement vasculaire induit des conséquences cognitives et physiques.
- Prévenir ou retarder le vieillissement cardiovasculaire est un enjeu majeur en vue de réduire la morbidité, la déficience et les coûts de santé.
- Une proposition d'interventions alternatives à l'entraînement à l'effort est nécessaire pour les personnes ne souhaitant pas ou ne pouvant pas s'engager dans un programme d'AP.
- Le CH, semble être une approche bien tolérée et associée à certaines améliorations cliniques significatives ; il reste encore à déterminer si les améliorations cognitives observées chez le sujet âgé suite à un protocole d'exposition hypoxique sont en lien avec une amélioration de la santé cérébrovasculaire.

## 4. Obésité

### 4.1. Définition

L'OMS a défini le surpoids et l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. Le principal indicateur de mesure utilisé est l'IMC. Il tient compte de la morphologie de l'individu sans distinction entre masse grasse et masse musculaire. L'IMC est une mesure simple du poids divisé par le carré de la taille, exprimé en  $\text{kg/m}^2$  couramment utilisée pour estimer le surpoids et l'obésité chez l'adulte ; le surpoids correspond à un IMC compris entre 25 et 30  $\text{kg/m}^2$ , l'obésité à un IMC entre 30 et 40, et l'obésité massive à un IMC dépassant 40  $\text{kg/m}^2$  (285) (tableau 2).

Défini comme	IMC ( $\text{Kg/m}^2$ )
Maigreur	$\leq 18.5$
Normale	Entre 18.5 et 24.9
Surpoids	Entre 25 et 29.9
Obésité modérée ou stade I	Entre 30 et 34.9
Obésité sévère ou stade II	Entre 35 et 39.9
Obésité massive ou stade III	$\geq 40$

Tableau 2. Classification internationale de la masse corporelle chez l'adulte en fonction de l'indice de masse corporelle, selon l'OMS (285).

Le tour de taille vient compléter l'IMC, en tant que meilleur évaluateur du risque métabolique que l'IMC parce qu'il est plus directement proportionnel à la graisse corporelle totale et à la quantité de graisse viscérale métaboliquement active qui représente un facteur de morbidité cardio-métabolique essentiel de l'obésité (286).

## 4.2. Épidémiologie

La prévalence mondiale de l'obésité a triplé depuis 1975, avec une tendance parallèle pour le diabète de type 2. À l'échelle mondiale, plus de 1,9 milliards d'adultes étaient en surpoids ou en situation d'obésité en 2016. Plus de 60 % des personnes en situation d'obésité vivent dans des pays en développés ou en voie de développement économique (287). En France, l'obésité est considérée comme une maladie chronique et constitue un problème de société majeur. Pour l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), c'est un excès de masse grasse qui entraîne des effets délétères pour la santé et réduit l'espérance de vie. Ses causes sont complexes : au-delà de la nutrition et de la génétique, de nombreux facteurs environnementaux semblent en effet impliqués dans le développement et l'installation de cette maladie chronique.

Globalement, environ 13% de la population adulte mondiale (11% des hommes et 15% des femmes) étaient en situation d'obésité. En 2016, 39% des adultes (39% des hommes et 40% des femmes) étaient en surpoids. La prévalence de l'obésité a presque triplé au niveau mondial entre 1975 et 2016 (Figure 8).

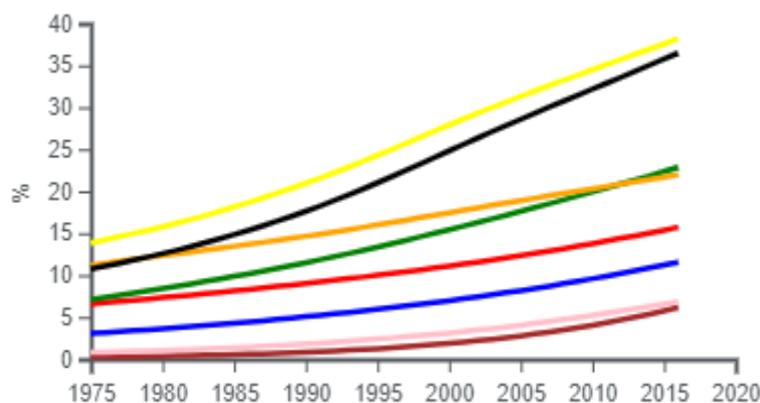


Figure 8. Évolution de la prévalence (ajustée pour l'âge) de l'obésité dans le monde de 1975 à 2016 (par ordre descendant en 2016) (287) :

- États-Unis (femmes)
- États-Unis (hommes)
- France (hommes)

— France (femmes)

— Femmes

— Hommes

— Chine (femmes)

— Chine (hommes)

Enfin, la mortalité s'accroît dès que l'IMC dépasse  $25 \text{ kg.m}^{-2}$  et l'espérance de vie diminue d'autant plus que cet indice est élevé (288). Le niveau optimal de l'IMC serait compris compris entre  $22,5$  et  $25 \text{ kg.m}^{-2}$ . En dessous de ce seuil, la mortalité augmenterait également sensiblement (289).

### **4.3. Mécanismes et conséquences de l'obésité**

Deux grands facteurs (290) traditionnellement impliqués dans le développement de l'obésité sont les apports caloriques et la dépense énergétique :

- Une augmentation de la consommation d'aliments très caloriques riches en lipides.
- Une augmentation du manque d'AP en raison de la nature de plus en plus sédentaire de nombreuses formes de travail, de l'évolution des modes de transport et de l'urbanisation croissante.

Dans ce cadre d'analyse, le maintien d'un poids-santé optimal est une stricte question de comptabilité énergétique. Lorsque l'organisme reçoit plus qu'il ne dépense, il stocke une partie de l'apport, sous forme de graisses dans le tissu adipeux. Cependant le métabolisme, très différent selon les individus, joue un rôle important, et certaines personnes vont donc plus facilement se trouver en situation d'obésité que d'autres.

Il existe encore d'autres facteurs impliqués dans le développement de l'obésité:

- Facteurs psychopathologiques: des médicaments psychotropes, des carences socio-affectives, mais aussi des psycho-traumatismes dans l'enfance ou l'adolescence (291).

- Facteurs comportementaux: la surconsommation et la malnutrition (292). La consommation de boissons alcoolisées et le mode de vie sédentaire.
- Facteurs endocrinologiques: Ils interagissent avec d'autres facteurs hormonaux qui régulent normalement le poids tout au long de la vie marquée par des événements tels que le développement intra-utérin, la naissance, la puberté, les grossesses, les accouchements, la ménopause ou l'andropause, le vieillissement. De même les perturbations du sommeil causent plusieurs modifications neuroendocriniennes causant la surconsommation des aliments.
- Facteurs héréditaires: Un IMC élevé de la mère avant la grossesse prédispose statistiquement à des bébés plus gros, dont le foie est plus chargé en graisses, ainsi qu'à un risque augmenté de troubles du métabolisme (293). En outre, il a été démontré que la présence de l'obésité infantile augmente le risque de développement du diabète de type 2, d'hypertension, de dyslipidémie, d'athérosclérose et de développement de maladies cardio-vasculaires à l'âge adulte (294).

#### **4.3.1. Obésité et tissu adipeux**

Le tissu adipeux (TA) est un organe dynamique localisé dans des régions anatomiques distinctes dont le rôle le stockage et la libération d'énergie, l'isolation thermique et la protection des organes internes contre les traumatismes (295). Un excès de TA constitue le cœur de la physiopathologie de l'obésité (296). Le TA est composé d'adipocytes, de fibroblastes, de cellules endothéliales, de cellules immunitaires résidentes, des vaisseaux sanguins et des terminaux nerveux. Les adipocytes eux-mêmes sont des cellules de stockage de graisse très efficaces qui stockent de l'énergie sous forme de gouttelettes lipidiques riches en triglycérides (296). Cependant, l'augmentation de l'apport calorique et la diminution de

la dépense énergétique entraînent une surcharge énergétique nette, entraînant une expansion du TA (hyperplasie et/ou hypertrophie des adipocytes). Un excès calorique soutenu dans le TA viscéral active les macrophages du TA résidents, contribuant au développement d'un dysfonctionnement du TA et d'une inflammation métabolique de bas grade qui sous-tend un dysfonctionnement métabolique systémique associé à l'obésité (297). Le TA se trouve principalement au niveau sous-cutané et viscéral, mais en situation d'obésité, il s'accroît dans ces régions et dans d'autres sites comme le foie (stéatose hépatique et insulino-résistance), le cœur (inflammation locale et chimiotactisme), les reins (augmentation du volume intravasculaire, hypertension), les muscles (insulino-résistance) et les vaisseaux sanguins (athérosclérose, hypertension systolique) qui en fin de compte peuvent jouer un rôle important dans les morbidités liées à l'obésité.

#### **4.3.2. Obésité et inflammation**

Les conséquences de l'inflammation du TA comprennent une altération du profil de sécrétion d'adipokines, une altération de la signalisation de l'insuline, un stockage des triglycérides compromis et une lipolyse basale accrue. Ces événements aboutissent à une augmentation des adipokines circulantes et des acides gras libres et sont au cœur du dysfonctionnement des tissus périphériques et nerveux induits par l'obésité (Figure 9).

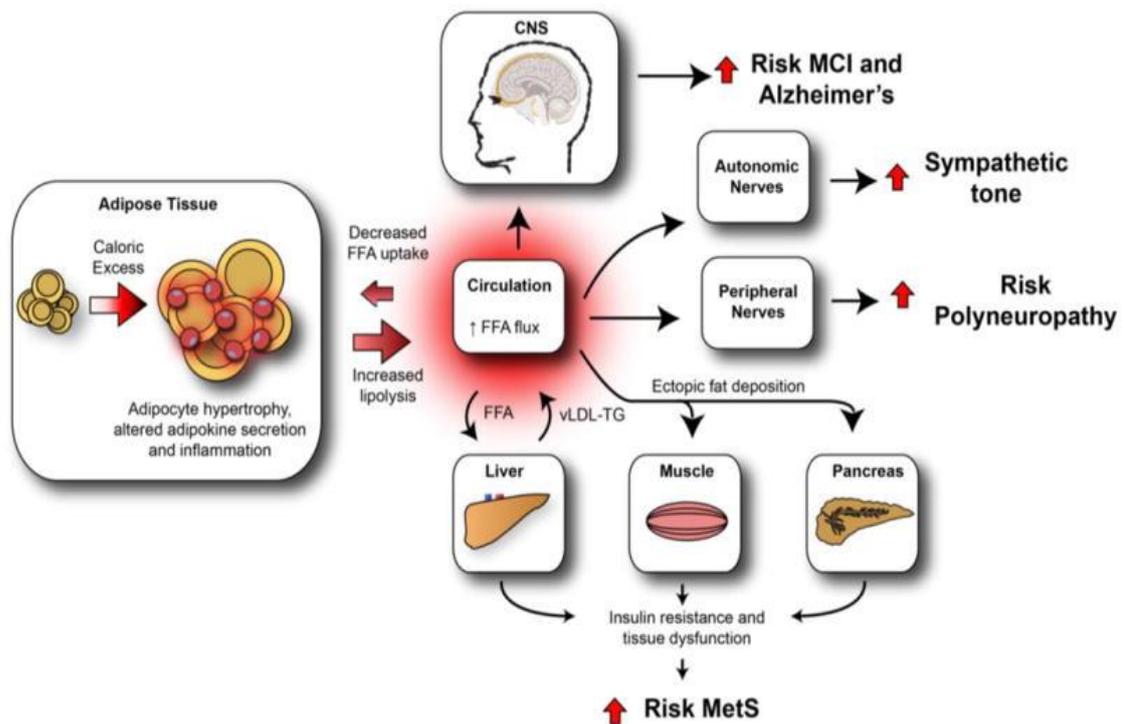


Figure 9. Conséquences neurologiques de l'obésité (295).

L'inflammation métabolique se produit principalement dans le TA hypertrophié à la suite d'un excès calorique soutenu qui initie des voies de signalisation du stress comprenant dès l'activation des macrophages résidents. L'inflammation locale du TA est caractérisée par une expression accrue des adipokines pro-inflammatoires, y compris la protéine C-réactive, l'interleukine (IL)-1, l'IL-6, l'IL-1 $\beta$ , le facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$  et la leptine (296). De plus, l'inflammation chronique du TA peut entraîner un « débordement » de médiateurs pro-inflammatoires dans la circulation; par conséquent, les patients en situation d'obésité présentent généralement une augmentation des adipokines pro-inflammatoires circulantes qui est en corrélation avec la masse adipeuse. L'inflammation métabolique favorise également la résistance à l'insuline du TA, un état de diminution de la réactivité à l'insuline qui est entre autres médié par la voie de signalisation du facteur de nécrose tumorale (TNF- $\alpha$ ) (298).

Comme l'absorption et le stockage adipeux des acides gras libres circulants sont insulino-dépendants, la signalisation de l'insuline compromise dans le TA altère la clairance des acides

gras libres circulants (299), contribuant ainsi à leur augmentation (e.g. acide palmitique, oléique, linoléique) dans l'obésité.

Avec les preuves qui relient le stress oxydatif et l'inflammation à la physiopathologie du diabète, les études réalisées dans une variété de systèmes expérimentaux cellulaires et animaux suggèrent également que l'activation de NFκB est un événement clé au début de la pathobiologie de cette maladie et de ses complications (300). Les ERO sont produites après l'activation des cytokines, par les leucocytes impliqués dans la réponse inflammatoire et immunitaire. Normalement les ERO s'attaquent aux pathogènes envahisseurs des cellules, provoquant en même temps des dommages collatéraux. L'hyperproduction de ces ERO peut s'accompagner d'une dysfonction endothéliale.

#### **4.3.3. Obésité et dyslipidémie**

La dyslipidémie classiquement associée à l'obésité abdominale se caractérise par une triade métabolique athérogène incluant une élévation des triglycérides, une baisse du HDL-cholestérol (lipoprotéines de haute densité) et un excès de la fraction des LDL (lipoprotéines de basse densité) petites et denses. Toutes ces anomalies lipidiques contribuent à l'augmentation du risque cardio-métabolique engendré par un excès de TA viscéral. Cet excès de TA semble directement à l'origine de la dyslipidémie associée à l'obésité abdominale en induisant une augmentation du flux d'acides gras libres vers le foie et en participant à l'insulino-résistance (301).

#### **4.3.4. Obésité et insulino-résistance**

La régulation de la concentration de glucose dans le sang est sous la dépendance de l'insuline, une hormone sécrétée par le pancréas, qui favorise le stockage du glucose circulant dans les cellules musculaires, adipeuses et hépatiques et, d'autre part, inhibe la synthèse et le relargage de ce sucre à partir des réserves stockées. On parle d'insulinorésistance (IR), lorsque la réponse des cellules cibles à l'insuline est inadaptée aux concentrations physiologiques en insuline. Elle est un élément clé de la physiopathologie du diabète de type 2. Cette IR est également associée à l'obésité et au syndrome métabolique (302), avant l'apparition du diabète de type 2 après des années d'épuisement du pancréas, qui n'arrive plus à fournir la quantité d'insuline nécessaire pour équilibrer la glycémie. Le muscle squelettique est apte à éliminer le glucose sanguin par l'implication de l'insuline, qui a une action semblable à l'exercice pour augmenter la perfusion microvasculaire du muscle squelettique et ainsi améliorer l'apport d'hormones et de nutriments aux myocytes en activant la microcirculation musculaire et stimulant le réseau capillaire musculaire nutritif (303), aidant ainsi à l'imprégnation et la distribution musculaires du glucose. L'insulino-résistance, dans les conditions de repos, vient altérer dans le muscle squelettique la signalisation à l'insuline, le transport et le métabolisme du glucose et la synthèse du glycogène (302). Une autre caractéristique de l'obésité, l'inflammation de bas-grade, peut contribuer à l'IR, étant donné que la sécrétion des adipokines impliquées dans l'inflammation, suite à l'augmentation de la masse adipeuse, joue un rôle dans le développement de l'IR (304).

#### **4.3.5. Obésité et risque cardiovasculaire**

L'obésité contribue directement au développement des facteurs de risque cardiovasculaires, comme la dyslipidémie, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et les troubles du sommeil qui sont liées à l'étendue de la maladie athéromateuse. L'obésité entraîne également le

développement de maladies cardiovasculaires et une surmortalité par maladie cardiovasculaire indépendamment d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (305).

Le processus athérosclérotique est initié dans l'enfance, avec l'ingestion d'esters de cholestérol par les macrophages et leur dépôt dans les parois des vaisseaux entraînant un épaissement de l'intima artérielle. Une accumulation supplémentaire de lipides conduit au développement de traînées graisseuses, qui semblent être presque omniprésentes chez les jeunes adultes. L'obésité accélère ces changements athérosclérotiques précoces par plusieurs mécanismes, dont l'insulino-résistance et l'inflammation (306). L'excès de TA viscéral favorise l'inflammation systémique et vasculaire, qui est fondamentale dans le développement athérosclérotique et l'athérombose (307). Notamment, l'inflammation induite par l'obésité augmente la probabilité d'oxydation des lipoprotéines de basse densité, ce qui favorise à son tour l'athérogenèse (308). L'IR est associée à la dyslipidémie et au syndrome métabolique (l'obésité abdominale, la dyslipidémie athérogène, la PA élevée et les états pro inflammatoires et pro thrombotiques) qui sont liés à l'athérosclérose (309). Le dysfonctionnement endothélial dans l'obésité, principalement causé par une diminution de la biodisponibilité du NO dans le cadre de l'inflammation et du stress oxydatif (310), est fondamental dans le développement et la progression de l'athérosclérose. L'épaisseur de l'intima-média carotidien en tant que marqueur précoce de l'athérosclérose chez les jeunes adultes est associée à l'obésité (311). L'accumulation excessive du TA modifie la fonction cardiovasculaire à la fois directement par les effets sur le myocarde (accumulation de graisse myocardique) et le système vasculaire et indirectement par les comorbidités liées à l'obésité (312), entraînant des modifications hémodynamiques, notamment un volume sanguin et un QC plus élevés et une augmentation de la résistance vasculaire systémique (313). La cardiopathie athérosclérotique liée à l'obésité peut entraîner un dysfonctionnement systolique et, en fin de compte, une insuffisance cardiaque (fraction d'éjection (FE) réduite). Les comorbidités associées à l'obésité telles que le diabète,

l'apnée du sommeil et le syndrome d'hypoventilation peuvent augmenter le risque d'hypertension pulmonaire et d'insuffisance ventriculaire droite et gauche (313).

Enfin, Il existe une association établie entre l'obésité et la mort cardiaque subite (314). Chaque augmentation de 5 unités de l'IMC confère un risque 16% plus élevé de mort subite (315), et l'obésité a été identifiée comme la cause non ischémique la plus courante de la mort subite (316).

#### **4.3.6. Obésité et perfusion sanguine**

Le contrôle du flux sanguin dans la circulation des muscles squelettiques repose sur un équilibre entre vasoconstriction et vasodilatation et demande d'O<sub>2</sub> correspondants à la demande métabolique. En cas de stress aigu (par exemple, l'exercice), la relation entre le flux sanguin et la consommation d'O<sub>2</sub> reste relativement constante chez les individus en bonne santé, de sorte que la livraison est proportionnelle à la demande (317, 318). Une augmentation d'activité métabolique nécessite plus de nutriments à travers une augmentation du flux sanguin musculaire, un mécanisme de contrôle connu sous le nom d'hyperémie fonctionnelle. L'augmentation du diamètre artériolaire (vasodilatation fonctionnelle) dans le muscle squelettique entraîne une diminution dans la résistance vasculaire et une augmentation subséquente dans le flux sanguin vers les tissus. Il a été démontré que plusieurs mécanismes sont impliqués dans le contrôle physiologique du flux sanguin notamment la libération de facteurs métaboliques du muscle squelettique, les réponses myogéniques, la vasodilatation la libération des facteurs relaxants dérivés de l'endothélium, dont le NO, les prostaglandines, les facteurs hyperpolarisants (319) et l'élévation des facteurs inflammatoires (320).

Une altération de la réactivité vasculaire de l'endothélium est une des conséquences de l'obésité, suite à une augmentation des résistances vasculaires associées à une diminution du flux sanguin. Ceci a été démontré dans des études mettant en œuvre un exercice de l'avant-bras

chez des femmes en situation d'obésité (321, 322), comme chez des patients diabétiques pendant au cours d'exercice sur ergocycle (323, 324). En outre, la réduction de la biodisponibilité en NO (325) qui est déterminée par l'équilibre entre la production de NO par l'endothélium vasculaire et son élimination par des réactions diminuant ainsi sa demi-vie et son activité vasomotrice représente le facteur clé dans le dysfonctionnement endothélial de ces personnes. Une autre cause des altérations du flux sanguin est la raréfaction (diminution du nombre et de la densité) du réseau capillaire entourant les tissus (326) suite à l'obésité. Encore une fois la réduction de la biodisponibilité du NO, en lien avec l'excès de stress oxydatif (327), est la cause de cette raréfaction. Cette diminution de densité capillaire peut entraîner une hypoxie tissulaire et perturber le métabolisme du muscle en activité.

D'autres éléments viennent supporter l'existence d'anomalies de la perfusion sanguine comme l'augmentation de la rigidité et des résistances artériolaires qui selon Stapleton et al. (328) est liée à un épaississement des membranes basales et à la prolifération des muscles lisses suite à l'hyper-insulinémie. De plus, selon Clark et al. (303), il y a la diminution de la réponse des muscles lisses vasculaires à l'insuline en cas d'IR, qui d'après l'étude de Bakker et al. (329), est liée à la surproduction d'adipokines et autres chimiokines.

#### **4.4. Stratégies de prise en charge dans l'obésité**

Les traitements de l'obésité visent, en principe, la restriction calorique pour obtenir une réduction pondérale, dans le but de traiter les conséquences qui peuvent accompagner cette obésité et éviter des situations de morbidités. L'AP, sans restriction calorique, permet à elle seule d'avoir une baisse très modérée du poids mais surtout une modification favorable de la composition corporelle (perte de masse grasse et gain de masse musculaire). L'association de l'AP à éducation alimentaire est plus efficace que chacun des éléments pris séparément (330).

Ainsi il apparaît nécessaire d'encourager l'AP régulière, y compris pour le maintien au long terme de la perte de poids (331).

Selon l'OMS, le sport est un « sous-ensemble de l'AP, spécialisé et organisé » (332). Outre la régularité et la fréquence de l'exercice, trois paramètres semblent importants lors de l'exercice : la quantité d'énergie dépensée en mode aérobie, le pic d'intensité de l'effort et la durée de l'effort. L'OMS recommande un minimum de 2 h 30 d'AP aérobie d'intensité modérée par semaine chez l'adulte en bonne santé (333). Cependant, une activité plus courte (15 min par jour) diminue déjà significativement le risque de survenue de maladies cardiovasculaires quels que soient l'âge et le sexe, par rapport à l'absence totale d'activité (334). La pratique d'une AP est l'un des facteurs d'une bonne santé et de l'allongement de l'espérance de vie. Elle a notamment des effets positifs sur le système cardiovasculaire (augmentation de la  $VO_{2max}$  et augmentation du QC maximal) (335), le maintien de la fonction musculaire, la lutte contre le surpoids et l'obésité. Egalement, la pratique d'une AP est utile au maintien (sujets sains) et à l'amélioration de la santé mentale en participant à la diminution de la dépression, l'amélioration de l'humeur et de l'estime de soi souvent altérée chez les obèses (336).

#### **4.4.1. Effet de l'activité physique sur la santé cardio-métabolique**

L'impact d'un mode de vie physiquement plus actif sur la diminution du risque cardio-métabolique a largement été démontré: perte de poids, amélioration de la composition corporelle, diminution de la PA, amélioration du profil lipidique, dont augmentation du HDL et réduction des triglycérides (337- 341). Parmi les systèmes physiologiques qui réagissent favorablement à l'AP, il a été démontré que l'un des effets les plus puissants de l'exercice régulier est son impact sur l'insulino-résistance (342, 343). L'AP peut induire une diminution de la masse grasse viscérale chez les patients en situation d'obésité (344), qui s'accompagne

d'une amélioration de l'insulino-sensibilité (345), d'une diminution de la prédisposition à la thrombose, d'une diminution des marqueurs de l'inflammation et d'une amélioration de la fonction endothéliale (346). L'AP régulière stimule la lipolyse adipocytaire et l'oxydation lipidique (347), normalement abaissées lors de l'obésité. C'est par l'amélioration de l'oxydation lipidique que la dyslipidémie et le risque de coronaropathie s'améliore (302). Thune et al. (348) ont par exemple étudié 5220 hommes et 5869 femmes qui ont répondu à deux enquêtes sur l'AP à environ 7 ans d'intervalle : une relation dose-réponse entre l'amélioration des taux sériques de lipides, l'IMC et des niveaux plus élevés d'AP chez les deux sexes a été démontrée. Une augmentation de l'AP au cours de ces 7 années a amélioré les profils métaboliques, tandis qu'une diminution les a aggravés dans les deux sexes.

Plusieurs pistes peuvent être évoquées pour expliquer les effets bénéfiques de l'exercice sur la sensibilité à l'insuline chez le sujet obèse : en premier lieu, l'amélioration de la capacité de transport et d'oxydation des acides gras au niveau mitochondrial entraîne une diminution du contenu musculaire mais aussi du niveau de saturation des lipides intra-myocytaires (347). L'AP peut également diminuer les niveaux de TNF- $\alpha$  produit par les monocytes (349) et d'autres cytokines pro-inflammatoires (350), constituant ainsi un des mécanismes explicatifs de l'effet protecteur de l'AP contre les maladies cardiovasculaires et notamment contre le diabète de type 2 (350, 351). L'AP peut en outre diminuer le stress oxydatif, en excès dans l'obésité et le diabète de type II, contribuant également à l'IR (352).

Sur le plan musculaire, l'AP entraîne une augmentation de la masse musculaire. Le muscle d'un sujet en situation d'obésité présente une infiltration macrophagique, responsable de l'augmentation de production de cytokines inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 $\beta$ ). Les cytokines activent à la fois les voies JNK et NF- $\kappa$ B, induisant une expression supplémentaire des médiateurs inflammatoires dans les cellules musculaires (353, 354), contribuant à une altération du métabolisme du glucose et des acides gras, à une augmentation de la résistance à

l'insuline et à une augmentation de la production des facteurs spécifiques de dégradation musculaire induisant une atrophie musculaire (355- 358). Ainsi, L'AP peut assurer une correction de la masse musculaire susceptible d'être abaissée (12% de la perte totale du poids) en raison de l'inflammation (359) induite par l'obésité ou fortement réduite (30% de la perte totale du poids) en cas de restriction calorique seule (360). Collectivement, il a été démontré que les conséquences d'une augmentation de l'AP, qu'elles soient étudiées dans une cohorte transversale ou à la suite d'une intervention d'exercice structurée, ont un impact important sur le risque cardio-métabolique. Ces études suggèrent que les personnes plus actives présentent soit une prévalence plus faible de facteurs de risque, soit une incidence plus faible de développer le syndrome cardio-métabolique au cours d'une période de suivi donnée, soit les deux. Bien que les niveaux d'activité aient été quantifiés et définis de différentes façons, ces données appuient le concept selon lequel le respect des lignes directrices minimales sur l'activité (c.-à-d. 150 minutes par semaine d'activité d'intensité modérée) (361). L'hypertension artérielle constitue un marqueur des anomalies cardiovasculaires associées à l'obésité. Wewege et al. (362) ont récemment effectué une méta-analyse examinant l'effet de l'exercice aérobie, de résistance et de l'exercice combiné (aérobie et résistance) sur les facteurs de risque cardiovasculaire chez les personnes atteintes du syndrome métabolique, mais sans diagnostic de diabète. En effet, il s'agit d'un groupe peu étudié, mais il représente la majorité de la population du syndrome métabolique. L'exercice aérobie a considérablement amélioré le tour de taille, le glucose à jeun, le cholestérol HDL, les triglycérides, la PAD et la condition cardiorespiratoire, entre autres critères de jugement, par contre d'autres études sur les programmes d'entraînement en force et d'exercices combinés sont nécessaires pour augmenter le niveau de preuve.

Ostman et al. (363) ont effectué une méta-analyse qui comprenait 16 études avec 23 groupes d'intervention et un total de 77 000 patients-heures d'entraînement physique. Toutes les études

incluaient des sujets ayant un diagnostic clinique du syndrome métabolique au départ, une intervention et un groupe contrôle sédentaire. L'incidence de la mortalité et de l'hospitalisation étaient relevées. La durée de l'entraînement physique variait entre 8 semaines et 1 an. Dans les analyses comparant l'entraînement aérobic par rapport aux groupes témoins, il y avait des réductions de l'IMC, du tour de taille, de la PAS et de la PAD, de la glycémie à jeun, des triglycérides et des lipoprotéines de basse densité. Le  $VO_{2max}$  a été significativement amélioré dans les groupes exercice (différence moyenne de 3,0 ml/kg/min,  $p < 0,001$ ).

L'exercice chronique améliore le flux sanguin musculaire à travers l'augmentation de la biodisponibilité du NO qui peut entraîner des modifications structurales vasculaires (364). Il assure encore une diminution de la concentration d'acides gras libres et de TNF- $\alpha$  (329). Frisbee et al. (327) ont également constaté que l'exercice chronique améliorait l'hyperémie fonctionnelle, augmentait la biodisponibilité en NO, réduisait l'état inflammatoire et augmentait la densité microvasculaire chez des rats obèses insulino-résistants. Un programme d'exercice de 6 semaines améliore en effet la vasodilatation fonctionnelle et la vasodilatation dépendante de l'endothélium chez ces rats. Ainsi, sur la base des mécanismes présentés précédemment, l'exercice chronique peut restaurer la fonction vasculaire en améliorant la glycémie et les taux de lipides, ce qui se traduit par une diminution du stress oxydatif.

Notre équipe a montré que, chez des participants inactifs, l'entraînement à interval de haute intensité (HIIT) et l'entraînement continu d'intensité modérée (MICT) induisent une amélioration significative de la capacité d'exercice (365). Selon ces résultats et ceux issus d'autres équipes (152), les participants qui entreprennent le HIIT peuvent tirer des avantages plus importants que ceux affectés au MCIT dans certains indicateurs de la capacité cardiorespiratoire (CRF) comme le  $VO_{2pic}$  (augmentation moyenne de 3,5 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) (Marillier et al. 2022). Étant donné que les réponses affectives deviennent plus négatives avec l'augmentation de l'intensité de l'exercice (366, la recherche de stratégies qui maximiseraient

les avantages pour la santé découlant de l'entraînement physique (e.g. HIIT) et la promotion de l'observance à l'avenir l'activité physique devient une problématique complexe chez les personnes obèses. Les résultats de notre équipe montrent que le HIIT a offert des gains plus importants en matière de CRF (par rapport au MICT) mais également en termes de réponse affective à l'exercice, en particulier à des intensités  $\geq$  VT2 (365). De plus, le HIIT a été perçu comme plus agréable et a été préféré comme type d'exercice par rapport au MICT (367).

#### **4.4.2. Effet de l'activité physique sur la perte de poids**

Bien que les recommandations minimales pour l'AP aérobie (150 min/semaine de AP modérée ou 75 min / semaine d'AP vigoureuse) peuvent améliorer la santé cardiovasculaire, ces niveaux sont généralement insuffisants pour la perte de poids ou le maintien du poids s'ils ne sont pas associés à une restriction calorique (368). Les programmes d'entraînement aérobie conformes aux recommandations de santé publique induisent généralement des pertes de poids seulement modestes ( $\sim$  2 kg) (369), alors qu'une perte de poids cliniquement significative ( $\geq$  5% du poids corporel de base) s'est avérée nécessaire pour réduire de façon significative les facteurs de risque de maladie cardiovasculaires (370).

Les recommandations de l'American College of Sports Medicine exigent 225 à 420 minutes d'exercice par semaine afin d'induire une perte de poids cliniquement significative (371), ce qui est cohérent avec les directives de la Physical Activity Guidelines for Americans de 300 min/semaine d'exercice d'intensité modérée pour une perte de poids corporel significative ( $\geq$  5%) ou pour le maintien de la perte de poids (372). Cette recommandation se traduit par environ 60 min de marche quotidienne pour favoriser le maintien du poids après la perte de poids (371). Cependant, de multiples études et méta-analyses ont démontré que les participants perdent plus de poids avec l'un ou l'autre des interventions diététiques isolées ou interventions diététiques combinées avec un programme d'exercice, plutôt qu'avec de l'exercice seul (368).

Face à ce constat, optimiser l'efficacité du réentraînement à l'effort et augmenter l'adhésion de la personne en situation d'obésité à une AP régulière et durable devient une préoccupation essentielle, d'autant que des études montrent que la mortalité de ces personnes en bonne condition physique n'est pas plus élevée que celle de sujets normo-pondérés. La littérature récente insiste sur des éléments spécifiques pour optimiser l'efficacité des interventions par l'exercice : proposer un exercice musculaire relativement court et intense plutôt que long et de faible intensité, et octroyer au patient une autonomie significative dans la gestion de son programme de réentraînement. Des études très récentes menées chez des patients diabétiques ou en situation d'obésité suggèrent des effets bénéfiques identiques, voire supérieurs de HIIT sur la condition physique et certains marqueurs de morbidité cardiovasculaire et métabolique par rapport aux programmes d'exercice d'intensité modérée continue (373). L'intérêt spécifique et les modalités optimales d'interventions de type HIIT chez le patient obèse restent cependant à déterminer.

#### **4.4.3. Conditionnement hypoxique dans l'obésité**

L'hypoxie peut constituer un auxiliaire thérapeutique potentiel pour la prise en charge de la maladie. La combinaison de l'exposition hypoxique avec une AP a été proposée pour potentialiser la perte de poids et a amené à certains résultats encourageants. Haufe et al. (167) ont montré dans une étude contrôlée, randomisée (en simple aveugle), sur un groupe de 20 sujets normo-pondérés ou en surpoids qu'un entraînement en endurance combiné à l'hypoxie (60 minutes de course sur tapis, 3 fois par semaine pendant 4 semaines,  $FiO_2 = 15\%$ , équivalent à une altitude simulée de 2700 mètres) comparé à un entraînement conduit à la même intensité en normoxie produisait une réduction significative de la masse grasse, des concentrations de triglycérides et des concentrations basales d'insuline. Netzer et al. (374) ont conduit une étude randomisée chez 20 sujets obèses ( $IMC = 33,1 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) basée sur un protocole de réentraînement à l'exercice sans intervention diététique de 8 semaines (3 sessions de 90 minutes par semaine,

réalisées à 60% de leur  $VO_{2max}$ ) réalisé soit en HN ( $FiO_2 = 15\%$ ), soit en normoxie. Seuls les sujets du groupe entraînement en hypoxie présentaient une perte significative de poids en fin d'intervention.

Le CH intermittent ouvre également la porte au développement de prises en charge combinées innovantes, visant à limiter les contraintes ostéoarticulaires de certaines activités physiques (e.g. le pédalage) par réduction de la puissance absolue de travail, et susceptibles de permettre une meilleure tolérance et observance des patients aux programmes d'entraînement à l'effort. Étant donné que l'ajout de l'hypoxie à une charge de travail d'entraînement absolue identique entraînerait un stress physiologique plus important et probablement un effort plus élevé, cela nécessitait de diminuer la charge de travail absolue d'entraînement à l'exercice en hypoxie. Les résultats d'études antérieures dans notre laboratoire, chez le sujet obèse à risque cardiovasculaire et chez le sujet sédentaire, confirment à la fois une bonne tolérance de l'HI et l'amélioration des paramètres cardiovasculaires comme la PA de repos et la variabilité sinusale. Ces effets semblent rapides et même après 3 séances d'HC ou intermittente, des effets sont déjà visibles chez le sujet sain jeune (375). De même, Chacaroun et al. (376) ont montré, que le CH passif [3 séances d'1h d'HI (5 min à 75% de saturation pulsée en  $O_2$  ( $SpO_2$ ) et 3 min de normoxie) pendant 8 semaines] chez les personnes obèses (35 sujets) induit des améliorations cardiovasculaires et respiratoires positives malgré l'absence des changements anthropométriques et même une réduction de la variabilité de la FC pendant l'exposition à l'HI. De plus, notre équipe a combiné le CH à l'exercice continu pour 24 sujets obèses, randomisés (3 séances par semaine pour 8 semaines, à charge constante à 75% de la  $FC_{max}$ ) soit dans un groupe hypoxique ( $SpO_2$  cible pour 80%) soit dans un groupe normoxique. Les auteurs ont apporté des avantages supérieurs sur l'état de santé (augmentation de la consommation maximale d' $O_2$  et de la puissance maximale) des participants réalisant l'entraînement en hypoxie par rapport à un entraînement réalisé en normoxie (377). Les études de l'impact de

HIIT réalisées chez les patients obèses ou diabétiques sont donc prometteuses en termes de morbidité cardio-vasculaire et métabolique. Ces modalités d'entraînement spécifiques pourraient avoir comme avantages d'être plus attrayantes et favoriser l'engagement durable dans l'AP (HIIT en particulier) et permettre un entraînement à l'effort à une charge absolue plus faible (HIIT en hypoxie) et des gains supérieurs pour une même quantité d'entraînement (HIIT hypoxie contre normoxie).

En conséquence, une question de recherche abordée par ce projet est d'explorer les effets de combiner le CH à l'HIIT, sur les comorbidités de l'obésité et son intérêt pour s'entraîner à une puissance absolue plus faible.

## Synthèse

- L'obésité est définie comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé.
- En plus des facteurs psychopathologiques, comportementaux, endocrinologiques et héréditaires, deux grands facteurs sont impliqués dans le développement de l'obésité, à savoir les apports caloriques et la dépense énergétique.
- L'obésité est devenue un problème majeur de santé publique, associée à plusieurs maladies telles que les maladies cardiovasculaires et métaboliques...
- Le traitement de l'obésité inclue l'importance de l'association de l'AP à l'éducation alimentaire.
- L'impact d'un mode de vie physiquement plus actif sur la diminution du risque cardio-métabolique a largement été démontré: perte de poids, amélioration de la composition corporelle, diminution de la pression artérielle.
- L'hypoxie pourrait constituer un auxiliaire thérapeutique potentiel pour la prise en charge de l'obésité.
- La combinaison de l'exposition hypoxique avec une AP a été proposée pour potentialiser la perte de poids et a amené à certains résultats encourageants.
- Le CH ouvre la porte au développement de prises en charge combinées innovantes, visant à limiter les contraintes ostéo-articulaires de certaines activités physiques par réduction de la puissance absolue de travail, et susceptibles de permettre une meilleure tolérance et observance des patients aux programmes d'entraînement à l'effort.

## 5. Insuffisance cardiaque

### 5.1. Définition

L'insuffisance cardiaque (IC) est une maladie grave qui touche environ 26 millions de personnes dans le monde et entraîne plus de 1 million d'hospitalisations par an aux États-Unis et en Europe (378, 379). Elle se caractérise par une structure ou une fonction cardiaque anormale qui ne permet pas au cœur de fournir de l'O<sub>2</sub> à un rythme approprié aux besoins des tissus et de leur métabolisme (380). Le cœur ne peut alors plus répondre aux besoins énergétiques de l'organisme et lui amener l'O<sub>2</sub> et les nutriments en quantité optimale.

Cette défaillance peut être le reflet d'une anomalie de la contraction du muscle cardiaque ventriculaire (dysfonction systolique) et/ou de remplissage (dysfonction diastolique).

La FE est un critère de jugement de la sévérité globale d'une maladie cardiaque. Elle représente en pourcentage le volume sanguin envoyé à chaque contraction par le cœur aux autres organes. Normalement, la FE se situe autour de 65%. On considère qu'elle est réduite en dessous de 45%. Pour assurer l'expulsion du sang dans l'ensemble de l'organisme, le cœur est habitué à compenser dans certaines situations : par exemple, en cas d'effort, il augmente sa fréquence de contraction et son débit. En cas de maladie des valves, des artères ou du muscle lui-même, le cœur va fournir plus d'efforts pour remplir sa mission ce qui peut entraîner, à la longue, des modifications physiopathologiques, par exemple son hypertrophie ou un épaississement des parois des ventricules. A leur tour, celles-ci diminuent ses capacités à compenser.

A ce stade, le cœur n'est plus capable d'assurer un débit de sang suffisant pour couvrir les besoins du corps en O<sub>2</sub>, d'abord en cas d'effort puis même au repos.

Enfin l'IC peut survenir sans étiologie connue. On parle dans ce cas d'IC primitive, par exemple la myocardiopathie dilatée.

Contrairement aux idées reçues, l'IC n'est pas une maladie de vieillard, chronique, sans traitement efficace, limitée au cœur, et toujours grave. Elle peut aussi être une maladie de l'enfant et de la femme enceinte, une urgence vitale (œdème aigu pulmonaire, mort subite), une maladie infectieuse et susceptible de guérison (myocardite), une maladie génétique et familiale, une maladie de l'alimentation (alcool, déficit vitaminique...), une maladie à l'arsenal thérapeutique extraordinairement développé.

## **5.2. Epidémiologie**

Selon une étude réalisée au Royaume-Uni entre 2002 et 2014, l'IC frappe chaque année deux à quatre personnes pour mille, tous âges confondus, soit à peu près autant que le nombre de nouveaux cas de cancer du sein, des poumons, de la prostate et colorectal confondus (381). En 2011, aux États-Unis, on estime que 5,7 millions de personnes vivent avec une IC et que 870 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année (382), et la prévalence devrait augmenter de près de 50 % de 2012 à 2030 par rapport à la population vieillissante avec plus de comorbidités cardiométaboliques (383). En France, en 2001, le nombre d'insuffisants cardiaques s'élève à 500 000, avec 120 000 nouveaux cas chaque année ; l'incidence passe de 4 pour mille chez les hommes et 3 pour mille chez les femmes de 55 à 64 ans à 50 pour mille chez les hommes et 85 pour mille chez les femmes de 85 à 94 ans. L'IC est responsable de plus de 32 000 décès par an.

En 2018, selon une étude mise en place par le Groupe IC et cardiomyopathies (GICC) de la Société française de cardiologie, le nombre d'insuffisants cardiaques a augmenté de 25% par rapport à l'année 2001, avec 1,5 million de personnes touchées. Elle provoque un décès toutes les 7 minutes et 70 000 morts par an.

Les données sur l'incidence et la prévalence de l'IC provenant d'études publiées jusqu'en 2013 indiquent que la prévalence de l'IC varie de 1% à 12% (384). L'incidence de l'IC diffère d'une étude à l'autre en raison de différences dans les définitions et les analyses. Les données disponibles indiquent que les risques au cours de la vie sont très élevés, indépendamment du sexe, de l'ethnie et de la géographie, ce qui souligne l'importance des efforts déployés à l'échelle de la population pour contenir l'impact sanitaire de l'IC.

Lors de l'examen des données sur la mortalité par IC, il est important de faire la distinction entre les décès attribués à l'IC et la mortalité en tant que résultat parmi les cohortes de personnes vivant avec l'IC. Plusieurs analyses ont montré de manière convaincante que les taux de mortalité par IC ont commencé à augmenter (385, 386, 387). Au sein des cohortes, les données sur la mortalité à court et à long terme sont conceptuellement liées aux progrès des soins médicaux et sont considérées comme étant. A long terme, la mortalité reste élevée et s'élève plus au cours des dernières années de suivi,  $\approx 50\%$  à 5 ans (388, 389, 390). Ces résultats soulignent que malgré les progrès de la prise en charge, la survie après le diagnostic d'IC reste aussi faible que celle de certains des cancers courants chez les hommes et les femmes (391). C'est donc une pathologie en augmentation constante qui reste une cause majeure de décès en France quel que soit l'âge (392) et qui nécessite une optimisation continue des prises en charge proposées.

### **5.3. Causes et conséquences de l'insuffisance cardiaque**

L'IC est la manifestation terminale de la plupart des formes de maladie cardiaque. Par conséquent, les facteurs de risque traditionnels jouent un rôle important dans la genèse de l'IC comme ils le font pour de nombreuses autres manifestations de maladies cardiaques. L'hypertension, le diabète, la sédentarité, l'hyperlipidémie et le tabagisme ont tous été signalés comme associés à une IC incidente, soit médiée par une maladie coronarienne, soit dans certains

cas directement associés à une IC, comme le diabète ou l'obésité. Ces conditions pathologiques sont de plus en plus reconnues comme étant impliquées dans la genèse de l'IC par diverses voies comme les changements hémodynamiques, l'altération de la structure cardiaque, le dysfonctionnement endothélial et vasculaire et des altérations de la fonction pulmonaire (393).

Le rôle de la maladie coronarienne est probablement en train d'évoluer, reflétant l'évolution de l'épidémiologie de la maladie coronarienne. On pensait conceptuellement que l'association entre la maladie coronarienne et l'IC était principalement médiée par l'apparition de grands IM, conduisant à des cicatrices ventriculaires et à un remodelage important, deux signes d'une IC clinique manifeste. Dans une cohorte communautaire de patients ayant subi un IM, l'étendue et la gravité de la maladie coronarienne à l'angiographie ont été associées à l'IC après l'IM indépendamment d'un événement coronarien clinique récurrent. Ces données ont souligné la possibilité que d'autres processus soient liés à l'apparition de l'IC post IM indépendamment de l'obstruction coronarienne (394).

Les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels coexistent souvent et peuvent interagir les uns avec les autres pour augmenter le risque de développer une IC. La même considération s'applique à la multimorbidité qui est très répandue dans les populations âgées atteintes d'IC. Chamberlain et al. (395) ont montré que la prévalence de plusieurs facteurs de risque est plus élevée chez les patients atteints d'IC par rapport aux témoins. Dans la plupart des cas, à l'exception de l'hypertension, ces proportions étaient similaires, quel que soit la FE. Les facteurs de risque cardiométaboliques (diabète et obésité) étaient plus fortement associés à l'IC dans les groupes d'âge plus jeunes (395).

### **5.3.1. Hypertension**

L'hypertension contribue de façon majeure à l'IC en raison de sa prévalence plus élevée (396). Dans la cohorte de Framingham, 75% des cas d'IC incidents présentaient une hypertension antérieure (397). Les hommes souffrant d'hypertension présentaient un risque deux fois plus élevé de développer une IC et les femmes trois fois, tandis que le risque attribuable à l'IC transmis par l'hypertension était estimé à 39 % chez les hommes et à 59 % chez les femmes (398).

Plus l'élévation de la PA est importante, plus le risque de développer une IC est élevé. Le risque pour les personnes ayant une PA  $\geq 160/90$  mmHg est doublé par rapport à celui des personnes ayant une PA  $< 140/90$  mmHg (391). Le traitement de l'hypertension, cependant, peut réduire l'incidence de l'IC de près de 50% (399).

### **5.3.2. Diabète**

Le diabète ainsi que l'insulino-résistance sont également liés au développement de l'IC, le diabète multiplie le risque d'IC par deux environ chez les hommes et jusqu'à cinq fois chez les femmes (400, 401). Le risque associé à la présence de diabète est presque équivalent à celui lié à la présence combinée de trois autres facteurs de risque athérosclérotiques traditionnels (hypertension artérielle, obésité et hyperlipidémie); l'incidence annuelle de l'IC chez les diabétiques sans facteurs de risque supplémentaires était de 3,0%, comparativement à 3,4% chez les femmes non diabétiques présentant trois facteurs de risque ou plus. Les diabétiques ayant trois facteurs de risque ou plus ont un taux d'incidence élevé de 8,2% (402). Le diabète n'est pas seulement un facteur de risque pour le développement de l'IC, il est également un facteur péjoratif en présence d'IC.

### **5.3.3. Dyslipidémie**

Un taux de cholestérol élevé est bien reconnu comme un facteur de risque indépendant important de la maladie vasculaire athérosclérotique. Alors qu'un taux élevé de cholestérol total n'est pas un prédicteur fort de l'IC d'apparition récente (403), un rapport accru entre le cholestérol total et le cholestérol HDL est associé à un risque élevé d'IC (404). Il existe également des preuves d'essais cliniques montrant que l'abaissement du cholestérol LDL pourrait prévenir l'IC. Le traitement par statines chez les patients atteints de maladie coronarienne réduit l'incidence de l'IC et diminué la mortalité toutes causes confondues chez les patients ayant développé une IC dans une analyse de l'étude scandinave sur la survie à la simvastatine (405).

### **5.3.4. Obésité**

Un IMC plus élevé est associé à un risque d'incidence plus élevé d'IC (406). Dans une méta-analyse, Aune et al. (407) ont démontré que le risque d'IC augmente de 41% pour une augmentation d'IMC supérieur à  $5 \text{ kg.m}^{-2}$ . Le risque d'IC associé à un IMC élevé et à l'obésité semble cependant être modifiable. Des études récentes ont démontré que la perte de poids au cours du suivi longitudinal est associée à un risque plus faible d'IC (408). L'association favorable entre la perte de poids et le risque d'IC est cohérente pour les approches diététiques et chirurgicales (la chirurgie bariatrique) (409). Des études antérieures ont démontré qu'une perte de poids sévère était associée à des améliorations significatives de la fonction diastolique et du remodelage concentrique du ventricule gauche (410).

### **5.3.5. Inactivité physique**

L'inactivité physique et une faible condition physique sont des facteurs de risque importants liés au mode de vie qui peuvent entraîner des risques d'IC. Des études de cohorte ont démontré une association constante et dose-dépendante entre l'AP, les niveaux de condition physique et le risque d'IC (411, 412). En particulier, des niveaux de condition physique faibles étaient associés à de plus grandes anomalies de la fonction diastolique du ventricule gauche, mais pas de la fonction systolique (413). Des études récentes suggèrent que le risque d'IC associé à une faible condition physique ou à l'inactivité physique peut être modifiable de sorte que les améliorations de l'AP et de la condition physique au fil du temps sont associées à un risque plus faible d'IC. Une amélioration de la condition physique de 1-MET (MET; correspondant à un métabolisme de repos d'environ  $3,5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) pendant le suivi a été associée à un risque d'IC inférieur de 17% (414).

### **5.3.6. Dysfonctionnement endothélial et insuffisance cardiaque**

Bien que le dysfonctionnement endothélial ait traditionnellement été associé à une vasoconstriction systémique dans l'IC avancée, de nouvelles connaissances suggèrent un rôle plus central dans la pathogenèse de l'IC (415, 416). Le cœur défaillant est caractérisé par un état redox altéré avec une surproduction d'ERO, et il existe de plus en plus de preuves suggérant que les phénotypes cardiaques et vasculaires anormaux caractérisant le cœur défaillant sont causés en grande partie par une diminution de la biodisponibilité du NO en raison du stress oxydatif (417). Dans l'IC, l'activation neurohumorale, la libération de messagers pro-inflammatoires du myocarde et l'altération des forces de cisaillement locales modulent l'expression des gènes, favorisent l'athérogenèse, augmentant le stress oxydatif et réduisent la production de NO (418, 419). Le dysfonctionnement endothélial qui en résulte déclenche une

augmentation de la production de cytokines, une régulation ou un découplage à la baisse de l'eNOS (endothélial NO synthase) (420, 421) et une augmentation supplémentaire du stress oxydatif (422, 423). Ces processus aboutissent à une réduction de la biodisponibilité du NO et à une aggravation du dysfonctionnement endothélial, qui à son tour accentue le développement et la progression de l'IC (415, 416).

### **5.3.7. Rigidité vasculaire et insuffisance cardiaque**

L'augmentation de la gravité de l'IC est associée à un déséquilibre dans le métabolisme du NO et à un dysfonctionnement endothélial qui se manifeste sous différentes formes (424, 425). L'altération de la fonction endothéliale sous-tend le dérèglement vasomoteur régional dans la circulation rénale (426) et coronaire (427). La diminution de la capacité vasodilatatrice dépendante de l'endothélium coronaire altère la perfusion myocardique, réduit le flux coronaire (428, 429) et aggrave la fonction ventriculaire (425). L'endothélium dysfonctionnel contribue à une rigidité vasculaire accrue et à une distensibilité artérielle altérée, augmentant les lésions myocardiques (430, 431). Les déséquilibres du NO modifient également les métalloprotéinases matricielles, qui affectent la migration cellulaire, l'hypertrophie cardiaque et la stabilité de la plaque athérosclérose (432). L'augmentation de l'endothéline-1 dans l'IC provoque une augmentation de la résistance vasculaire, de la croissance des cellules musculaires lisses et un remodelage vasculaire, un dysfonctionnement endothélial et une progression de l'IC. La réduction du NO dans l'IC affecte les cellules progénitrices endothéliales, désactivant la réparation et la régénération endothéliales (433). Les cytokines circulantes, en particulier le TNF- $\alpha$ , régulent à la baisse l'expression de l'eNOS (420, 434) et sont liées au degré de dysfonctionnement endothélial dans l'IC (436), qui est également en corrélation avec une détérioration progressive de l'état fonctionnel de la personne (437).

### 5.3.8. Intolérance à l'exercice et insuffisance cardiaque

L'intolérance à l'exercice est une cause majeure de morbidité dans l'IC, généralement quantifiée par la réduction du pic de consommation d'oxygène à l'effort ( $VO_{2pic}$ ) (438). Selon le principe de Fick,  $VO_2 = QC \times (a-v)O_2$  (QC multiplié par la différence artérioveineuse pour l' $O_2$ ), un déficit de QC lors du passage de la situation de repos à l'exercice intense mais aussi une diminution souvent associée de la différence artério-veineuse pour l' $O_2$ , est responsable de la réduction du  $VO_{2pic}$  chez les insuffisants cardiaques.

Une attention considérable s'est portée sur les mécanismes centraux de l'altération de la condition physique (altération du cardiaque) par rapport aux mécanismes périphériques (439). Pourtant, afin de rediriger le flux sanguin disponible et maintenir la PA pendant l'exercice chez les patients atteints d'IC, on observe une vasoconstriction d'origine sympathique accrue, une diminution de la fonction vasodilatatrice endothéliale et des pressions veineuses élevées qui altèrent l'action de pompage musculaire pour faciliter la circulation sanguine. En outre, des anomalies intrinsèques sont présentes au niveau des muscles squelettiques des patients atteints d'IC par rapport aux témoins sains sédentaires (440, 441), favorisant plutôt un métabolisme anaérobie dans les muscles squelettiques locomoteurs des patients atteints d'IC (442, 443). L'utilisation aiguë d'inotropes et de vasodilatateurs n'améliore cependant pas systématiquement la tolérance à l'exercice, malgré l'amélioration du débit sanguin au niveau des membres inférieurs et du QC (444). En revanche, l'entraînement physique améliore le seuil lactique, l'aptitude aérobie et la réponse ventilatoire à l'exercice (445), malgré l'absence d'amélioration du  $QC_{max}$  (446).

Esposito et al (447) ont démontré que l'IC réduit sévèrement la conductance et la diffusion de l' $O_2$  musculaire, expliquant pourquoi l'augmentation de l'apport d' $O_2$  au muscle squelettique via les vasodilatateurs dans l'IC pourrait ne pas entraîner d'augmentation systématique de la consommation d' $O_2$  musculaire pendant l'exercice aérobie. L'altération de cette diffusion de

l'O<sub>2</sub> musculaire est ainsi un élément clef de l'intolérance à l'exercice dans l'IC (448) Les patients atteints d'IC présentent une augmentation extrêmement lente du VO<sub>2</sub> au début de l'exercice aigu et une récupération plus lente (449). La lenteur de cette cinétique exacerbe la glycolyse, induit une fatigue prématurée (448, 449) et peut altérer le rendement musculaire (449).

L'amélioration du flux d'O<sub>2</sub> héματο-musculaire via l'entraînement physique peut accélérer la cinétique du VO<sub>2</sub> et réduire les besoins en O<sub>2</sub> de l'exercice, améliorant le rendement musculaire. En outre, l'amélioration de la biodisponibilité du NO par la consommation de jus de betterave ou la supplémentation en nitrate inorganique pourrait réduire efficacement le coût en O<sub>2</sub> mitochondrial de la production d'ATP, réduisant ainsi le VO<sub>2</sub> à l'exercice sous-maximal (450). Un programme thérapeutique améliorant l'apport d'O<sub>2</sub> musculaire, l'efficacité mitochondriale et contractile, pourrait diminuer l'intolérance à l'exercice associée à l'IC.

### **5.3.9. Atrophie musculaire et insuffisance cardiaque**

L'activation du système nerveux sympathique (SNS) (451) et du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) (452) visant à compenser la défaillance du myocarde favorisent une atrophie musculaire du fait d'un déséquilibre entre le catabolisme et l'anabolisme des protéines (453). Les principaux facteurs responsables de la fonte musculaire sont impliqués dans la pathogenèse de la sarcopénie et de la cachexie chez les patients atteints d'IC, tels que le système ubiquitine-protéasome (UPS), l'autophagie, l'apoptose, la myostatine, l'inflammation et le stress oxydatif. L'angiotensine II peut être responsable de la perte musculaire par l'activation de l'UPS, par l'apoptose des myocytes (454) et une atténuation de 40 à 50% de la synthèse protéique (455). Les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$ , l'IL-1, l'IL-6 (456), des glucocorticoïdes (457), l'adiponectine (458) et les membres de la famille TGF- $\beta$  comme la myostatine (GDF-8) jouent un rôle important dans la progression de l'atrophie musculaire (459,

460). Ces médiateurs entraînent une réduction de la signalisation anabolique dans les cellules du muscle squelettique, tandis que les trois principales voies de dégradation des protéines (système UPS, apoptose, autophagie, sont activées (461). L'UPS joue un rôle essentiel dans la dégradation des protéines cellulaires, qui sont marquées par l'ubiquitination par un grand nombre d'ubiquitine-ligases qui ont des protéines cibles spécifiques. La perte de masse musculaire est une caractéristique fréquente des patients atteints d'IC et se produit tôt dans l'évolution de la maladie (462). Anker et al. (463) ont constaté une réduction de la masse musculaire des membres inférieurs de 9,1% chez les patients atteints d'IC non cachectiques par rapport à des sujets sains appariés pour l'âge. La perte et la dégradation de la qualité musculaire sont caractérisées par la modification de la distribution des fibres, du débit sanguin, de la structure et de la fonction mitochondriale, le stress oxydatif jouant un rôle important dans le développement de ces anomalies.

Chez 68% de ces patients, on observe une atrophie des fibres musculaires et une réduction de la densité capillaire (464). L'altération de la fonction cardiaque est associée à l'atrophie des fibres de type I, de type IIa et de type IIb, et à un pourcentage plus faible de fibres de type I à contraction lente et donc un pourcentage plus élevé de fibres de type II à contraction rapide (465, 466). Ce changement responsable d'une capacité oxydative moindre et d'une vitesse de contraction plus lente, est une cause majeure de l'altération de la capacité fonctionnelle à l'effort dans l'IC.

### **5.3.10. Capacité cardiorespiratoire et insuffisance cardiaque**

Malgré un traitement médical optimal, le pronostic reste sombre et environ la moitié des patients IC jugent leur qualité de vie comme « mauvaise » ou « très mauvaise » (467). Aussi, la stratégie thérapeutique dépasse la prescription médicamenteuse et comporte d'autres actions comprenant entre autres, un suivi médical global et expert, l'éducation thérapeutique et l'accès

aux programmes de reconditionnement à l'effort. L'intérêt de la réhabilitation cardiaque, en dehors des exacerbations, ne se discute plus dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires. Les études montrent une réduction de la mortalité et des symptômes, un contrôle des facteurs de risque, une amélioration de la qualité de vie et de la capacité à l'effort des sujets. De plus en plus de preuves au cours des 3 dernières décennies ont fermement établi que de faibles niveaux de CRF appréciée par le  $VO_{2max}$ , le pic de  $VO_2$  ( $VO_{2pic}$ ) ou encore le  $VO_2$  limité par les symptômes chez le malade, sont associés à un risque élevé de la maladie cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues (468). Inversement, les améliorations apportées à la CRF sont associées à un risque de mortalité réduit (469). Bien que la CRF soit reconnue comme un marqueur important de la santé cardiovasculaire, elle est actuellement le seul facteur de risque majeur qui n'est pas systématiquement évalué dans la pratique clinique (470).

Pourtant, la CRF reflète la capacité intégrée de transporter l' $O_2$  de l'atmosphère vers les mitochondries pour effectuer un travail physique (musculaire). Elle quantifie donc la capacité fonctionnelle d'un individu et dépend d'une chaîne de processus qui comprennent : la ventilation et la diffusion pulmonaires, la fonction ventriculaire droite et gauche (systole et diastole), le couplage ventriculaire-artériel, la capacité du système vasculaire à accueillir et à transporter efficacement le sang du cœur pour répondre précisément aux besoins en  $O_2$ , la capacité des cellules musculaires à recevoir et à utiliser l' $O_2$  et les nutriments fournis par le sang. Elle est sous le contrôle des centres de cardio-respiratoires qui s'adaptent pour faire face à la demande métabolique (470). Ainsi la CRF est considérée comme un reflet de la santé physique globale.

Pour clarifier les effets de la CRF sur le risque d'IC, des chercheurs (414) ont récemment étudié 19 485 sujets (78,8% d'hommes), qui avaient une faible prévalence de facteurs de risque traditionnels sur une période de 10 ans (1999-2009). La CRF à mi-vie (à l'âge moyen de 49 ans) a été estimée à partir du temps de tapis roulant atteint, exprimé en MET, et lié aux

hospitalisations en IC après l'âge de 65 ans. Après ajustement pour tenir compte des facteurs de risque traditionnels, un CRF plus élevé à mi-vie était associé à un risque plus faible d'hospitalisation par IC. En fait, lorsque le CRF était supérieur de 1 MET le risque d'hospitalisation par IC plus tard dans la vie était diminué de 17%. Collectivement, ces données suggèrent que les risques accrus d'IC associés à un faible CRF pourraient être favorablement modifiés en milieu de vie, indépendamment des risques d'IC antérieurs (470).

#### **5.4. Stratégie de prise en charge de l'insuffisance cardiaque**

Malgré une variété de traitements pharmacologiques et de dispositifs pour les personnes atteintes d'IC, le pronostic et la qualité de vie restent médiocres. La nécessité de nouvelles stratégies efficaces pour améliorer les résultats pour les patients atteints d'IC est soulignée par la mortalité, la morbidité, la consommation médicale et l'élévation des coûts associés à l'IC toujours (471). L'entraînement physique améliore la tolérance à l'exercice, un symptôme central chez les patients atteints d'IC chronique (438), ainsi que leur qualité de vie. Le réentraînement à l'effort est ainsi devenu un traitement complémentaire reconnu pour ces patients avec un niveau de preuve assez élevé (472). Il est à la fois efficace et sécuritaire.

Les essais cliniques basés sur une intervention par l'exercice pour les patients cliniquement stables atteints d'IC se sont principalement concentrés sur l'entraînement aérobic continu d'intensité modérée (473). Traditionnellement, le travail de l'endurance cardio-respiratoire est recommandé (exercice aérobic) car il implique une masse musculaire importante (marche ou vélo typiquement). Cependant, dans le cadre d'un apport réduit en O<sub>2</sub> par convection comme cela se produit dans l'IC, l'exercice du corps entier peut ne pas être le mode d'entraînement le plus efficace pour augmenter le pic de VO<sub>2</sub>. Esposito et al. (447) ont démontré que 2 mois d'exercice unilatéral de l'extenseur du genou entraînaient une augmentation significative de la VO<sub>2</sub> des membres inférieurs et du corps entier grâce à une augmentation du transport convectif

et diffusif de l'O<sub>2</sub>. La surface de section (reflet de la masse musculaire) des fibres du vastus lateralis, le pourcentage de fibres de type I, le rapport capillaire/fibre, le nombre de capillaires entourant une fibre musculaire et la densité du volume mitochondrial étaient également significativement plus élevés après l'entraînement.

Étant donné que pratiquement toutes les études d'entraînement physique, quelle que soit leur durée ou leur intensité, n'ont signalé aucun changement ou même une légère baisse de la FC<sub>max</sub>, les augmentations de la CRF peuvent se produire principalement via une augmentation du volume d'éjection systolique (VES), une différence artérioveineuse d'O<sub>2</sub>, ou les deux. Bien que le volume sanguin et l'hémoglobine totales augmentent avec l'entraînement, la concentration d'hémoglobine reste stable ou diminue légèrement, de sorte que la teneur en O<sub>2</sub> artériel reste inchangée. Par conséquent, les 2 adaptations majeures qui se produisent avec l'entraînement physique sont une augmentation du VES maximal et une diminution de la teneur en O<sub>2</sub> veineux causée par une augmentation de l'extraction périphérique d'O<sub>2</sub> (470). Généralement, le VES augmente via une augmentation du volume télé-diastolique en fonction de 3 adaptations clés: une augmentation du volume sanguin total (474); une amélioration de la distensibilité ventriculaire gauche (plus grand volume télé-diastolique ventriculaire gauche pour la même pression de remplissage) (475); et l'amélioration de la fonction diastolique (476). Le VES peut également augmenter via une diminution du volume télé-systolique avec un couplage ventriculo-artériel amélioré, probablement en raison d'une fonction endothéliale améliorée (477). L'élargissement du ventricule droit semble se produire tôt au cours de l'entraînement physique et pourrait être nécessaire pour faciliter les adaptations ventriculaires gauches (478).

#### **5.4.1. Activité physique et atrophie musculaire**

Selon la société européenne de cardiologie, l'AP est actuellement l'approche thérapeutique la plus efficace contre l'atrophie musculaire dans la prise en charge de l'IC (478, 379). Il s'agit

d'une recommandation de classe I avec un niveau de preuve grade A, démontrée par des études randomisées et contrôlées. L'entraînement physique a un effet positif sur les cytokines pro-inflammatoires, le stress oxydatif, l'expression tissulaire de la myostatine et l'activité du système ubiquitine-protéasome, qui est associée à une fonte musculaire (479, 480, 481). Par conséquent, l'entraînement physique et la promotion de l'AP semblent une stratégie générale pour atténuer ou inverser la perte de masse et de fonction musculaires (482, 483).

L'exercice aérobie a des effets anti-inflammatoires, avec le potentiel de réduire la production et la libération de cytokines locales provoquées par un exercice aigu, qui est en partie médiée par l'IL-6 dérivée du muscle (484). Keller et al. (485), ont montré chez la souris que l'exercice induit également une diminution modeste du TNF- $\alpha$  via des voies indépendantes de l'IL-6 impliquant les cytokines anti-inflammatoires IL-1ra et IL-10. Ainsi, l'entraînement physique peut induire des niveaux plus faibles de stress oxydatif qui pourraient être en mesure de ralentir la fonte musculaire en limitant l'activation de la dégradation des protéines.

L'entraînement physique atténue l'activité du système UPS des muscles squelettiques et s'accompagne d'une amélioration de la capacité aérobie chez les patients atteints d'IC (481). Ainsi, ces données fournissent la preuve que l'entraînement physique prévient le stress oxydatif des muscles squelettiques et l'activation du système UPS chez l'IC, ce qui contribue probablement à la prévention de la perte musculaire squelettique.

L'augmentation de l'AP, représente une intervention prometteuse qui peut prévenir ou même inverser le processus de l'atrophie musculaire et l'altération de la fonction et des performances musculaires chez les IC, mais son efficacité reste à optimiser par des interventions nutritionnelles ou médicamenteuses.

#### **5.4.2. Conditionnement hypoxique dans l'insuffisance cardiaque**

Le CH représente une modalité thérapeutique originale qui n'a jamais été utilisée chez l'IC. Par contre, chez l'animal, notre équipe a montré qu'une exposition intermittente à l'hypoxie modérée au repos entraînait une amélioration de la tolérance à l'ischémie myocardique et réduisait la taille de l'IM (91). Plusieurs autres études conduites spécifiquement dans des modèles d'IC chez l'animal montrent amélioration de la FE après 4 semaines d'exposition à une HI au repos (487), un remodelage du ventricule gauche moins important (moindre dilatation ventriculaire) après 3 semaines d'exposition à une HC ( $FiO_2 = 12\%$ ) (488). Par ailleurs, l'entraînement à l'effort en hypoxie chez l'animal améliore à la fois le remodelage ventriculaire gauche et la fonction myocardique après IM (489).

Ces données disponibles dans différents modèles animaux ainsi que chez le sujet sain et dans certaines pathologies suggèrent que le CH puisse être une intervention innovante et prometteuse dans le domaine de l'IC. Aucune étude chez le patient atteint d'IC n'a cependant utilisé cette modalité thérapeutique, probablement du fait d'une crainte d'effets indésirables potentiels. L'adaptation à l'exercice aigu maximal en hypoxie (3454 m) est pourtant bien tolérée chez l'insuffisant cardiaque avec dysfonction systolique et stable sous traitement (490), suggérant qu'une intervention par CH puisse être applicable dans l'IC.

## Synthèse

- La FE est un critère de jugement de la sévérité globale d'une maladie cardiaque.
- L'IC n'est pas une maladie de vieillard chronique, plusieurs causes peuvent induire cette pathologie.
- Les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels coexistent souvent et peuvent interagir les uns avec les autres pour augmenter le risque de développer une IC.
- L'intolérance à l'exercice est une cause majeure de morbidité dans l'IC, généralement quantifiée par la réduction de la consommation maximale d'O<sub>2</sub> à l'effort.
- La dysfonction musculaire est une conséquence importante de l'IC.
- Malgré une variété de traitements pharmacologiques et de dispositifs pour les personnes atteintes d'IC, le pronostic et la qualité de vie restent médiocres.
- La stratégie thérapeutique dépasse la prescription médicamenteuse et comporte d'autres actions comprenant entre autres, un suivi médical global et expert, l'éducation thérapeutique et l'accès à des programmes de reconditionnement à l'effort.
- L'entraînement physique améliore la tolérance à l'exercice et présente actuellement l'approche thérapeutique la plus efficace contre l'atrophie musculaire dans la prise en charge de l'IC.
- Le CH représente une modalité thérapeutique originale qui n'a jamais été utilisée chez l'IC.
- Des données disponibles dans différents modèles animaux ainsi que chez le sujet sain et dans certaines pathologies suggèrent que le CH puisse être une intervention innovante et prometteuse dans le domaine de l'IC.

### **III- CONTRIBUTION PERSONNELLE**

## Objectifs scientifiques

La revue de la littérature présentée dans ce travail suggère des effets bénéfiques de l'exposition hypoxique intermittente modérée sur la santé en général. Les effets décrits sont souvent contrastés et obtenus avec une grande variété de protocoles avec différents formats d'exposition hypoxique intermittente, combinée ou non à l'exercice musculaire. De plus la fréquence, la durée et la sévérité de l'exposition hypoxique sont extrêmement variables. De ce fait, il est important en vue d'une application clinique de rechercher les modalités d'exposition hypoxique optimales sur la santé parmi celles qui ont été proposées : exposition au repos continue (e.g. exposition passive pendant la nuit), exposition au repos intermittente et exposition hypoxique combinée à l'exercice, que ce soit un exercice continu ou bien un exercice intermittent. Il est ainsi important d'étudier la tolérance et l'efficacité de plusieurs d'entre elles chez des sujets (sains et patients).

Dans le domaine de l'entraînement sportif, l'exposition hypoxique est une pratique régulièrement mise en œuvre et peut permettre d'améliorer la performance, la PA, la perfusion myocardique, l'hématocrite et la masse d'hémoglobine (79). La plupart de ces résultats restent cependant à confirmer et à approfondir dans le cadre de protocoles cliniques chez le patient.

En combinant une exposition hypoxique modérée avec un entraînement à l'exercice, l'objectif est d'obtenir des effets synergiques en particulier par rapport aux seuls effets de l'entraînement à l'effort tel qu'actuellement recommandé. Les athlètes utilisent diverses stratégies d'exposition hypoxique pour améliorer leur performance, mais l'applicabilité de telles stratégies chez le patient reste à clarifier. Augmenter de façon très importante l'AP de nos contemporains est difficile à réaliser, ce qui appelle à optimiser les programmes d'entraînement à l'exercice proposés et de déterminer des interventions jointes maximisant les effets bénéfiques au plan cardiovasculaire en particulier. L'exercice physique lui-même entraîne des adaptations

bénéfiques au niveau musculaire et cardiaque de par le stress hypoxique associé à l'effort et ce de façon d'autant plus importante que l'intensité de l'effort est grand (491).

Cette thèse a pour but d'examiner les effets cardio-respiratoires, métaboliques, cardio-vasculaires à court terme (après 2 mois) et cérébrovasculaires à court (2 mois) et à moyen terme (4 mois) avec différents modes d'exposition hypoxique par comparaison à une intervention normoxique.

Après une présentation des matériels et méthodes, la présentation des résultats s'organisera autour d'une méta-analyse et de 3 études expérimentales.

Nous avons commencé premièrement par une méta-analyse, qui visait à déterminer les effets de l'exposition hypoxique intermittente sur la  $VO_{2max}$  comme un critère essentiel de la santé cardio-respiratoire chez des sujets sains (athlètes et non-athlètes).

Un effet positif relativement bien établi du CH sur la fonction vasculaire est une diminution significative de la PA, observée chez le sujet sain âgé (137) ou chez le sujet jeune hypertendu (173). Sur ces bases, nous avons mené une première étude expérimentale visant à objectiver les effets de l'HI au repos (HI versus normoxie) sur la santé cérébro-vasculaire chez les sujets sains âgés à court et moyen terme. Nous émettons l'hypothèse que la prise en charge par CH au repos chez le sujet âgé est susceptible d'améliorer la fonction vasculaire cérébrale et systémique.

Combiner exposition hypoxique et AP constitue également une piste attractive qui pourrait permettre de potentialiser les effets de l'exercice physique chez le patient selon une stratégie analogue à celle utilisée par les athlètes. Un des intérêts de l'exposition hypoxique chez l'obèse est en outre de permettre des gains en condition physique et santé cardio-métabolique identiques voire supérieurs à l'entraînement en normoxie pour des charges mécaniques de travail inférieures (du fait de la réduction de la puissance maximale aérobie en hypoxie et ainsi de charges relatives correspondant à des puissances de travail absolues plus faibles) mieux tolérées en termes de contraintes et douleurs ostéo-articulaires telles que fréquemment rencontrées chez

ce type de patient. Dans le cadre de l'étude HYPINT, nous avons étudié l'impact d'un programme d'entraînement intermittent à haute intensité sur ergocycle (24 séances en 8 semaines), sur la condition physique et la santé cardio-métabolique chez le sujet en surpoids ou obèse. Nous avons émis l'hypothèse que l'entraînement en hypoxie induirait une plus grande augmentation de la condition cardiorespiratoire associée à une amélioration significative des paramètres vasculaires et métaboliques par rapport à l'entraînement en normoxie malgré une charge de travail inférieure.

Le CH représente une modalité thérapeutique originale qui n'a jamais été utilisée chez l'insuffisant cardiaque. Les données disponibles (488, 489) dans différents modèles animaux ainsi que chez le sujet sain et dans certaines pathologies suggèrent que le CH puisse être une intervention innovante et prometteuse dans le domaine de l'IC. De ce fait, notre quatrième étude a eu pour but d'évaluer la faisabilité et les effets d'une prise en charge par exposition hypoxique active ou passive en comparant avec la normoxie sur la santé cardiovasculaire des insuffisants cardiaques.

# 1. Méthodologie générale

## 1.1. Variables vasculaires

### 1.1.1. Mesure de la réactivité vasculaire cérébrale

La vitesse du flux sanguin dans la MCA a été mesurée en continue à l'aide d'un Doppler transcrânien (Multi-Dop T, DWL Compumedics, Singen, Allemagne) maintenue en position par un casque (Multi-Dop T, DWL Compumedics, Singen, Allemagne) sur l'os temporal. Conformément aux spécificités anatomiques de cette artère, les signaux ont été recueillis à une profondeur allant de 30 à 60 mm. Après une première mesure de référence en position allongée (normocapnie), les participants ont réalisé une hyperventilation pour induire un état d'hypocapnie équivalent à une réduction de la pression partielle de CO<sub>2</sub> en fin d'expiration (PetCO<sub>2</sub>) d'environ 10 mmHg. Après une période permettant le retour à l'état de normocapnie, un gaz hypercapnique était administré aux participants par l'intermédiaire d'un dispositif mélangeur de gaz (Altitrainer placebo, SMTEC S.A., Nyon, Suisse), selon un schéma d'inhalation en rampe d'une durée de 10 minutes. Ce protocole progressif a été choisi non seulement car il autorise une augmentation la PetCO<sub>2</sub> finale d'environ 10 mmHg, mais aussi parce qu'il permet de s'assurer que l'augmentation de la vitesse de la MCA n'est pas due à la variation de son diamètre. La PetCO<sub>2</sub> était mesurée en temps réel par un analyseur de gaz (exercice physiology system, AD Instruments, Sydney, Australie). Un indice de réactivité vasculaire cérébrale à l'hypocapnie et à l'hypercapnie a été calculé en pourcentage d'augmentation ou de réduction de la vitesse du flux dans la MCA par mmHg d'augmentation ou de réduction de la PetCO<sub>2</sub>, respectivement. Toutes les données récoltées lors du test sont synchronisées dans un seul logiciel (LabChart Pro, ADinstruments, Sydney, Australie) (Figure 10) (**étude 2**).

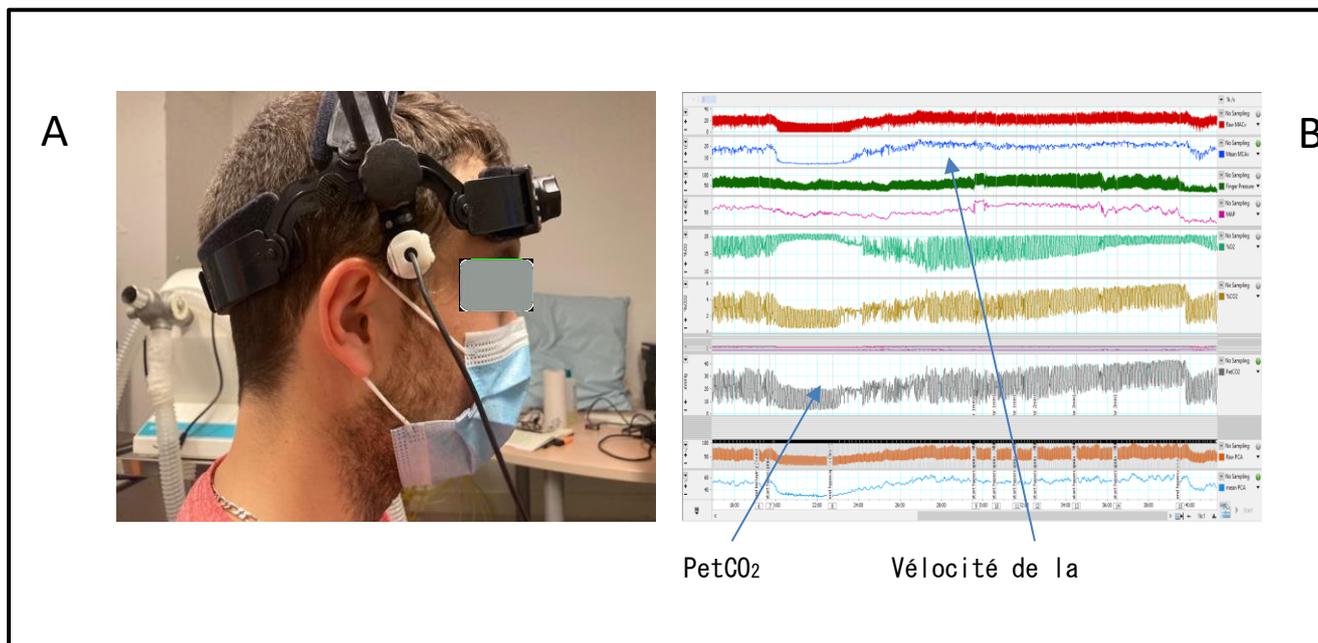


Figure 10. Méthodologie pour la mesure de la réactivité cérébrovasculaire. (A) Positionnement de la sonde Doppler transcrânial. (B) Logiciel d'acquisition et données enregistrées lors du test.

### 1.1.2. Mesure de la réactivité vasculaire systémique (FMD)

La réactivité vasculaire systémique a été mesurée afin d'évaluer la fonction endothéliale des participants à l'aide d'une échographie Doppler (Terason 3200t ; Teratech Corporation, Burlington, VE, États-Unis), avec une sonde linéaire multifréquence de 10 MHz (15L4 Smart Mark, 19 Teratech, États-Unis) et un logiciel de suivi automatique des parois vasculaires (Bloodflow Analysis ; National instruments, Austin, TX, États-Unis). Pour assurer une image optimale tout au long du test, le transducteur a été maintenu en place à l'aide d'une pince réglable stéréotaxique (MP-PH0001®, Hitachi-Aloka Medical Ltd., Tokyo, Japon). Nous avons calculé le pourcentage de dilatation de l'artère brachiale en réponse à une hyperémie réactionnelle post-occlusive (réponse NO-dépendante) (**études 2 et 4**) et à l'administration d'une solution de trinitrate (réponse NO-indépendante) (**étude 2**). Chaque mesure a été effectuée en position couchée et conformément aux recommandations actuelles (492). Après

quelques minutes de repos, le diamètre de l'artère brachiale et la vitesse du sang ont été enregistrés pendant une minute comme mesure de référence. Nous avons gonflé un brassard de compression (250 mmHg) autour du bras des participants pour une durée de 5 minutes. La vasodilatation médiée par l'hyperémie réactionnelle post-occlusive a été mesurée en continue durant les 5 minutes suivant la décompression rapide du brassard (Figure 11). Après une autre minute de mesure de référence, une dose de 30 mg de Natispray était administrée et la dilatation subséquente était mesurée en continu pour les 8 minutes suivantes. L'analyse des fichiers vidéo ont toutes été réalisées par la même personne afin de limiter les variations d'interprétation. Cette méthode présente une bonne reproductibilité avec un coefficient de variation intra-session de 1,1 %, ainsi qu'une variabilité intersession entre 3,6 et 3,8 % (493).

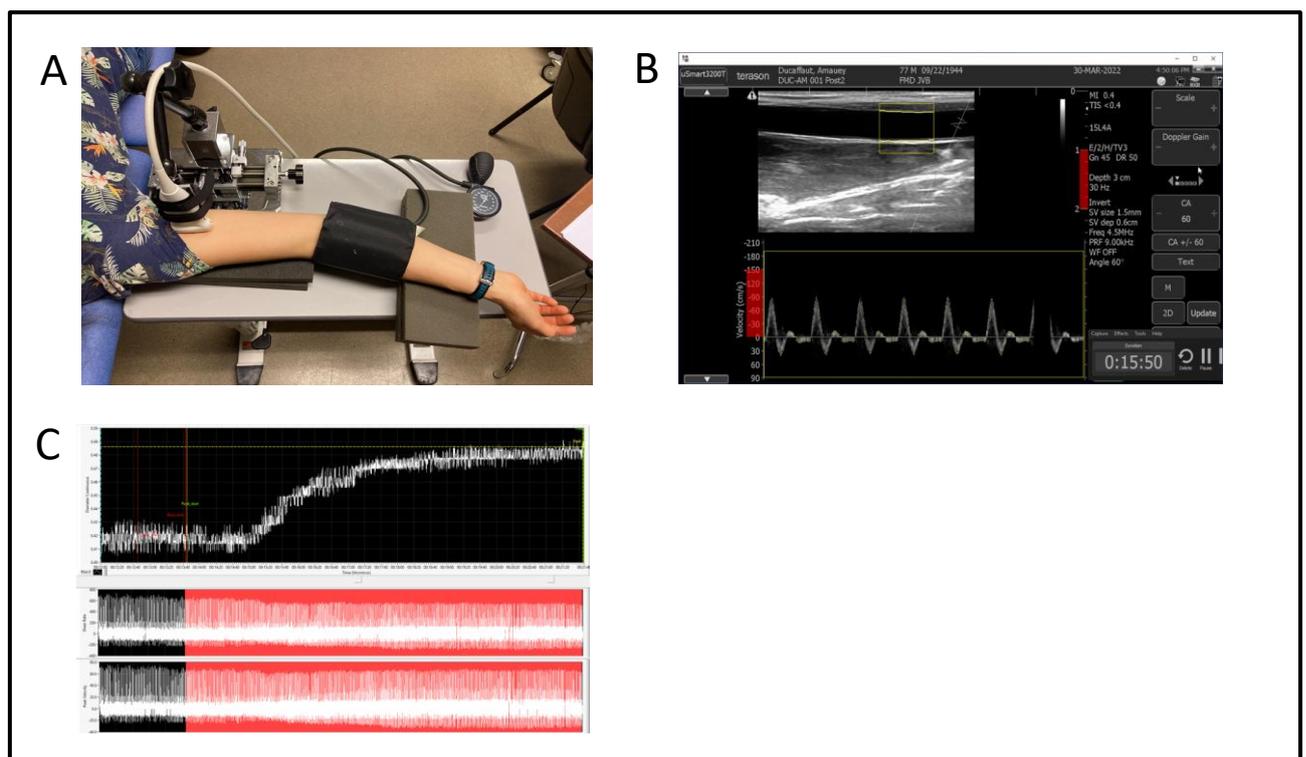


Figure 11. Méthodologie de la vasodilatation médiée par le flux. (A) Positionnement du brassard de compression et de la sonde ultrason haute résolution. (B) Logiciel d'acquisition de l'image ultrason. En haut, représentation de l'artère brachiale, en bas, représentation Doppler de la vitesse sanguine. (C) résultats obtenus après analyse par le logiciel de détection automatique des parois lors d'un test de vasodilatation NO-indépendant (GTN).

### **1.1.3. Mesure du tonus artériel périphérique par Pléthysmographie (PAT)**

La mesure du tonus artériel périphérique est réalisée à l'aide d'un endo-PAT 2000 (Itamar Medical Ltd) (494). C'est une méthode non invasive qui mesure la fonction endothéliale (495). Deux sondes de pléthysmographie sont placées sur les index des deux mains (figure 12), elles permettent de mesurer les variations pulsatiles du volume artériel. La sonde est composée d'une membrane en latex placée dans un doigtier. La membrane est gonflée par un micro-compresseur intégré à l'appareil et maintenu à une pression proche de la pression artérielle diastolique. Les sondes sont ainsi parfaitement adaptées au volume du doigt et permettent de mesurer les variations de l'amplitude de l'onde de pouls, qui sont un reflet des variations de volume sanguin capillaire. L'examen dure 15 minutes et est réalisé au repos, le sujet est en position allongée. Il s'agit d'étudier la réponse vasculaire à une ischémie de 5 min de l'avant-bras gauche. Celle-ci est obtenue par l'occlusion complète de l'artère brachiale à l'aide d'un brassard (figure 12) gonflé au moins 60 mmHg au-dessus de la pression artérielle systolique de repos. L'amplitude de l'onde de pouls est enregistrée, en continu des deux côtés pendant 15 min: 5 min avant occlusion, 5 min pendant l'occlusion et 5 min après l'occlusion. La réactivité vasculaire est calculée automatiquement par un logiciel intégré. Il s'agit du rapport entre la moyenne de l'amplitude de l'onde de pouls calculée entre la 90ème et la 120ème seconde après le relâchement de l'occlusion et la moyenne de l'amplitude de pouls des 210 secondes qui précèdent l'occlusion. Afin d'éliminer un effet vasomoteur neurovégétatif systémique confondant, cet index est normalisé par rapport au côté controlatéral. Une valeur inférieure à 1,67 indique une dysfonction endothéliale (496). La mesure de réactivité vasculaire NO-dépendante par EndoPAT est reproductible et indépendante de l'examineur. Tierney et al. (497) ont montré une différence moyenne des indices Endo-PAT de 0,12 et une variation intra-sujet de 0,16 (**étude 3**).

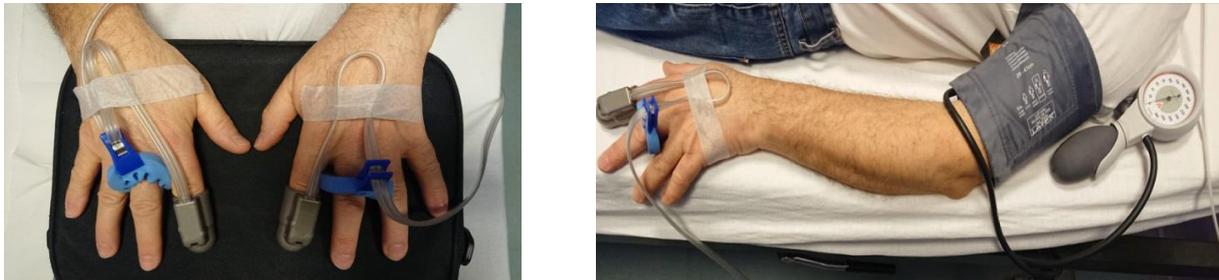


Figure 12. Réalisation de la mesure du tonus artériel périphérique par pléthysmographie (PAT).

#### 1.1.4. Mesure de la rigidité artérielle (VOP)

La vitesse de l'onde de pouls (VOP) permet de mesurer la rigidité artérielle. Il a été démontré que la VOP carotido-fémorale est un bon reflet de la rigidité aortique. Elle représente donc un indicateur important du risque cardiovasculaire (498). La VOP est mesurée de façon non invasive à l'aide de deux capteurs placés simultanément sur la peau en regard des artères carotide primitive et fémorale commune droite. La mesure est réalisée au repos en position allongée, depuis au moins 15 minutes. Chaque capteur enregistre l'onde de pression dans l'artère sous-jacente. L'intervalle de temps séparant le début de l'onde carotidienne de celui de l'onde fémorale correspondante (temps de transit carotido-fémoral) est mesuré de façon automatique (Complior®, Colson, Gargesles-Gonesse, France). La VOP est définie par la distance séparant les deux capteurs, mesurée par un mètre ruban, rapportée au temps de transit carotido-fémoral moyenné sur 10 battements. La société Européenne de cardiologie classe les valeurs normales de VOP en fonction de l'âge. Chez les sujets moins 40 ans la VOP se situe autour de 6,1 m/s (5,3-7,1) tandis que chez les sujets de plus de 70 ans elle est à environ à 10,6 m/s (8,0- 14,6) (figure 13) (499). La VOP mesurée sur Complior (Colson, Garges-les-Gonesse, France) est un indicateur valide et reproductible de de la rigidité artérielle (500). Le coefficient

de reproductibilité inter-observateur est de 0,947 pour la méthode manuelle et de 0,890 pour les coefficients de répétabilité automatique. Les coefficients de reproductibilité intra-observateur sont respectivement de 0,938 et de 0,935 (500) (**étude 3**).

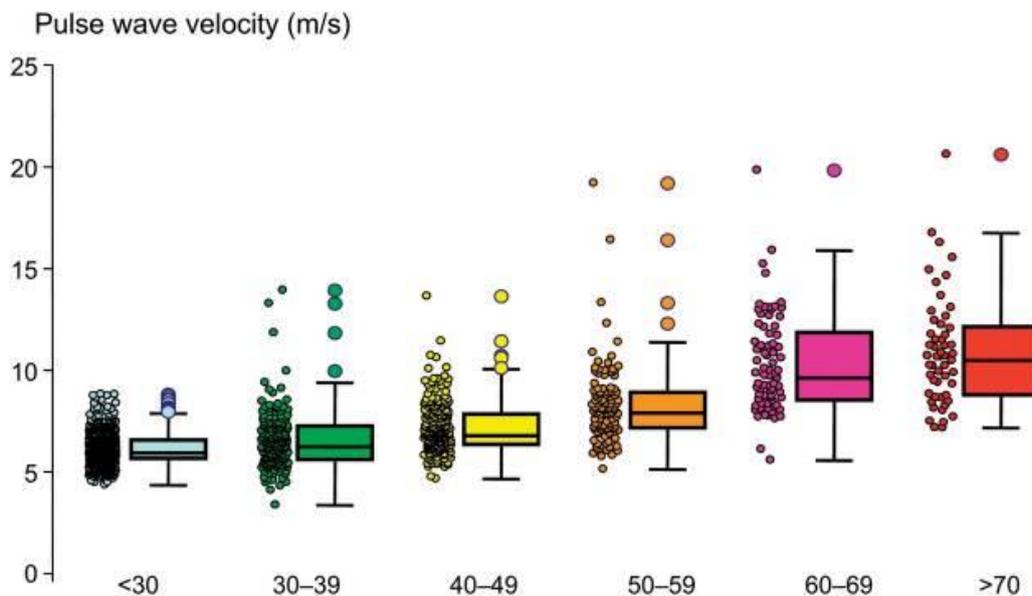


Figure 13. Valeurs normales de VOP en fonction de l'âge (499).

## 1.2. Mesure par spectroscopie proche infrarouge (NIRS)

La spectroscopie proche infrarouge (NIRS) mesure les variations d'oxygénation tissulaire et de l'hémodynamique. Cette technique optique d'oxymétrie non invasive repose sur l'utilisation d'une lumière infrarouge (650-950 nm) à travers un système commercial de NIRS (Oxymon Mark III, Artinis Medical Systems, Pays-Bas). Ce système nous a permis d'étudier les variations en micromoles de la concentration en hémoglobine oxygénée (oxyhémoglobine [HbO<sub>2</sub>]), en hémoglobine réduite (déoxyhémoglobine ([HHb]), et en hémoglobine totale ([HbTot], qui correspond à la somme de [HbO<sub>2</sub>] et [HHb]). L'estimation par le système NIRS Oxymon de la saturation en O<sub>2</sub> TSI (Tissue Saturation Index) a été mesurée également. Cette saturation est généralement comprise entre 60 et 80%, et calculée selon l'équation ci-après :

$$\text{TSI [\%]} = \frac{c_{O_2Hb}}{c_{tHb}} \times 100\% = \frac{c_{O_2Hb}}{c_{O_2Hb} + c_{HHb}} \times 100\%$$

Le principe physique de ce dispositif repose sur l'absorption des photons infrarouges qui traversent la peau en comparant l'intensité de la lumière avant et après le passage. Des optodes émettrices envoient une lumière infrarouge qui traverse la peau, cette lumière est détectée par les optodes réceptrices NIRS. Les photons du proche infrarouge sont capables de traverser les tissus (y compris l'os) sur plusieurs centimètres. Cette lumière infrarouge est cependant sensible à l'hémoglobine, la myoglobine et le cytochrome oxydase (501). Chez l'homme, les variations des spectres d'absorption en infrarouge représentent l'état d'oxygénation de l'hémoglobine (502).

L'analyse de l'absorption repose sur le principe de la loi de Beer-Lambert, à savoir que l'absorption de la lumière est proportionnelle à 3 éléments : la concentration du chromatophore étudié, la distance parcourue par le faisceau lumineux et le coefficient d'extinction du chromatophore (503). La différence entre l'intensité émise et l'intensité transmise à une certaine longueur d'onde permet d'étudier la concentration des différents chromatophores d'un tissu. De façon logique, plus l'intensité de la lumière reçue par le détecteur est faible, plus la concentration du chromatophore concerné est élevée.

Au cours de cette thèse, la mesure de la NIRS a été réalisée durant les tests d'effort maximal durant les évaluations avant et après les séances d'entraînement (T0 et T2), nous avons mesuré l'oxygénation musculaire au niveau sur le tiers inférieur du vaste externe du quadriceps (figure 14) (**étude 4**). Le support de la sonde est fixé sur la peau grâce à du ruban double-face et recouvert par une bande pour protéger les optodes de la lumière ambiante.

Nous utilisons le logiciel Oxysoft pour acquérir les signaux NIRS. La fréquence d'échantillonnage au cours des différentes expérimentations était de 10 Hz. [HbO<sub>2</sub>], [HHb] et [HbTot] ont été moyennées sur les 30 dernières secondes de chaque période.

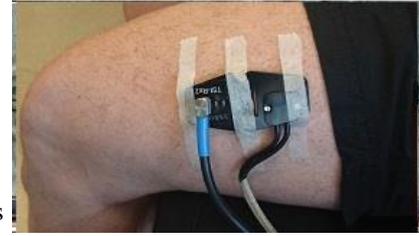


Figure 14. Dispositif expérimental de la NIRS. Positionnement des optodes

### 1.3. Mesures anthropométriques

- Poids : les patients sont pesés en sous-vêtements, à  $\pm 0,1$  kg.
- Taille : ils sont mesurés pieds nus, à  $\pm 0,1$  cm à l'aide d'une toise.
- Tours de taille et de hanche : sont mesurés avec un mètre-ruban, les patients étant debout, en position anatomique. Mesuré sur un plan horizontal, le tour de taille est situé à mi-distance entre l'épine iliaque antéro-supérieure et le bord inférieur de la dernière côte. Le tour de hanche est situé au milieu de l'épine iliaque (**étude 3**).

#### 1.3.1. Imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire (IRM)

L'IRM est une des méthodes de référence pour apprécier la composition corporelle incluant la masse maigre, la masse grasse et sa répartition régionale et notamment la masse grasse viscérale, un déterminant important du risque cardiovasculaire. Lors des mesures, le patient est couché sur le ventre, les bras en extension et les mesures de coupes de scanner sont effectuées des mains aux pieds. Afin de standardiser les profils des patients, ces derniers étant de taille et de compositions corporelles différentes, l'échantillonnage a été divisé en trois sections corporelles. La première section correspond à une zone allant des talons jusqu'à la tête du fémur, la seconde zone part de la tête du fémur jusqu'au tronc et enfin, la dernière et troisième zone débute à la tête de l'humérus et se termine aux poignets en passant par la tête et les extrémités supérieures. Les images obtenues sont traitées par un programme spécifique (Matlab®, Mathworks, Inc.). Après élimination du bruit, la distinction entre les tissus maigres

et gras est réalisée par le niveau de luminosité (le niveau de luminosité le plus fort correspond aux tissus adipeux). Nous avons cherché la masse grasse et la masse totale en pourcentage et en kg chez le sujet en surpoids et obèse (**étude 3**). La graisse sous cutanée ainsi que celle présente dans la moelle osseuse sont incluses dans la quantification du TA. Le volume des tissus gras et maigre est calculé en multipliant le nombre de pixels par la dimension de la surface et l'épaisseur de la coupe analysée.

#### **1.4. Variables cardio-métaboliques**

##### **1.4.1. Caractérisation du remodelage fonctionnel et anatomique myocardique droit et gauche**

L'écho-doppler cardiaque permet de visualiser les structures cardiaques ainsi que celles des principaux vaisseaux thoraciques à la proximité immédiate du cœur comme l'aorte thoracique ascendante, les artères pulmonaires, la veine cave inférieure, les veines sus-hépatiques et les veines pulmonaires. L'effet Doppler est basé sur le décalage de fréquence entre la fréquence émise et la fréquence réceptionnée lorsque l'émetteur est fixe et la cible mobile (ou réciproquement). Il est alors possible de visualiser et de quantifier les flux. Au niveau cardiaque, la cible est composée des hématies transitant dans les cavités cardiaques et les vaisseaux thoraciques. L'onde ultrasonore réfléchiée par les hématies en mouvement présente un décalage de fréquence proportionnel à la vitesse du flux sanguin. De plus, la polarité du flux (positif ou négatif) par rapport à la position du capteur Doppler permet de préciser l'orientation du flux (504). Il est également possible d'étudier le mouvement des parois myocardiques en se basant sur le décalage de fréquence de l'onde réfléchiée par le tissu myocardique.

L'écho-doppler cardiaque a été faite par notre cardiologue du laboratoire à l'aide d'un appareil à ultrasons cardiovasculaires (GE, Vivid S70, Etats-Unis). Cette mesure permet de caractériser

le remodelage fonctionnel du muscle cardiaque ainsi que les mesures anatomiques (Figure 15). Elle est faite chez le patient au repos (**étude 4**).

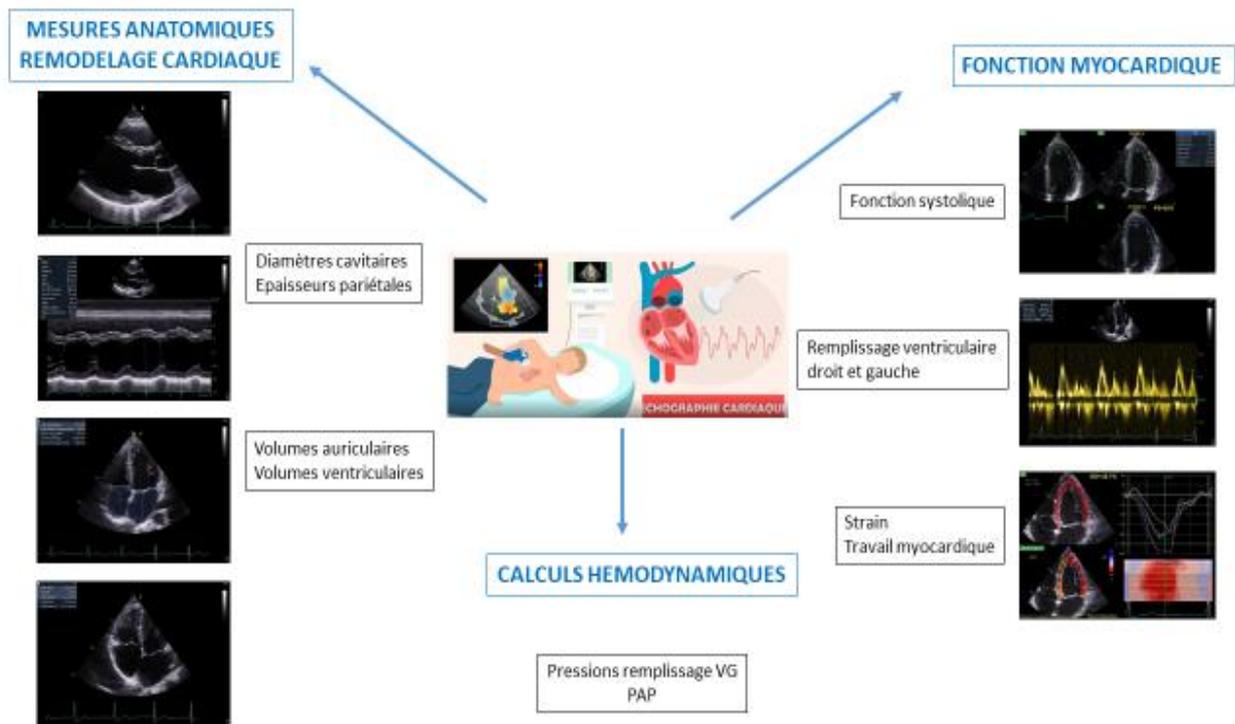


Figure 15. Mesures faites par l'échocardiographie

#### 1.4.2. Mesure ambulatoire de la pression artérielle et polygraphie du sommeil.

La mesure ambulatoire de la PA (MAPA) a été réalisée sur une durée de 24 heures à l'issue de chaque série de tests. Les mesures sont collectées à l'aide d'un moniteur portable (Diasys3+ ; NovacoR, Reuil-Malmaison, France), les mesures étaient faites par intervalle de 15 minutes pendant la journée et de 30 minutes pendant la nuit. La pression artérielle systolique, diastolique et moyenne diurne et nocturne et sur 24 heures ont été calculées (**études 2, 3 et 4**).

La polygraphie du sommeil est un examen qui permet d'enregistrer la respiration au cours du sommeil. Elle est utilisée pour diagnostiquer le syndrome d'apnées du sommeil. Cet examen

est réalisé en ambulatoire, c'est-à-dire à domicile. La polygraphie ventilatoire nécessite un appareillage léger du patient avec une pose de peu de capteurs. L'appareillage comporte habituellement, un oxymètre fixé (NONIN, SleepInnov Tech ; Moirans, France) sur l'index, il analyse l'oxygénation du sang ; une lunette nasale, elle capte le flux d'air de la respiration nocturne. Six électrodes qui enregistrent l'activité cardiaque durant le sommeil ; un petit boîtier électronique (NOVACOR ; Rueil-Malmaison, France) qui enregistre l'ensemble des données mesurées pendant la nuit. Le patient dort chez lui, selon ses habitudes, afin de se rapprocher de ses conditions « normales » de sommeil. Le lendemain matin, le matériel est rapporté au laboratoire. Par la suite, les données enregistrées sont analysées. La polygraphie permet en particulier de mesurer le nombre d'apnées et d'hypopnées que le patient fait pendant son sommeil (**étude 2**).

### **1.4.3. Mesure des variables biologiques**

Un échantillon sanguin veineux a été prélevé afin de doser les éléments suivants :

- **Étude 3** : insulinémie et glycémie (calcul de HOMA2-IR : valeur normale <1), profil lipidique, protéine-C réactive ultra-sensible. La glycémie, la cholestérolémie, la triglycéridémie ont été déterminées par spectrophotométrie par réflectance colorimétrique. L'insulinémie a été mesurée déterminée par radio-immunologie IRMA (Bio Rad). L'insulino-résistance a été calculée grâce aux concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline à jeun à l'aide du « homeostasis model assessment of insulinresistance », version 2 (HOMA2-IR) de 1998 (logiciel disponible à <http://www.dtu.ox.ac.uk/>) (505). La protéine C réactive ultrasensible (un marqueur de l'inflammation bas grade) est mesurée par néphélométrie. Les normes biologiques sont présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau 3).

Cholestérol Total (g.L <sup>-1</sup> )	1.6 à 2.4
Triglycérides (g.L <sup>-1</sup> )	0.35 à 1.25
HDL (g.L <sup>-1</sup> )	0.35 à 0.75
LDL (g.L <sup>-1</sup> )	1.2 à 1.7
Total chol/HDL	< 4.5
CRP-us (mg.L <sup>-1</sup> )	< 5.0
Glycémie (mmol.L <sup>-1</sup> )	4.2 à 6.0
Insuline (μUI.mL <sup>-1</sup> )	2.0 à 15.0

Tableau 3. Normes biologiques (506)

- **Étude 4** : les examens biologiques réalisés dans le cadre de la prise en charge pour cette étude sont les NFS + Plaquettes + EPO, un bilan biochimique (Ionogramme complet et clairance créatinine) et les biomarqueurs cardiaques (Troponine, BNP, CRPus).

#### 1.4.4. Epreuve d'effort maximale

Cette épreuve qui a été réalisée sur cycloergomètre (Corvial, Lode B.V., Groningen, Pays Bas) jusqu'au maximum tolérable, permet de mesurer la VO<sub>2max</sub>, la FC<sub>max</sub>, la puissance maximale aérobie (PMA) (nécessaire pour programmer le protocole de l'épreuve maximale métabolique pour l'étude 3), les seuils ventilatoires.

Ce test a été réalisé en normoxie (à l'altitude de Grenoble) avec mesure des échanges gazeux (MetaMax 3B, Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Allemagne), surveillance continue de l'ECG 12 dérivations (Électrocardiographie 12 canaux Custo cardio 110 BT, Custo med GmbH, Ottobrunn, Allemagne) (figure 16). Toutes les deux minutes, la PA à l'effort, la SpO<sub>2</sub>, la dyspnée et la fatigue musculaire (échelle visuelle analogique : cotation à 0 : pas de dyspnée / pas de fatigue, cotation à 10 dyspnée maximale / fatigue maximale). Avant de débiter le test,

nous avons bien défini aux sujets la dyspnée comme une sensation désagréable pour respirer et la fatigue musculaire comme une sensation perçue au niveau des membres inférieurs. Deux minutes après la fin du test, un micro-prélèvement de sang a été réalisé afin de mesurer la concentration d'acide lactique (Lactate Plus®, Nova Biomedical Corporation, Innovation House, Watham, MA, États-Unis).

- **Étude 2** : L'épreuve consistait en 3 minutes de repos, suivies d'un premier palier à 30 W pour les hommes, 20 W pour les femmes et d'un incrémental de 10 watts par minute. Les paramètres ventilatoire et métaboliques étaient mesurés en continu et pendant toute la durée du test. Les sujets pédalaient entre 70 et 80 tr/min. L'épreuve s'est terminée par l'épuisement volontaire du sujet ou son incapacité à maintenir la fréquence de pédalage.
- **Étude 3** : L'épreuve consistait en un protocole d'intensité croissante. Le test débute par 2 min de repos, suivies de 2 min d'échauffement à 50 W pour les hommes et 30 W pour les femmes, puis la puissance est augmentée de 20 W chez les hommes et de 15 W chez les femmes toutes les 2 minutes jusqu'à épuisement. La vitesse de pédalage est maintenue entre 70 et 80 tr/min tout au long du test. L'épreuve s'est terminée par l'épuisement volontaire du sujet ou son incapacité à maintenir la fréquence de pédalage.
- **Étude 4** : L'épreuve consistait en 2 min de repos avec enregistrement, suivi de 3 min à 30 W, la puissance de charge sera augmentée de 10 W par minute jusqu'à épuisement. Les sujets pédalaient entre 70 et 80 tr/min. L'épreuve s'est terminée par l'épuisement volontaire du sujet ou son incapacité à maintenir la fréquence de pédalage. L'activité cardiaque (ECG à 10 canaux, NORAV Medical GmbH, Wiesbaden Allemagne) et les échanges gazeux (MetaMax 3B, Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Allemagne) ont été surveillés en permanence tout au long du test. En outre, une mesure de l'oxygénation musculaire (changement de concentration d'oxy-[HbO<sub>2</sub>], désoxy-[HHb] hémoglobine

et d'hémoglobine totale [HbTot]) est effectuée par NIRS sur le muscle vastus lateralis des quadriceps (pendant l'effort).

Les critères de maximalité de cette épreuve sont:

- $FC_{max}$  voisine de la  $FC_{max}$  théorique ( $220-\text{âge}$ )
- Quotient respiratoire égal ou supérieur à 1,1
- Lactatémie égale ou supérieure à  $8 \text{ mmol.L}^{-1}$

Les deux seuils ventilatoires SV1 et SV2 sont déterminés visuellement. Selon les critères de Wasserman et al. (507), pour déterminer le SV1 « seuil d'adaptation ventilatoire », on identifie une première augmentation brusque et non linéaire de la ventilation (VE) et de l'équivalent respiratoire en  $O_2$  ( $VE/VO_2$ ) tandis que l'équivalent respiratoire en dioxyde de carbone ( $CO_2$ ) ( $VE/VCO_2$ ) et la  $P_{et}CO_2$  restent stables. La pression partielle d' $O_2$  de fin d'expiration ( $P_{e}TO_2$ ) augmente aussi. Ensuite, on observe une deuxième augmentation de la VE accompagnée d'une élévation de  $VE/VO_2$  et une diminution importante de  $P_{et}CO_2$  ce qui correspond à SV2 « seuil d'inadaptation ventilatoire ».



Figure 16. Dispositif expérimental de l'épreuve d'effort maximale.

#### **1.4.5. Epreuve sous-maximale métabolique**

Ce test est réalisé le matin à jeun pour la détermination du comportement métabolique à l'effort. Cette épreuve commence par 8 min de repos, ensuite 3 min d'échauffement à 20% suivi des paliers de 6 minutes sur cycloergomètre (Corvial, Lode B.V., Groningen, Pays Bas) à 30%, 40%, 50% et 60% PMA déjà déterminée lors de l'épreuve d'effort maximale décrite ci-dessus. Les échanges gazeux sont mesurés en continu tout au long de l'épreuve (MetaMax 3B, Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Allemagne). La FC est enregistrée à l'aide d'une ceinture Polar H7 (Capteur de FC Polar H7, Polar Electro Oy, Kempele, Finland).

La calorimétrie indirecte (mesure des échanges gazeux) permet de déterminer le profil métabolique des patients à l'effort. Les données qui représentent la consommation d'O<sub>2</sub> et le débit de CO<sub>2</sub> rejeté sont moyennées sur la dernière minute d'échauffement et la dernière minute de chaque palier. Suite à ce test le point de croisement glucido-lipidique, le point d'oxydation

maximal des lipides (Lipoxmax) ainsi que le taux d'oxydation maximal lipidique (en  $\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$ ) sont déterminés. Ces variables sont calculées grâce à un programme (gracieusement prêté par le Pr Brun) conçu dans le logiciel Excel 2003 (Microsoft office, France) par l'équipe du laboratoire CERAMM (Pr J. Mercier ; Pr J.-F. Brun, Montpellier, France). Le calcul de l'oxydation des glucides et des lipides est réalisé à partir de la méthode du QR non protidique qui néglige la participation des protéines à la production énergétique (508):

- Oxydation glucidique ( $\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$ ) =  $4,210 \times \text{VCO}_2 - 2,962 \times \text{VO}_2$  ( $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ )

- Oxydation lipidique ( $\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$ ) =  $-1,701 \times \text{VCO}_2 + 1,695 \times \text{VO}_2$  ( $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ )

Les débits d'oxydation sont convertis en Kcal à partir de l'équivalent :

- Glucides : 1 g oxydé fournit 4 kcal

- Lipides : 1 g oxydé fournit 9 kcal

Cela sert pour le calcul de la part respective des glucides et des lipides (en %) à la dépense énergétique totale (voir exemple ci-après) (tableau 4). Conformément au concept défini par Brooks et Mercier (509), le point de croisement (PCGL) est défini comme la puissance à partir de laquelle l'énergie provenant des glucides devient prédominante par rapport à celle des lipides. Plus précisément, lorsque l'énergie provient des glucides pour 70% et 30% des lipides. Le point de croisement survient pour un QR voisin de 0,91 (510). Ce point a été déterminé par l'intrapolation de la relation linéaire établie sur 4 points entre le pourcentage de glucides participant à la dépense énergétique totale et la puissance mécanique de l'exercice (dont l'évolution est linéaire). Ceci permet d'amortir les variations de cette relation, qui sont liées aux points qui s'écarteraient de la linéarité. Le point d'oxydation lipidique maximal (Lipoxmax) correspond à l'intensité d'exercice pour laquelle l'oxydation lipidique est maximale (taux d'oxydation lipidique maximal). À partir de cette intensité, l'oxydation lipidique diminue alors que celle des glucides devient prédominante. Ce Lipoxmax est calculé à partir de l'équation :

oxydation lipidique =  $1.6946 \text{ VO}_2 - 1.7012 \text{ VCO}_2$  qui peut être simplifié en : oxydation lipidique =  $1.7 (1-\text{QR}) \text{ VO}_2$ . Cette équation permet de déterminer le taux d'oxydation lipidique maximal qui est le maximum de cette fonction mathématique. Il correspond donc au point auquel la dérivée de cette fonction s'annule (510).

	Echauffement
Puissance (W)	48
Puissance (%)	20
$\text{VO}_2$ (mL/min)	825
$\text{VCO}_2$ (mL/min)	697
QR	0,84
FC (bpm)	99
Oxydation glucides (mg/min)	$(4,585*697)-(3,2255*825) = 534$ mg/min
Oxydation lipides (mg/min)	$(-1,7012*697)+(1,6946*825) = 212$ mg/min
Glucides (kcal/min)	$534 \text{ mg/min} * 0,004 \text{ kcal/mg} = 2,14$ kcal/min
Lipides (kcal/min)	$212 \text{ mg/min} * 0,009 \text{ kcal/mg} = 1,92$ kcal/min
Dépense énergétique totale (glucides+lipides)	$2,14 + 1,94 = 4,06$ mg/min
% Glucides	$(2,14/4,06) * 100\% = 53 \%$
% Lipides	$(1,92/4,06) * 100 \% = 47 \%$

Tableau 4. Exemple de calcul des pourcentages des glucides et des lipides à la dépense énergétique totale

### 1.5. Exposition à l'hypoxie normobarique

L'hypoxie normobare a été créée artificiellement à l'aide d'un mélangeur de gaz l'Altitrainer (AltiTrainer® SMTEC S.A., Nyon, Suisse) qui permet de diluer la  $\text{FiO}_2$  ambiante en augmentant la fraction d'azote délivrée par une bouteille d'azote branchée au mélangeur de gaz. Cet appareil permet de simuler une altitude pouvant aller jusqu'à 6000 m, de façon continue ou intermittente, au repos ou à l'exercice. L'air inspiré par le patient via ce dispositif est conduit par un tuyau branché au masque nasobuccal (V2Mask® Hans Rudolph, États-Unis) avec une taille adaptée au visage du sujet, relié à une valve bidirectionnelle permettant d'inspirer l'air par un côté et de l'expirer par l'autre. La  $\text{SpO}_2$  cible (entre 75 et 85% selon l'étude) est mesurée à l'aide d'un oxymètre de pouls (fixé au doigt) et intégré à l'Altitrainer. Le système

informatique de l'AltiTrainer permet un enregistrement et un affichage en temps réel de la saturation pulsée en O<sub>2</sub>, de la FiO<sub>2</sub>, de la ventilation, du niveau d'altitude correspondant permettant à l'expérimentateur de faire des ajustements en temps réel. Dans le cadre des différents programmes de CH au repos utilisés dans ce travail de thèse, les sujets recevant l'HC respirent un air appauvri en O<sub>2</sub>, équivalent à peu près à celui que l'on respire à ~4200 m d'altitude (FiO<sub>2</sub> = 12% pour la plupart des sujets) pour atteindre une SpO<sub>2</sub> cible entre 75-85%, tandis que les sujets du groupe HI subissent une alternance de phases d'hypoxie et de normoxie : 7 cycles de 5 min en hypoxie (avec une FiO<sub>2</sub> diminuée individuellement de façon à atteindre une SpO<sub>2</sub> cible de 75-85%) suivies de 3 min en normoxie (FiO<sub>2</sub> = 21%). En fonction des études réalisées dans cette thèse, l'exposition hypoxique est réalisée soit en condition de repos, sujet confortablement installé sur une chaise longue, soit au cours de l'exercice sur un ergocycle (Corvial, Lode B.V., Groningen, Pays Bas).

### **1.6. Modalités d'exercice**

Toutes les séances d'exercice ont été réalisées sur un ergocycle ; nous avons utilisé un ergocycle à freinage électrique (Corvial Lode B.V. Groningen, Pays Bas). L'intensité de l'exercice a été réglée manuellement sur la base des recommandations de Chacaroun et al. (511) c'est-à-dire 80% de la PMA pour l'**étude 3** (pour induire une FC et un effort similaires pendant l'entraînement physique dans les deux groupes) et 50% de la PMA pour l'**étude 4**. Ainsi pour une charge interne similaire, la puissance développée en normoxie était supérieure à celle réalisée en hypoxie. Lors de l'exercice, la SpO<sub>2</sub> et la FC ont été mesurées en continu pendant toutes les séances d'entraînement. La perception de l'effort a été évaluée toutes les 2 min. En outre, la durée de 8 semaines (24 séances) d'entraînement à l'effort était choisie conformément aux recommandations de la durée optimale de la réadaptation pour les personnes atteintes de maladies chroniques (512).

- **Pour l'étude 3 :** Au cours de toutes les séances d'entraînement, des sujets ont été installés sur un ergocycle à freinage électrique (Corival, Lode B.V., Groningen, Pays-Bas) avec la SpO<sub>2</sub> et la FC enregistrées en continu pendant la respiration via un masque facial. Dans le groupe hypoxique, le stimulus hypoxique a été obtenu en respirant un mélange gazeux enrichi en azote fourni par un dispositif de mélange de gaz (Altitrainer, SMTEC S.A., Nyon, Suisse). La FiO<sub>2</sub> a été ajustée individuellement et continuellement pour atteindre une cible de SpO<sub>2</sub> de  $80 \pm 2$  % (FiO<sub>2</sub>  $\approx$  0,12, soit 4200 m d'altitude). Dans le groupe normoxique, les sujets ont inhalé de l'air ambiant (FiO<sub>2</sub> = 0,21). Les sujets n'étaient pas au courant du mélange de gaz qu'ils avaient inhalé. Le taux d'effort perçu a été évalué sur une échelle de 6 à 20 de Borg pendant les séances d'entraînement. Les sujets complètent 24 séances en 8 semaines avec 3 séances par semaine et au moins 1 jour de repos entre deux séances. Toutes les séances d'entraînement ont commencé par un échauffement de 2 minutes et se sont terminées avec une récupération de 2 minutes à 30 % de la PMA déterminée lors de l'épreuve d'effort maximale initiale. Au cours de la première semaine, les sujets ont effectué 32 paliers d'exercice de 30 s à haute intensité (100% de la PMA pour le groupe normoxique et 80% de la PMA pour le groupe hypoxique), suivis par 30 s de récupération passive et 1 min de récupération passive après les intervalles 4, 8, 12, 16, 20, 24 et 28. Au cours de la deuxième semaine, les sujets ont effectué les mêmes paliers avec 1 minute de récupération passive après les intervalles 8, 16 et 24. Au cours de la troisième semaine, ils ont effectué 21 paliers de 45 s à haute intensité, suivies de 45 s de récupération passive. Au cours des semaines 4 à 5, 6 et 7 à 8, les sujets ont effectué 16, 19 et 22 paliers de 1 min à haute intensité, respectivement, suivies de 1 min de récupération passive.
- **Pour l'étude 4 :** Les participants s'entraînent pendant 8 semaines, à raison de 3 séances par semaine. Les patients s'entraînent en inhalant un mélange gazeux, via un masque

nasobucal, délivré par un mélangeur de gaz comprenant un système de contrôle automatique de la  $FiO_2$  à partir de la mesure continue de la  $SpO_2$ . Cet appareil, l'AltiTrainer (Altitrainer®, SMTEC S.A., Nyon, Swiss) permet de s'assurer de la stabilité de la  $SpO_2$  chez un même sujet selon le niveau de ventilation et surtout d'avoir un même niveau de saturation chez tous les sujets. La  $SpO_2$  cible est progressivement amenée de 85-90 % lors des 4 premières semaines à 80 à 85 % lors des 4 dernières semaines d'intervention. Les participants effectuant un entraînement à l'effort en normoxie (CH au repos et contrôle) inhalent un mélange gazeux à travers un appareil placebo, avec une  $FiO_2$  de 21%. Au cours de toutes les séances d'entraînement, les sujets sont installés sur un ergocycle électrique (Corival, Lode B.V., Groningen, Pays-Bas) avec la  $SpO_2$  et la FC enregistrées en continu. Le taux d'effort perçu (RPE) est évalué par une échelle analogue visuelle (échelles de 0 à 10) régulièrement pendant l'exercice. Les séances d'entraînement, sont effectuées à charge constante et durent 45 minutes, dont 5 minutes d'échauffement et 5 minutes de récupération. Pour chaque groupe, la charge de travail pour l'échauffement et la récupération correspond à 40% de la puissance normoxique maximale. La charge de travail est portée à 50% pour les 35 minutes d'exercice et est continuellement ajustée au cours des séances pour obtenir une FC comprise entre 70 et 80% de la  $FC_{max}$  mesurée lors du test d'effort initial. Afin de prendre en compte la diminution des performances en hypoxie, 50% de 85% de la puissance normoxique maximale est calculée et utilisée comme charge de travail pour les premières séances du groupe CH à l'effort.

<b>Etudes</b> <b>Mesures</b>	<b>Etude n°2</b>	<b>Etude n°3</b>	<b>Etude n°4</b>
Réactivité vasculaire cérébrale	X		
Réactivité vasculaire systémique (FMD)	X		X
Pléthysmographie (PAT)		X	
Rigidité artérielle (VOP)		X	
Spectroscopie proche infrarouge (NIRS)			X
Anthropométries	X	X	X
IRM		X	
Echodoppler cardiaque			X
Pression artérielle ambulatoire (MAPA)	X	X	X
Polygraphie du sommeil	X		
Variables biologiques (analyses sanguines)	X	X	X
Epreuve d'effort maximal	X	X	X
Epreuve sous-maximale métabolique		X	

Tableau 5. Tableau récapitulatif des mesures faites durant les études expérimentales de cette thèse.

## **2. Résultats**

**Etude n°1-**  
**Article à soumettre**

**The effects of intermittent hypoxic training strategies on maximal oxygen uptake: a meta-analysis with meta-regression**

**Hypoxic training strategies and VO<sub>2max</sub>**

Dario Kohlbrenner<sup>1\*</sup>, Abdallah Ghaith<sup>1\*</sup>, Charles Khouri<sup>1</sup>, Samarmar Chacaroun<sup>1</sup>, Paul Robach<sup>2</sup>, Monique Mendelson<sup>1</sup>, Patrice Flore<sup>1</sup>, Mathieu Marillier<sup>1</sup>, Julien Brugniaux<sup>1</sup>, Jean-Louis Pépin<sup>1</sup>, Renaud Tamisier<sup>1</sup>, Stéphane Doutreleau<sup>1</sup>, Samuel Verges<sup>1</sup>

\*These authors contributed equally

<sup>1</sup>HP2 Laboratory, INSERM, Grenoble Alpes University, Grenoble, France

<sup>2</sup>National School for Mountain Sports, Site of the National School for Skiing and Mountaineering (ENSA), Chamonix, France

**Corresponding author:**

Dr. Samuel Verges

Laboratoire HP2 (U1300 INSERM), Univ. Grenoble Alpes

UM Sports Pathologies, Hôpital Sud, Avenue Kimberley, 38 434 Echirolles - France

Tel: +33 4 76 76 68 60 - Fax: +33 4 76 76 89 21 - E-mail: [sverges@chu-grenoble.fr](mailto:sverges@chu-grenoble.fr)

## Abstract

*Background:* Research investigates the potential of hypoxic exposure in enhancing performance for several decades. Three protocols are frequently used: “live-high train-low” (LHTL), “live-low train-high” (LLTH), and “passive hypoxic conditioning” (PHC). To our knowledge, no meta-analysis with meta-regression has been performed on the effectiveness of these three protocols in enhancing maximal oxygen uptake ( $VO_{2max}$ ). *Objective:* To determine the effects of LHTL, LLTH, and PHC on  $VO_{2max}$  in healthy subjects (athletes and non-athletes). In addition, we aimed to determine which factors were associated with the amplitude of  $VO_{2max}$  change in the dedicated method. *Methods:* We conducted a systematic review with meta-analysis and meta-regression on original studies investigating the effects of chronic intermittent hypoxic strategies in humans, measuring  $VO_{2max}$  as an endpoint. Searched databases were PubMed/Medline and EMBASE. *Results:* We included 84 studies for this meta-analysis, relying on data from 3059 participants (1874 athletes, 1185 non-athletes). Regarding mean differences (MD), LHTL (athletes: MD = 0.99, 95% CI = -0.65; 2.63 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>; non-athletes: no controlled studies available), LLTH (athletes: MD = 0.41, 95% CI = -1.03; 1.86 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>; non-athletes: MD = 0.95, 95% CI = -0.52; 2.41 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>), and PHC (athletes: MD = -0.61, 95% CI = -1.49; 2.71 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>; non-athletes: MD = 1.75, 95% CI = -1.14; 4.63 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>) showed no significantly different responses in  $VO_{2max}$  in comparison to control. The meta-regression on all studies showed a significant association of blinding with the changes in  $VO_{2max}$  (B = -2.03, 95% CI = -3.79; -0.27 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>). Risk of bias was considerable, both in controlled and uncontrolled studies. There was no evidence for publication bias. *Conclusion:* Our work did not show significant effects of LHTL, LLTH, and PHC on  $VO_{2max}$  in comparison to control in both athletic and non-athletic populations. The risk of bias and confounding in the included studies was considerable, especially due to a lack of blinding.

## 1. Introduction

Targeting enhancement of exercise performance by using exposure to various hypoxic stimuli is under investigation for several decades [1]. Exposed populations are heterogeneous and range from elite athletes to healthy populations. While the scope of applying hypoxia in athletic populations focuses mainly on their already close to maximally developed aerobic capacity, resulting in the requirement of high stimuli for any further development [2], objectives in healthy populations aim to improve their general health status. In healthy, hypoxic training strategies mainly focused on increasing maximal exercise capacity as a marker of general cardiovascular health status and as a prevention strategy against major chronic diseases (e.g., cardiovascular and metabolic disorders) [3].

Hypoxia is considered a double-edged sword, forming a key pathological mechanism in several diseases on the one hand, and inducing protective and even therapeutic adaptations on the other hand [4-7]. When considering hypoxic training strategies in order to improve the fitness status, insufficient hypoxic dose (e.g., insufficient hypoxia severity or insufficient exposure duration) could lead to ineffectiveness and a waste of resources, while too severe a hypoxic dose may overpass the adaptation capabilities of the individual and cause various deleterious effects (e.g., fatigue, sleep and cardiovascular impairments). The severity and pattern of hypoxic exposures characterising the transition from no physiological effects to improved cardiorespiratory fitness and, ultimately, to impaired health status remain unclear and a major question in order to optimize hypoxic training strategies for sports performance and health purposes.

In general, four methods of hypoxic exposure, combined with physical activity, are described: i) continuous hypoxic exposure during rest and exercise, also known as “live-high train-high” (LHTH), ii) hypoxic exposure during rest (mostly during sleep) while exercising in ambient air, also known as “live-high train-low” (LHTL), iii) hypoxic exposure during exercise while

spending the remaining time at low altitude, also known as “live-low train-high” (LLTH), and iii) hypoxic exposure at rest during waking hours, also known as “passive hypoxic conditioning” (PHC) [8]. However, due to LLTH being a very resource-intensive and somewhat different exposure considering the continuous hypoxic stimulus applied, the present study focuses on points ii) to iii) and the effects of intermittent hypoxic strategies to improve exercise performance.

Maximal oxygen uptake ( $VO_{2max}$ ) is known as both a major sports performance factor, especially in endurance sports [9, 10], and a highly relevant marker of health status [11, 12]. It has been shown, for instance, that each  $3.5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  increase in  $VO_{2max}$  is associated with considerable (10%–25%) reduction in all-cause mortality across populations [13]. Despite the large number of studies that assessed the effects of hypoxic strategies to enhance exercise capacities, the effects of hypoxic training on  $VO_{2max}$  remain unclear [14]. While some investigations show benefits of LLTH on  $VO_{2max}$  in subelite athletes, but not in elite athletes [14], a recent meta-analysis investigating repeated sprint training in hypoxia did not show a significant  $VO_{2max}$  improvement in comparison to repeated sprint training in normoxia [15]. Another meta-analysis on repeated sprint training in hypoxia found superiority regarding performance in a field test in comparison to control [16]. Unfortunately, no analysis on  $VO_{2max}$  was done in this work. Regarding LHTL, several investigations point towards a positive effect on  $VO_{2max}$  [14, 17]. However, the authors of the meta-analysis addressed the observed changes to be likely of placebo-nature [14]. An increasingly popular option to expose individuals to hypoxia is PHC. Participants typically do not engage in any activity during the hypoxic exposure and, if coupled to an exercise program, perform their training in normoxia. To the best of our knowledge, no systematic reviews or meta-analyses regarding the effects of this type of exposure on  $VO_{2max}$  are available. In addition to the debate on the most effective hypoxic strategy, several key factors regarding the prescription of hypoxic training remain unknown [3].

Highly variable hypoxic doses, exposure durations, and exercise types were applied throughout the literature, with inconclusive evidence on the most effective strategy.

Our aim was to determine the effects of intermittent hypoxic exposure using LH TL, LL TH, and PHC on  $VO_{2max}$  in healthy subjects (athletes and non-athletes). In addition, we aimed to determine which factors (i.e., hypoxic dose, duration, exercise intensity, etc.) were associated with the amplitude of  $VO_{2max}$  change in the dedicated method.

## **2. Methods**

We conducted a systematic review with meta-analysis and meta-regression in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines [18]. We registered our work on PROSPERO (CRD42021222574).

### *2.1. Search Strategy*

We identified relevant studies published from inception until May 23 2022 on PubMed/Medline and EMBASE. We used combinations of the subject headings “hypox\*”, “altitude”, “liv\* high”, “liv\* low”, “passive hyp\* conditioning”, excluding studies on animal models and in other languages than English.

We included all original articles that addressed chronic (i.e., more than a single session) intermittent (i.e., <24 hours continuous exposure per day) hypoxic strategies in humans, reported pre- and post-measurements of  $VO_{2max}$ , and were published in English.

We adhered to the PRISMA guidelines for the study selection process, having all hits independently screened by two reviewers (AG and DK). The two reviewers compared results and discussed discrepancies until agreement, with consultation of a third reviewer (SV) if

needed. We performed two rounds of screening in this manner; i) regarding title and abstract, and ii) regarding full text.

### *2.2.Data extraction and evidence synthesis*

We used purpose-designed data tables for data extraction. We extracted data on bibliometric details (e.g., authors, year of publication), details on study design, details on the sample studied (anthropometrics, athlete population or not), and experimental details (i.e., pre- and post  $VO_{2max}$ , i.e., age, sex,  $FiO_2$ , duration of exposure per day, exercise type and intensity, blinding of participants). All data were extracted by one reviewer (AG) and consequently verified by a second reviewer (DK).

### *2.3.Bias assessment*

We assessed each included study for its risk of bias according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [19]. For non-randomized studies, we used the Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) tool [20]. For randomized studies, we used the Revised Tool for assessing Risk of Bias in randomised trials (RoB2) [21]. Two reviewers (AG and DK) independently rated each included study. The two reviewers compared results and discussed discrepancies until agreement, with consultation of a third reviewer (SV) if needed. Some studies were included into the meta-analysis as uncontrolled studies (i.e., only the intervention group was included or the control group was treated as a second intervention group) since the control group was not an adequate control or was exposed to hypoxia as well. However, these studies were still rated with RoB2 regarding their risk of bias. The results for both RoB2 and ROBINS-I are displayed as traffic light plots for single study overview and as unweighted bar plots for a summary overview. These plots were made using the shiny web app of the robvis visualization tool [22].

#### *2.4. Statistical analysis*

We performed a series of random effect meta-analysis including controlled and non-controlled studies for the three types of hypoxic exposure (i.e., LHTL, LLTH, PHC). The weighted mean change from baseline (MC) was calculated for non-controlled studies with a pre-post correlation of 0.5. The mean difference (MD) between normoxic and hypoxic groups was calculated for controlled studies. If studies consisted of several hypoxic groups, the corresponding normoxic groups were duplicated. Accounting for correlated study groups among the studies, we used a 3-level hierarchical model. All outcomes were therefore analysed with a hierarchical model containing a random intercept for study groups and studies, and subgrouped by hypoxic training strategy.

We also performed multiple meta-regressions on variables of interest (i.e., age, sex, FiO<sub>2</sub>, duration of exposure per day, exercise type and intensity, blinding of participants). Since athlete and non-athlete populations may show distinct responses to the interventions, we performed meta-analysis and meta-regressions according to these subgroups. Athlete populations were considered as such when described in the publication as professional athletes and/or the average VO<sub>2max</sub> was >60 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>. For VO<sub>2max</sub>, results are shown as mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>.

Publication bias was assessed using funnel plots for mean differences in VO<sub>2max</sub> and the Egger's regression test, as recommended in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [19].

All analyses were performed using the packages meta, metaphor and netmeta in R 4.1.2 on Windows (R Core Team 2021. R: A Language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

### **3. Results**

#### *3.1. Study characteristics*

We identified 3448 studies and included 84 after the screening process [2, 23-105] (see Figure 1 for the flow diagram of the study selection process). The meta-analysis relies on data from 3059 participants, of whom 1874 were athletes and 1185 were not (see Table 1 for detailed characteristics of the participants). We included 24 studies investigating the LHTL [2, 27, 30, 31, 33, 34, 36, 43, 47, 60, 71, 76, 83-87, 91-95, 98, 103] (Table 2), 51 studies investigating the LLTH approach [23-25, 29, 32, 35-42, 44-46, 48, 52, 53, 56-59, 63-70, 72-75, 77-82, 88-90, 96, 99, 100, 102, 104, 105] (Table 3), and 16 studies investigating PHC [26, 28, 32, 47, 49-51, 53-56, 61, 62, 88, 97, 101] (Table 4).

#### *3.2. Risk of bias*

The RoB2 showed some concern or high risk for overall risk of bias in a majority of the 74 randomized studies included in this work (Figure 2). A majority of studies experienced low risk of bias from the randomization process and had low risk originating from missing outcome data. An elevated risk of bias was present due to possible deviations from the intended intervention and measurement of the outcome measurements (Figure 3).

The ROBINS-I showed serious to critical risk of bias in the 10 non-randomized studies included in this work (Figure 4). Serious risk of bias regarding confounding was present in all included studies, while a majority of studies showed low risk of bias due to missing data (Figure 5).

#### *3.3. Live-high train-low*

Regarding MC, we analysed 27 groups from 23 studies concerning athletes, and 1 group from 1 study concerning non-athletes. The meta-analysis showed a significant effect of LHTL on  $VO_{2max}$  in the athletic population (MC = 2.20, 95% Confidence Interval [95% CI] = 1.13; 3.26

mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>) and a non-significant effect in the non-athletic population (MC = -0.00, 95% CI = -6.08; 6.08 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>) (Supplementary Figure S1).

Regarding MD, we analysed 17 between-group comparisons from 16 studies concerning athletes, and 0 studies concerning non-athletes. The meta-analysis showed a non-significant between-group difference of LHTL on VO<sub>2max</sub> in the athletic population (MD = 0.99, 95% CI = -0.65; 2.63 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>) (Figure 6). See Table 2 for individual study details.

Regarding the average hypoxic exposure, intervention groups were exposed to 15.0 (1.0; range = 13 - 18) % FiO<sub>2</sub> for 13.7 (2.7, range = 8 - 18) hours/day during 16 (8; range = 13 - 29) sessions within 21 (6; range = 13 - 35) days. Twenty-seven intervention groups received sustained hypoxia, while 1 group received nocturnal intermittent hypoxia. None of the LHTL studies applied a single blind, and 3 a double-blind approach.

Univariate meta-regression for the MC found no significantly associated covariates. No covariates met the pre-specified inclusion criteria for inclusion into the multivariate analysis.

Univariate meta-regression for the MD found a significant association of blinding with the change in VO<sub>2max</sub> (B = -5.85, 95% CI = -10.37; -1.33 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, p = 0.01). Since only blinding was significantly associated with VO<sub>2max</sub> in the univariate meta-regression, no multivariate analysis was performed.

### *3.4. Live-low train-high*

Regarding MC, we analysed 26 groups from 26 studies concerning athletes, and 28 groups from 25 studies concerning non-athletes. The meta-analysis showed a significant effect of LLTH on VO<sub>2max</sub> in the athletic population (MC = 2.45, 95% CI = 1.60; 3.30 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>) and in the non-athletic population (MC = 3.00, 95% CI = 2.10; 3.90 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>) (Supplementary Figure S1).

Regarding MD, we analysed 24 between-group comparisons from 24 studies concerning athletes, and 18 between-group comparison from 16 studies concerning non-athletes. The meta-analysis showed a non-significant between-group difference of LLTH on  $VO_{2max}$  in the athletic population (MD = 0.41, 95% CI = -1.03; 1.86  $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ) and in the non-athletic population (MD = 0.95, 95% CI = -0.52; 2.41  $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ) (Figure 7). See Table 3 for individual study details.

Regarding the average hypoxic exposure, intervention groups were exposed to 14.1 (1.3; range = 11 - 17) %  $FiO_2$  for 1.1 (0.7; range = 0.3 - 4) hours/day during 16 (8; range = 6 - 42) sessions within 32 (15; range = 6 - 84) days. Exercise training was of continuous modality in 28, interval in 22, combined in 1, and unreported in 3 groups. Fifty-three intervention groups received sustained hypoxia, while 1 group received intermittent hypoxia. Eight of the LLTH studies applied a single blind, and 5 a double-blind approach.

Univariate meta-regression for the MC found a significant association of age with the change in  $VO_{2max}$  (B = 0.13, 95% CI = 0.01; 0.25  $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ,  $p = 0.04$ ). Since only age was significantly associated with  $VO_{2max}$  in the univariate meta-regression, no multivariate analysis was performed.

Univariate meta-regression for the MD found no significantly associated covariates. No covariates met the pre-specified inclusion criteria for inclusion into the multivariate analysis.

### *3.5. Passive hypoxic conditioning*

Regarding MC, we analysed 10 groups from 8 studies concerning athletes, and 9 groups from 8 studies concerning non-athletes. The meta-analysis showed a non-significant effect of PHC on  $VO_{2max}$  in the athletic population (MC = -0.11, 95% CI = -1.16  $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ; 0.94) and a

significant effect in the non-athletic population (MC = 1.20, 95% CI = 0.32 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>; 2.08) (Supplementary Figure S1).

Regarding MD, we analysed 10 between-group comparisons from 8 studies concerning athletes, and 7 between-group comparisons from 6 studies concerning non-athletes. The meta-analysis showed a non-significant between-group difference of PHC on VO<sub>2max</sub> in the athletic population (MD = -0.61, 95% CI = -1.49; 2.71 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>) and in the non-athletic population (MD = 1.75, 95% CI = -1.14; 4.63 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>) (Figure 8). See Table 4 for individual study details.

Regarding the average hypoxic exposure, intervention groups were exposed to 12.2 (1.5; range = 10 - 15) % FiO<sub>2</sub> for 1.3 (0.9; range = 0.5 - 4) hours/day during 14 (6; range = 6 - 28) sessions within 17 (9; range = 6 - 35) days. Twelve intervention groups received sustained hypoxia, while 7 groups received intermittent hypoxia. Two of the PHC studies applied a single blind and 2 a double-blind approach.

Univariate meta-regression for the MC found no significantly associated covariates. No covariates met the pre-specified inclusion criteria for inclusion into the multivariate analysis.

Univariate meta-regression for the MD found a significant association of sample size (B = 0.7, 95% CI = 0.11, 1.30 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, p = 0.01) and the total protocol duration (B = 0.2, 95% CI = 0.01, 0.38 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, p = 0.04) with the change in VO<sub>2max</sub>. The covariates sample size and duration of hypoxic exposure were included in a multivariate analysis, where the significant associations were not confirmed.

### *3.6. Meta-regression on all studies*

Meta-regression on overall MC in VO<sub>2max</sub> did not identify any significantly associated covariates. No covariates met the pre-specified inclusion criteria for inclusion into the multivariate analysis.

Meta-regression on overall MD in  $\text{VO}_{2\text{max}}$  identified a significant association of blinding ( $B = -2.03$ , 95% CI =  $-3.79; -0.27 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $p = 0.02$ ). Since only blinding was significantly associated with  $\text{VO}_{2\text{max}}$  in the univariate meta-regression, no multivariate analysis was performed.

### *3.7. Publication bias*

The Funnel plot for mean differences in  $\text{VO}_{2\text{max}}$  is presented in Supplementary Figure S2. Visual inspection determines no relevant asymmetry, which is confirmed by the non-significant Egger test ( $p=0.17$ ).

## **4. Discussion**

We report on the effects of intermittent hypoxic training strategies on  $\text{VO}_{2\text{max}}$  in athletic and non-athletic populations. Independent of athletic or non-athletic populations, our analysis did not identify significant effects of LHTL, LLTH, and PHC on  $\text{VO}_{2\text{max}}$  in comparison to control. In addition, our meta-regression confirmed that blinding of participants significantly modifies the effects, reducing signal in comparison to an open-label intervention.

Regarding the LHTL approach, uncontrolled studies showed significant effects on  $\text{VO}_{2\text{max}}$  in athletes. Since studies applied a new training regimen that the athletes could identify, and since maximal exercise testing and training performance can be affected by some motivational factors to reach maximal exertion and physiological responses, some  $\text{VO}_{2\text{max}}$  improvement may have been induced due to the athletes' expectation of improved exercise performance following the training intervention. Also, some  $\text{VO}_{2\text{max}}$  improvement may also have occurred due to changes in training load or characteristics implemented together with the new hypoxic intervention. Conversely, no significant effect was discovered when looking at controlled trials only in athletes. Although it may be argued that the magnitude of signal (i.e.,  $0.99 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$

improvement in  $VO_{2max}$ ) could make a crucial difference in elite athletes competing in sports predominantly relying on aerobic performance, the inconveniences of LHTL may barely outweigh the possible benefits. LHTL often requires participants to spend their nights away from home, in either hypoxic chambers or tents, or to travel to altitude every evening and descent the following morning. This might also be the reason why there is only a single study available covering the non-athletic population who may be less prone to accept the demanding procedure [98]. It has been emphasized that LHTL is subject to placebo effects [106]. Our meta-analysis included only three studies applying a double-blinded design [2, 47, 86], all reporting a negative effect of LHTL on  $VO_{2max}$ .

Regarding LLTH, uncontrolled studies showed significant effects in both athletes and non-athletes. This is not a surprising finding, since applying exercise training (even in normoxia) is expected to induce  $VO_{2max}$  gains. When looking at controlled studies only (i.e., isolating the effect of hypoxic exposure to the effect of exercise training), no superior effect is found from LLTH in comparison to live-low train-low in both athletes and non-athletes. Recent research suggested that the type of exercise performed under hypoxia may be of importance [15]. The majority of studies included in our analysis applied continuous or interval training, and only a few applied sprints or very short intervals. However, the meta-regression did not indicate significant effect modification from the type of exercise applied in all intermittent hypoxic training strategies investigated. We were able to include a high number of participants and, accordingly, draw robust conclusions on the effectiveness of LLTH. Thus, the LLTH approach does not seem to increase  $VO_{2max}$  to a greater extent than the live-low train-low approach in both athletic and non-athletic populations. Nevertheless, LLTH may increase other exercise performance parameters such as repeated sprint ability [15].

Regarding PHC, uncontrolled studies showed significant effects in non-athletes, which were not present in the athletic population. The significant effects in MC largely rely on two studies

[56, 101], of which one applied training in normoxia in addition to PHC [56]. The significant effects were not confirmed in the controlled settings, also implying a certain contributing role of placebo. In contrast, it is intriguing that no significant effects in MC were found in the athletic population. We can only speculate on the underlying reasons, professional athletes could probably be aware that PHC will not increase their red blood cell volume (one of the expected effects of hypoxic training interventions), possibly diminishing placebo effects. The meta-regression on MD in PHC showed significant associations with sample size and the time of exposure to hypoxia. This suggests that effects are very small (i.e., only becoming apparent in large samples) and very likely only to occur with long PHC sessions.

The risk of bias analysis reveals that very few studies apply blinding, despite its obvious importance as emphasized before. We acknowledge that the effort to apply sham-hypoxia to a control group is high, and even sometimes impossible (i.e., when investigating the effects of natural altitude). However, assessor blinding can be implemented relatively easily and would increase the methodological quality and scientific rigor of the findings substantially. Given the risk of confounding and bias in the included studies, there remains a need for well-designed, blinded, and randomised trials investigating the effects of hypoxic training strategies on  $VO_{2max}$ . The findings regarding risk of bias of our work is in line with a recent systematic review focusing on the methodological quality of studies investigating the acute effects of exercise under hypoxia trials, rating overall methodology as fair [1]. In line with this work and earlier contributions [1, 14, 106], we emphasise on the importance of well controlled, double-blind study designs in this field. Our meta-regression reinforces this statement, showing significant effect modification by blinding status.

This work has some limitations. First, we pooled the included studies according to the hypoxic exposures. A further stratification according to the training types applied may be proposed, for which we accounted by implementing a meta-regression. Second, as mentioned in the preceding

paragraph, a majority of studies have methodologic concerns. This may lead to biased estimates in our meta-analysis and meta-regression.

## **5. Conclusion**

In conclusion, our meta-analysis did not show significant effects of LHTL, LLTH, and PHC on  $VO_{2max}$  in both athletic and non-athletic populations. Since the risk of bias and confounding in the included studies was considerable, especially due to very few studies applying blinding procedures, there still remains a need for well-designed large placebo-controlled trials.

## **Author contributions**

Conception and Design: SV, SD; Development of search strategy: AG, SC, SV; Screening: AG, DK; Statistical analysis including Figures: CK; Manuscript writing including Tables: DK; Critical manuscript revision: AG, SC, CK, PR, MMe, PF, MMa, JB, JP, RT, SD, SV. All authors read and approved the submitted version of this manuscript.

## Tables

**Table 1. Participant characteristics**

<b>Variable</b>	<b>Value</b>
Participants, n (LHTL, LLTH, PHC)	870, 1339, 850
Age, years	25 (7)
Sex, male/female (%)	2661 (87)/ 398 (13)
Population, athletes/non-athletes (%)	1874 (61) / 1185 (39)
VO <sub>2max</sub> athletes, mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	60.0 (7.29)
VO <sub>2max</sub> non-athletes, mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	45.4 (9.36)

Data are mean (SD) or n (%). LHTL, live-high train-low; LLTH, live-low train-high; PHC, passive hypoxic conditioning; VO<sub>2max</sub>, maximal oxygen uptake

**Table 2: Overview included studies on live-high train-low**

Study	Population	Intervention	Control	Hypoxic Dose
<b>Studies on athlete populations</b>				
Park, H.-Y. 2019	Runners	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-high train-low	Live-low train-low	21 days for >12h/day at 3000m (FiO <sub>2</sub> = 14.5%)
Carr, A. J. 2019	Race walkers	Simulated live-high train-low	Live-low train-low	14 days at 3000m, 14h/day
Garvican, L. 2018	Endurance athletes (runners, cyclists, triathletes)	Simulated live-high train-low with placebo iron supplementation	NA	21 days at 3000m, 14h/day
Czuba, M. 2018 group 2	Cyclists	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-high train-low	Live-low train-low	21 days for 12h/day at 2100m (FiO <sub>2</sub> = 16.3%)
Robach, P. 2018	Cross-country skiers	Natural live-high train-low	Live-low (1035m) train-low	26 days for 16h/day at 2207m
Schmitt, L. 2018 A group 1	Cross-country skiers	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-high train-low (training HRV guided)	Live-low train-low	15 days for 14h/day at 2700m (FiO <sub>2</sub> = 15.0%)
Schmitt, L. 2018 A group 2	Cross-country skiers	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-	Live-low train-low	15 days for 14h/day at 2700m (FiO <sub>2</sub> = 15.0%)

		high train-low (traditional training)		
Schmitt, L. 2018 B group 1	Cross-country skiers	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-high train-low	NA	15 days for 14h/day at 2700m (FiO <sub>2</sub> = 15.0%)
Schmitt, L. 2018 B group 2	Nordic combined skiers	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-high train-low	NA	15 days for 14h/day at 2700m (FiO <sub>2</sub> = 15.0%)
Saugy, J. J. 2016 group 1	Triathletes	Natural live-high train-low	NA	18 days for 17.1h/day at 2250m
Saugy, J. J. 2016 group 2	Triathletes	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-high train-low	NA	18 days for 12.7h/day at 2250m (FiO <sub>2</sub> = 18.05%)
Carr, A. J. 2015	Race walkers	Simulated (normobaric hypoxic tent) live-high train-low	Live-low train-low	21 days for 9h/day at 3000m
Saugy, J. J. 2015 group 1	Triathletes	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-high train-low	NA	18 days for 200 h in total at 2250m (FiO <sub>2</sub> = 15.8%)
Saugy, J. J. 2015 group 2	Triathletes	Live-high train-low	NA	18 days for 300h in total at 2250m
Humberstone-Gough, C. E. 2013 group 1	Triathletes	Simulated (normobaric altitude house) live-high train-low	Live-low train-low	17 days for 14h/day at 3000m

Robach, P. 2012	Endurance athletes	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-high train-low	Live-low train-low	28 days for 16h/day at 3000m
Siebenmann, C. 2012	Cyclists	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-high train-low	Live-low train-low	28 days for 16h/day at 3000m
Robertson, E. Y. 2010	Runners	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-high train-low	Live-low train-low	2x 3 weeks for 14h/day at 3000m (5 week washout between blocks)
Clark, S. A. 2009	Male cyclists	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-high train-low	NA	21 days for 14h/day at 3000m
Neya, M. 2007	Runners	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-high train-low	Live-low train-low	29 days for 11h/day at 3000m
Wehrlin, J. P. 2006	Orienteering	Natural live-high train-low	NA	24 days for 18h/day at 2456m
Robach, P. 2006 A	Swimmers	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-high train-low	Live-low train-low	13 days for 16h/day, first 5 days at 2500m, next 8 days at 3000m
Robach, P. 2006 B	Cross-country skiers	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-high train-low	Live-low train-low	18 days for 11h/day at 2500, 3000, 3500m

Brugniaux, J. V. 2006	Runners	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-high train-low	Live-low train-low	18 days for 14h/day at 2500m, 3000m
Saunders, P. U. 2004	Runners	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-high train-low	Live-low train-low	20 days for 9-12h/day at 2000-3100m
Clark, S. A. 2004	Cyclists and triathletes	Simulated (normobaric hypoxic chamber) live-high train-low	Live-low train-low	20 consecutive days for 9-10h/day at 2650m (FiO <sub>2</sub> = 16.27%)
Levine, B. D. 1997	Runners	Natural live-high train-low	Live-low train-low	28 consecutive days spending all time outside training at 2500m
<b>Studies on non-athlete populations</b>				
Tonini, J. 2011	Healthy (non-athletes)	Nocturnal intermittent hypoxia	NA	14 days for 8h/day at FiO <sub>2</sub> = 13%

Hypoxic dose refers to the intervention groups. FiO<sub>2</sub>, fraction of inhaled oxygen; h, hours; m, meter; NA, not applicable.

**Table 3: Overview included studies on live-low train-high**

Study	Population	Intervention	Control	Hypoxic Dose
<b>Studies on athletic populations</b>				
Pramkratok, W. 2022	Rugby sevens player	Normobaric hypoxic training (repeated sprint training on treadmill in a hypoxic chamber)	Normoxic training (repeated sprint training on treadmill)	6 weeks, 3 days/week for 45 min at $FiO_2 = 14.5\%$
Oriishi, M. 2021	Female track athletes	Normobaric hypoxic training (repeated sprint and continuous training on treadmill in a hypoxic chamber)	NA	7 days, 2x/day for 30 min at $FiO_2 = 14.4\%$
Ambrozy, T. 2020	Boxers	Normobaric hypoxic training (boxing specific exercises in a hypoxic chamber)	Normoxic training (boxing specific exercises)	6 weeks, 5 days/week for 60 min at 4000m ( $FiO_2 = 12.9\%$ )
Park, H.-Y. 2018 A	Swimmers	Hypobaric hypoxic training (continuous treadmill running and interval cycling ergometer in a hypoxic chamber)	Normoxic training (continuous treadmill running and interval cycling ergometer)	6 weeks, 3 days/week for 120min at 3000m,
Czuba, M. 2019	Biathletes	Normobaric hypoxic training (Interval treadmill running in hypoxic chamber, 4 bouts with	Normoxic training, blinded (Interval treadmill running, 4 bouts with 7/8/9 min load and 2 min rest)	3 weeks, 3 days/week $FiO_2 = 16.5\%$

		7/8/9 min load and 2 min rest)		
Jung, W. S. 2020	Runners	Hypobaric hypoxic training (interval treadmill running in a hypoxic chamber, 10 bouts with 5 min load and 1 min rest)	Normoxic training (interval treadmill running, 10 bouts with 5 min load and 1 min rest)	6 weeks, 3 days/week for 90 min at 3000m
Park, H.-Y. 2018 B	Swimmers	Hypobaric hypoxic training (continuous treadmill running and interval cycling ergometer in a hypoxic chamber)	Normoxic training (continuous treadmill running and interval cycling ergometer)	6 weeks, 3 days/week for 90min at 3000m
Czuba, M. 2018 group 1	Cyclists	Normobaric hypoxic training (continuous cycling ergometer with hypoxia generator)	Normoxic training (continuous cycling ergometer)	3 weeks, 3 days/week for 60-70 min at $FiO_2 = 16.3\%$ (3000m)
Park, H.-Y. 2017	Swimmers	Hypobaric hypoxic training (continuous treadmill running, interval cycling on ergometer, resistance training in hypoxic chamber)	Normoxic training (continuous treadmill running, interval cycling on ergometer, resistance training)	6 weeks, 3 days/week for 120min, at 3000m
Wonnabussapawich, P. 2017	Soccer players	Normobaric hypoxic training (physical fitness, soccer, strategy with altitude generator)	Normoxic training (physical fitness, soccer, strategy)	8 weeks, 5 days/week for 2h, $FiO_2 = 15\%$

Czuba, M. 2017	Swimmers	Normobaric hypoxic training (sprint with arm crank, HIIT bicycle ergometer with altitude generator)	Normoxic training (sprint with arm crank, HIIT bicycle ergometer)	4 weeks, 2 days/week, $FiO_2 = 15.5\%$
Montero, D. 2017	Trained male cyclists (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (repeated sprint training cycling ergometer with altitude generator)	Normoxic training (repeated sprint training cycling ergometer)	4 weeks, 3 days/week, $FiO_2 = 13.8\%$
Ramos-Campo, D. J. 2015	Triathletes	Normobaric hypoxic training (continuous and interval cycling ergometer with altitude generator)	Normoxic training (continuous and interval cycling ergometer)	7 weeks, 2 days/week for 1h, $FiO_2 = 15.0-14.5\%$
Millet, G. 2014	Cyclists	Normobaric hypoxic training (continuous and interval cycling ergometer with altitude generator)	Normoxic training (continuous and interval cycling ergometer)	3 weeks, 5 days/week for 1-1.5h, at 3000 m
Holliss, B. A. 2014	Runners	Normobaric hypoxic training (anaerobic threshold treadmill runs in hypoxic chamber)	Normoxic training (anaerobic threshold treadmill runs chamber)	8 weeks, 2 days/week for 40 min, $FiO_2 = 16\%$
Czuba, M. 2013	Basketball players	Normobaric hypoxic training (interval treadmill runs in hypoxic chamber)	Normoxic training (interval treadmill runs)	3 weeks, 3 days/week at 2500m

Faiss, R. 2013	Cyclists	Normobaric hypoxic training (repeated sprint training cycling ergometer in hypoxic chamber)	Normobaric hypoxic training (repeated sprint training cycling ergometer)	4 weeks, 8 sessions in total for 40 min, FiO <sub>2</sub> = 14.6%
Czuba, M. 2011	Cyclists	Normobaric hypoxic training (incremental continuous cycling ergometer with hypoxia generator)	Normoxic training (incremental continuous cycling ergometer)	3 weeks, 3 days/week, FiO <sub>2</sub> = 15.2%
Lecoultre, V. 2010	Cyclists	Normobaric hypoxic training (HIIT cycling ergometer with hypoxia generator)	Normoxic training (HIIT cycling ergometer)	4 weeks, 3 days/week at 3000m
Roels, B. 2007 A	Cyclists	Normobaric hypoxic training (Interval and continuous cycling ergometer with hypoxia generator)	Normoxic training (Interval and continuous cycling ergometer)	3 weeks, 5 days/week for 60-90mins, at 3000m
Roels, B. 2007 B	Endurance athletes	Normobaric hypoxic training (Interval and continuous cycling ergometer with hypoxia generator)	Normoxic training (Interval and continuous cycling ergometer)	3 weeks, 5 days/week for 60mins, at 3000m
Dufour, S. P. 2006	Runners	Normobaric hypoxic training (Continuous treadmill running with hypoxia generator)	Normoxic training (Continuous treadmill running)	6 weeks, 2 days/week, FiO <sub>2</sub> = 14.5%

Ponsot, E. 2006	Runners	Normobaric hypoxic training (Continuous treadmill running with hypoxia generator)	Normoxic training (Continuous treadmill running)	6 weeks, 2 days/week, $FiO_2 = 14.5\%$
Katayama, K. 2004 A group 1	Runners	Normobaric hypoxic training (continuous cycling ergometer with hypoxia generator)	NA	2 weeks, 5 days/week for 30 min at 4500m
Ventura, N. 2003	Cyclists	Normobaric hypoxic training (continuous cycling ergometer with altitude generator)	Normoxic training (continuous cycling ergometer)	6 weeks, 3 days/week for 30 min at 3200m
Truijens, M. J. 2003	Swimmers	Normobaric hypoxic training (HIIT swimming with altitude generator)	Normoxic training (HIIT swimming)	5 week, 3 days/week, $FiO_2 = 15.3\%$
<b>Studies on non-athlete populations</b>				
Kleinnibbelink, G. 2021	Healthy individuals (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (continuous treadmill running in environmental chamber)	NA	12 weeks, 2 days/week during the first 4 weeks, thereafter 3 days/week for 45 min at 3000m ( $FiO_2 = 14.5\%$ )
Zebrowska, A. 2019	Healthy men (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (HIIT cycling ergometry in a hypoxic)	Normoxic training (continuous treadmill running and interval cycling ergometer, 6 bouts)	3 weeks, 3 days/week, $FiO_2 = 15.2\%$

		chamber, 6 bouts with 5 min load and 5 min rest)	with 5 min load and 5 min rest)	
Wang, R. 2019 group 1	Active men (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (cycling on ergometer with hypoxia generator, 3 sets of 5 bouts with 10 sec all-out sprints and 20 sec rest)	Normoxic training, blinded (interval treadmill running, 3 sets of 5 bouts with 10 sec all-out sprints and 20 sec rest)	4 weeks, 2 days/week, $FiO_2 = 14.2-14.2\%$
Wang, R. 2019 group 2	Active men (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (cycling on ergometer with hypoxia generator, 3 sets of 5 bouts with 10 sec all-out sprints and 20 sec rest) and Beta-alanine supplementation	Normoxic training, blinded (interval treadmill running, 3 sets of 5 bouts with 10 sec all-out sprints and 20 sec rest) and Beta-alanine supplementation	4 weeks, 2 days/week, $FiO_2 = 14.2-14.2\%$
Chen, Y. C. 2018 group 1	Healthy sedentary men (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (continuous cycling on ergometer in hypoxic chamber)	Normoxic training (continuous cycling on ergometer)	4 weeks, 5 days/week for 30min ( $FiO_2 = 15\%$ )
Ramos-Campo, D. J. 2018	Healthy men (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (resistance training in hypoxic chamber)	Normoxic training (hypoxic chamber)	8 weeks, 2 days/week for 1h ( $FiO_2 = 15\%$ )
Biggs, N. C. 2017	Healthy students (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (HIIT running on indoor track with elevation training masks)	Normoxic training (HIIT running on indoor track)	6 weeks, 4 days/week at 2743m

Menz, V. 2016	Healthy young (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (HIIT cycling ergometer one-legged in hypoxic chamber)	Normoxic training (HIIT cycling ergometer one-legged)	3 weeks, 9 times total, $FiO_2 = 12.6\%$
McLean, B. D. 2015	Australian Footballers (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (HIIT treadmill running in hypoxic chamber)	Normoxic training (HIIT treadmill running)	4 weeks, 8 sessions of 30 min in total, $FiO_2 = 15.1\%$
Keramidas, M. E. 2015 group 2	Healthy men (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (continuous cycling ergometer in hypoxic chamber)	Normoxic training (continuous and interval cycling ergometer)	4 weeks, 5 days/week for 1h, $FiO_2 = 12\%$
Robach, P. 2014	Active men (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (interval cycling ergometer with altitude generator)	Normoxic training (interval cycling ergometer with altitude generator)	6 weeks, 20 sessions of 1h in total, $FiO_2 = 15\%$
Morishima, T. 2015 group 1	Sedentary men (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (continuous cycling ergometer)	NA	2 weeks, 6 days/week for 1h, $FiO_2 = 15\%$
Morishima, T. 2015 group 2	Sedentary men (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (continuous cycling ergometer)	NA	4 weeks, 3 days/week for 1h, $FiO_2 = 15\%$
Morishima, T. 2014	Healthy sedentary men (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (continuous cycling)	Normoxic training (continuous cycling)	4 weeks, 3 days/week for 1h, $FiO_2 = 15\%$

Nishiwaki, M. 2011	Postmenopausal women (non-athletes)	Hypobaric hypoxic training (aquatic training in hypoxic chamber)	Normoxic training (aquatic training)	8 weeks, 4 days/week for 2h, at 2000m
Schmutz, S. 2010	Healthy men (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (continuous cycling ergometer with hypoxia generator)	NA	6 weeks, 5 days/week for 30min, FiO <sub>2</sub> = 12%
Debevec, T., 2010	Healthy men (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (Continuous cycling ergometer in hypoxic chamber)	Normoxic training (Continuous cycling ergometer in hypoxic chamber)	4 weeks, 5 days/week for 70min, FiO <sub>2</sub> = 12%
Haufe, S. 2008	Healthy men (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (Continuous treadmill running in hypoxic chamber)	Normoxic training (Continuous treadmill running)	4 weeks, 3 days/week for 60min, FiO <sub>2</sub> = 15%
Morton, J. P. 2005	Team sports players (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (interval cycling ergometer in hypoxic chamber)	Normoxic training (interval cycling ergometer)	4 weeks, 3 days/week for 30 min, FiO <sub>2</sub> = 15%
Katayama, K. 2004 A group 2	Healthy men (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (continuous cycling ergometer with hypoxia generator)	NA	2 weeks, 5 days/week for 30 min at 4500m
Messonier, L. 2004	Healthy subjects (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (continuous cycling ergometer)	Normoxic training (continuous cycling ergometer)	4 weeks, 6 days/week for 2h, FiO <sub>2</sub> = 13.2%

		cycling ergometer with hypoxia generator)		
Kime, R. 2003	Cyclists (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (continuous cycling ergometer in hypoxic chamber)	Normoxic training (continuous cycling ergometer)	3 weeks, 3 days/week for 2 h, FiO <sub>2</sub> = 15%
Geiser, J. 2001 group 1	Healthy men (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (continuous cycling ergometer at moderate intensity with altitude generator)	Normoxic training (continuous cycling ergometer at moderate intensity)	6 weeks, 5 days/week for 30min, at 3850m
Geiser, J. 2001 group 2	Healthy men (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (continuous cycling ergometer at high intensity with altitude generator)	Normoxic training (continuous cycling ergometer at high intensity)	6 weeks, 5 days/week for 30min, at 3850m
Rodriguez, F. A. 1999 group 1	Mountaineers (non-athletes)	Hypobaric hypoxic training (interval cycling ergometer in hypobaric chamber)	NA	9 days, daily for 3-5h at 4000-5500m
Katayama, K. 1998 group 1	Healthy men (non-athletes)	Hypobaric hypoxic training (continuous cycling ergometer in hypoxic chamber)	NA	6 days for 30min at 4500m

Burtscher, M. 1996	Healthy men (non-athletes)	Natural altitude (continuous and interval running)	Normoxic training (continuous and interval running)	12 days, daily training, 2315m
Banister, E. W. 1978	Healthy men (non-athletes)	Normobaric hypoxic training (interval cycling ergometer with meteorological balloon)	NA	5 weeks and 4 weeks FiO <sub>2</sub> = 12%

Hypoxic dose refers to the intervention groups. FiO<sub>2</sub>, fraction of inhaled oxygen; h, hours; min, minutes; m, meter; NA, not applicable.

**Table 4: Overview included studies on passive hypoxic conditioning**

Study	Population	Intervention	Control	Hypoxic Dose
<b>Studies on athletic populations</b>				
Humberstone-Gough, C. E. 2013 group 2	Triathletes	Training in normoxia (30km swimming, 400km cycling, 85km running, 1 gym session per week) and intermittent normobaric hypoxia once a day (rebreathing device)	Training in normoxia (30km swimming, 400km cycling, 85km running, 1 gym session) and placebo hypoxia once a day	17 days 60 min/day, 6 x 6min hypoxia and 4min normoxia. 3500-6000m
Burtscher, M. 2010	Runners	Training in normoxia (running) and intermittent normobaric hypoxia (altitude generator)	Training in normoxia (running)	2x 5 weeks, 3days/week for 2h/day, FiO <sub>2</sub> = 15-11%
Bonetti, D. L. 2009 group 1	Cyclists and triathletes	Training in normoxia (cycling) and intermittent normobaric hypoxia (altitude generator)	Training in normoxia (cycling)	3 weeks, 5 days/week for 1h/day, 3min hypoxia and 3min normoxia, FiO <sub>2</sub> = 12-9%
Bonetti, D. L. 2009 group 2	Cyclists and triathletes	Training in normoxia (cycling) and intermittent normobaric hypoxia (altitude generator)	Training in normoxia (cycling)	3 weeks, 5 days/week for 1h/day, 5min hypoxia and 5min normoxia, FiO <sub>2</sub> = 12-9%
Marshall, H. C. 2008	Cyclists and triathletes	Training in normoxia (their normal training) and intermittent normobaric hypoxia (hypoxic air)	Training in normoxia (their normal training) and placebo hypoxia	10 days for 90min/day, 7min hypoxia and 3min normoxia, target SpO <sub>2</sub> = 80%

Tadibi, V. 2007	Endurance trained men	Training in normoxia (their normal training) and intermittent normobaric hypoxia (hypoxic air)	Training in normoxia (their normal training) and placebo hypoxia	15 days for 1h/day, 6x 6min hypoxia, 4min normoxia, $FiO_2 = 11-10\%$
Katayama, K. 2007 group 1	runners	Training in normoxia (their normal training) and normobaric hypoxia (hypoxic tent)	Training in normoxia (their normal training)	7 days, 1h/day at 2500m ( $FiO_2 = 15.5\%$ )
Katayama, K. 2007 group 2	runners	Training in normoxia (not described) and normobaric hypoxia (hypoxic tent)	Training in normoxia (not described)	7 days, 1h/day at 4300m ( $FiO_2 = 12.3\%$ )
Katayama, K. 2004 B	Runners	Training in normoxia (their normal training) and normobaric hypoxia (hypoxic tent)	Training in normoxia (their normal training)	14 days, 3h/day $FiO_2 = 12.3\%$
Katayama, K. 2003	Runners	Training in normoxia (their normal training) and hypobaric hypoxia (hypoxic chamber)	Training in normoxia (their normal training)	3 weeks, 3 days/week for 90min at 4500m
<b>Studies on athletic populations</b>				
Chen, Y. C. 2018 group 2	Healthy sedentary men (non-athletes)	Simulated (normobaric hypoxic chamber) altitude at rest	Placebo altitude	5 days/week for 4 weeks for 30min/day at 2733m ( $FiO_2 = 15\%$ )

Lizamore, C. A. 2016	Healthy sedentary (non-athletes)	Intermittent normobaric hypoxia (hypoxic air)	Normoxia	4 weeks, 4 days/week, 6x 5min hypoxia and 5min normoxia, FiO <sub>2</sub> = 21-10%
Keramidas, M. E. 2015 group 1	Healthy male (non-athletes)	Training in normoxia (cycling) and intermittent hypoxia at rest before the training (hypoxic gas generator)	Training in normoxia (cycling)	4 weeks, 5 sessions/week, 7 x 5min hypoxia and 3min normoxia at FiO <sub>2</sub> = 12%, 11%, 10%, 9%
Wang, J. S. 2007 group 1	Healthy sedentary men (non-athletes)	normobaric hypoxia (hypoxic chamber)	Placebo hypoxia	4 weeks, 5 days/week for 1h/day FiO <sub>2</sub> = 12%
Wang, J. S. 2007 group 2	Healthy sedentary men (non-athletes)	normobaric hypoxia (hypoxic chamber)	Placebo hypoxia	4 weeks, 5 days/week for 1h/day FiO <sub>2</sub> = 15%
Katayama, K. 2002	Healthy men (non-athletes)	hypobaric hypoxia (hypoxic chamber)	nothing	7 days, 1h/day at 4500m
Katayama, K. 2001	Healthy men (non-athletes)	hypobaric hypoxia (hypoxic chamber)	NA	7 days, 1h/day at 4500m
Rodriguez, F. A. 1999 group 2	Non-athletes	hypobaric hypoxia (hypoxic chamber)	NA	9 days, 3-5h/day, 4000-5500m
Katayama, K. 1998 group 2	Healthy men (non-athletes)	hypobaric hypoxia (hypoxic chamber)	NA	6 days, 1h/day at 4500m

Hypoxic dose refers to the intervention groups. FiO<sub>2</sub>, fraction of inhaled oxygen; SpO<sub>2</sub>, peripheral oxygen saturation; h, hours; m, meter; NA, not applicable.

## Figures

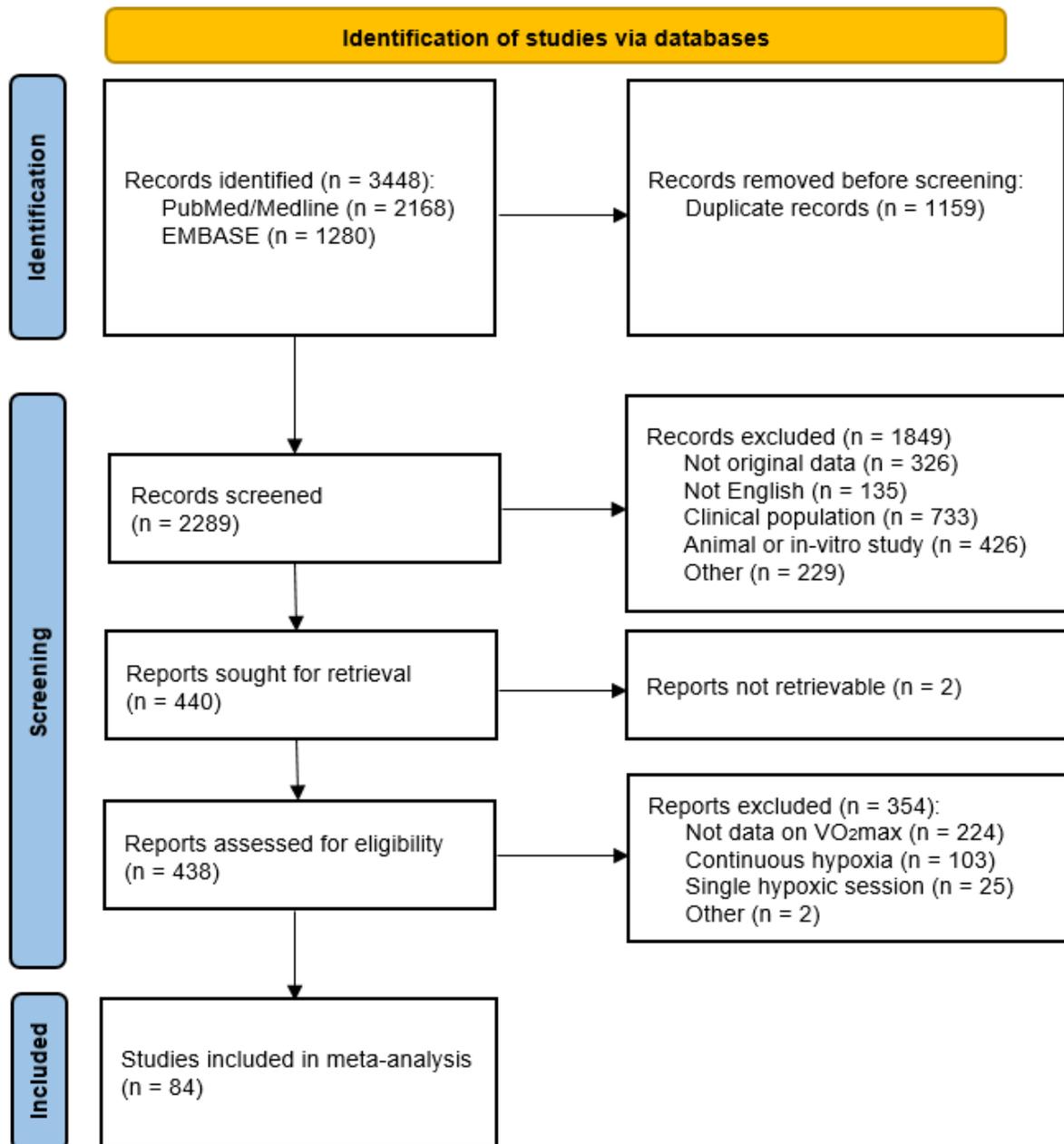


Figure 1. Flow diagram of the study selection process. VO<sub>2</sub>max, maximal oxygen uptake.

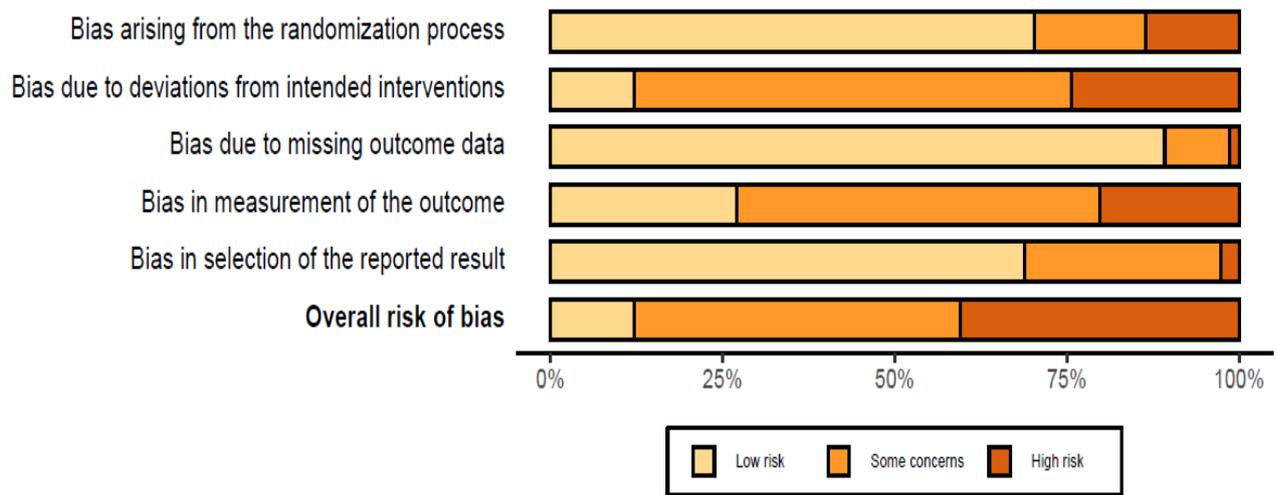


Figure 2. Bar plot for summary overview of the RoB2. RoB2, Revised Tool for assessing Risk of Bias in randomised trials.

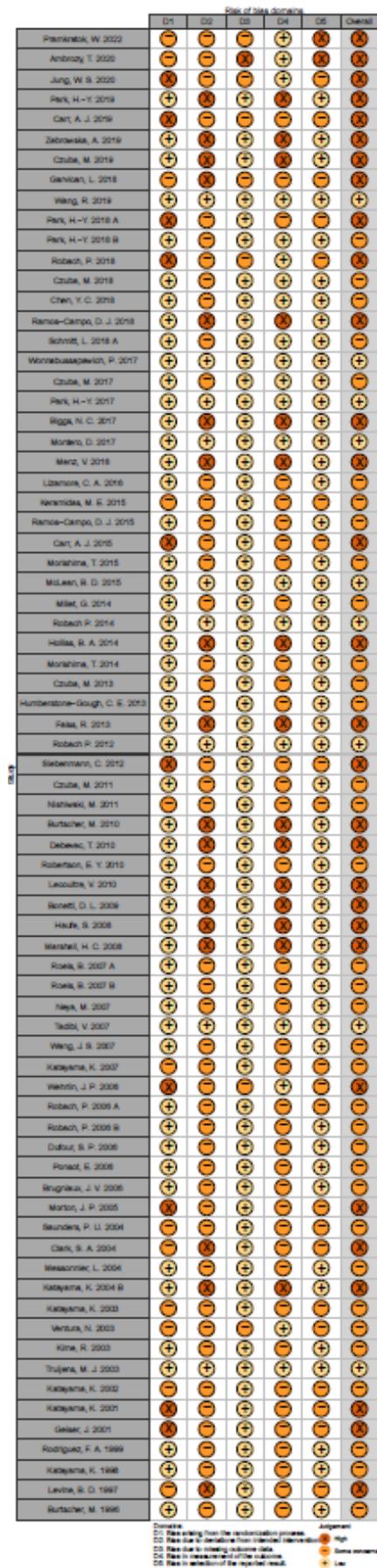


Figure 3. Traffic light plot of the RoB2. RoB2, Revised Tool for assessing Risk of Bias in randomised trials.

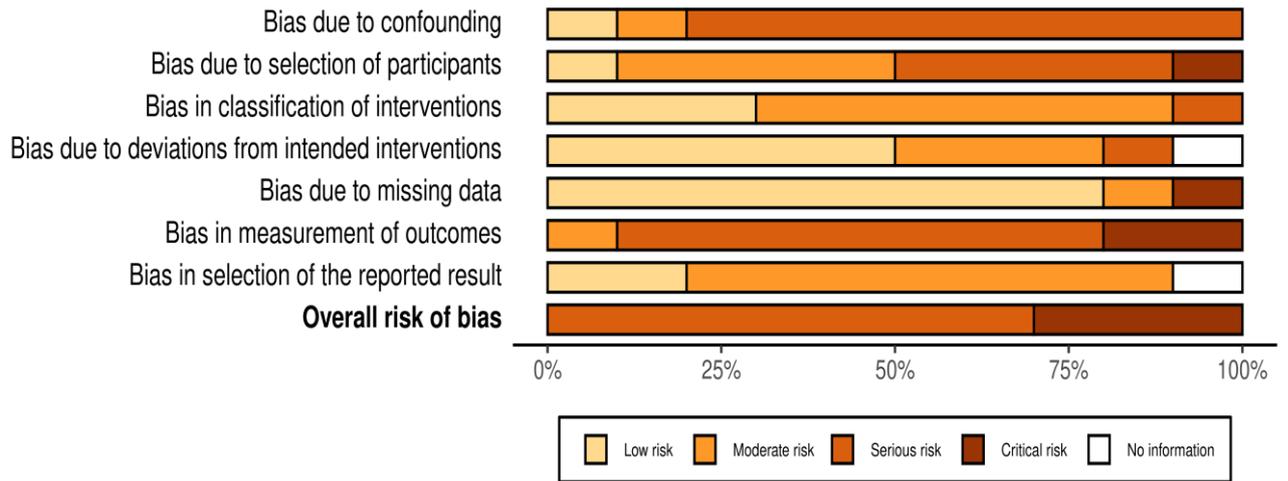


Figure 4. Bar plot for summary overview of the ROBINS-I. ROBINS-I, Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions.

		Risk of bias domains							Overall
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Study	Oriishi, M. 2021	-	X	-	X	+	!	-	!
	Kleinnibbelink, G. 2021	X	+	-	?	!	!	?	!
	Schmitt, L. 2018 B	X	X	+	+	+	X	-	X
	Saugy, J. J. 2016	X	X	-	+	+	X	-	X
	Saugy, J. J. 2014	X	X	+	+	+	X	+	X
	Tonini, J. 2011	X	-	-	-	+	X	-	X
	Schmutz, S. 2010	+	!	X	+	-	-	+	!
	Clark, S. A. 2009	X	-	-	-	+	X	-	X
	Katayama, K. 2004 A	X	-	+	+	+	X	-	X
	Banister, E. W. 1978	X	-	-	-	+	X	-	X

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
! Critical  
X Serious  
- Moderate  
+ Low  
? No information

Figure 5. Traffic light plot of the ROBINS-I. ROBINS-I, Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions.

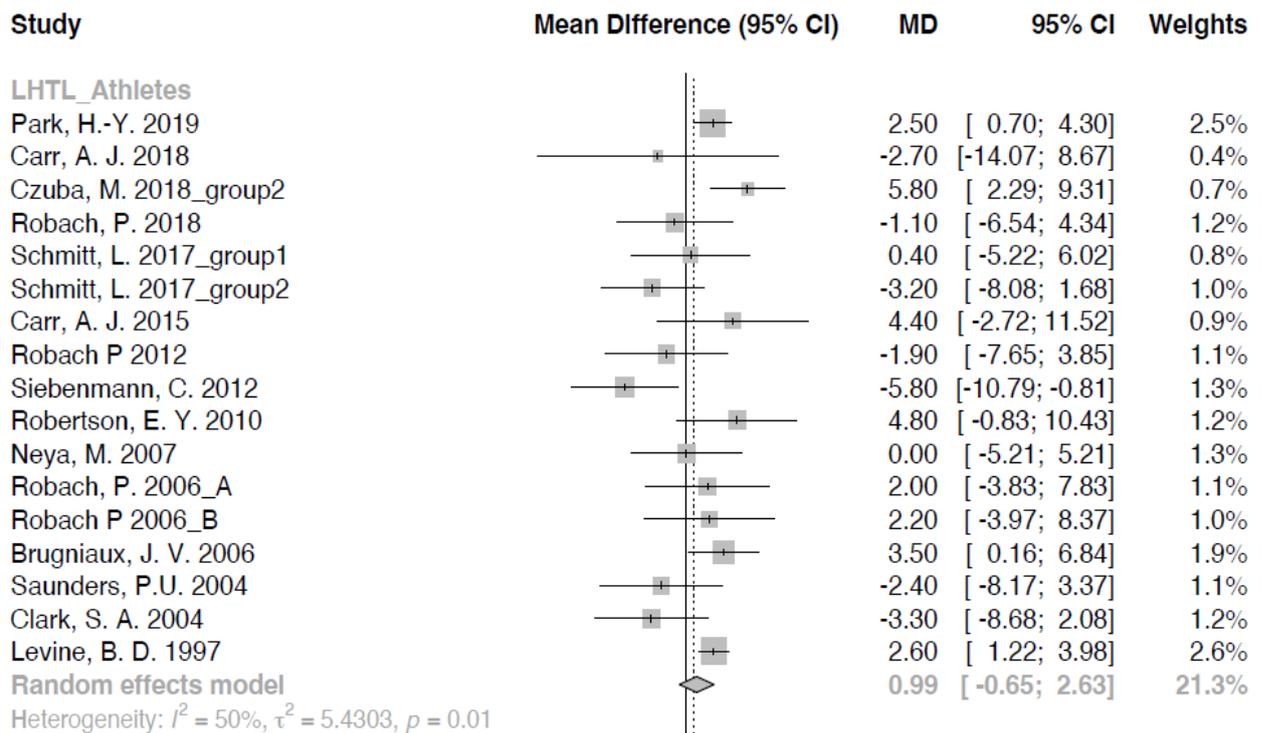


Figure 6. Forest plot of the standardised mean differences in the LHTL studies. Squares are the mean differences for the individual studies. Diamonds are the pooled mean differences across studies. MD, mean difference; 95% CI, 95% confidence interval; LHTL, live-high train-low.

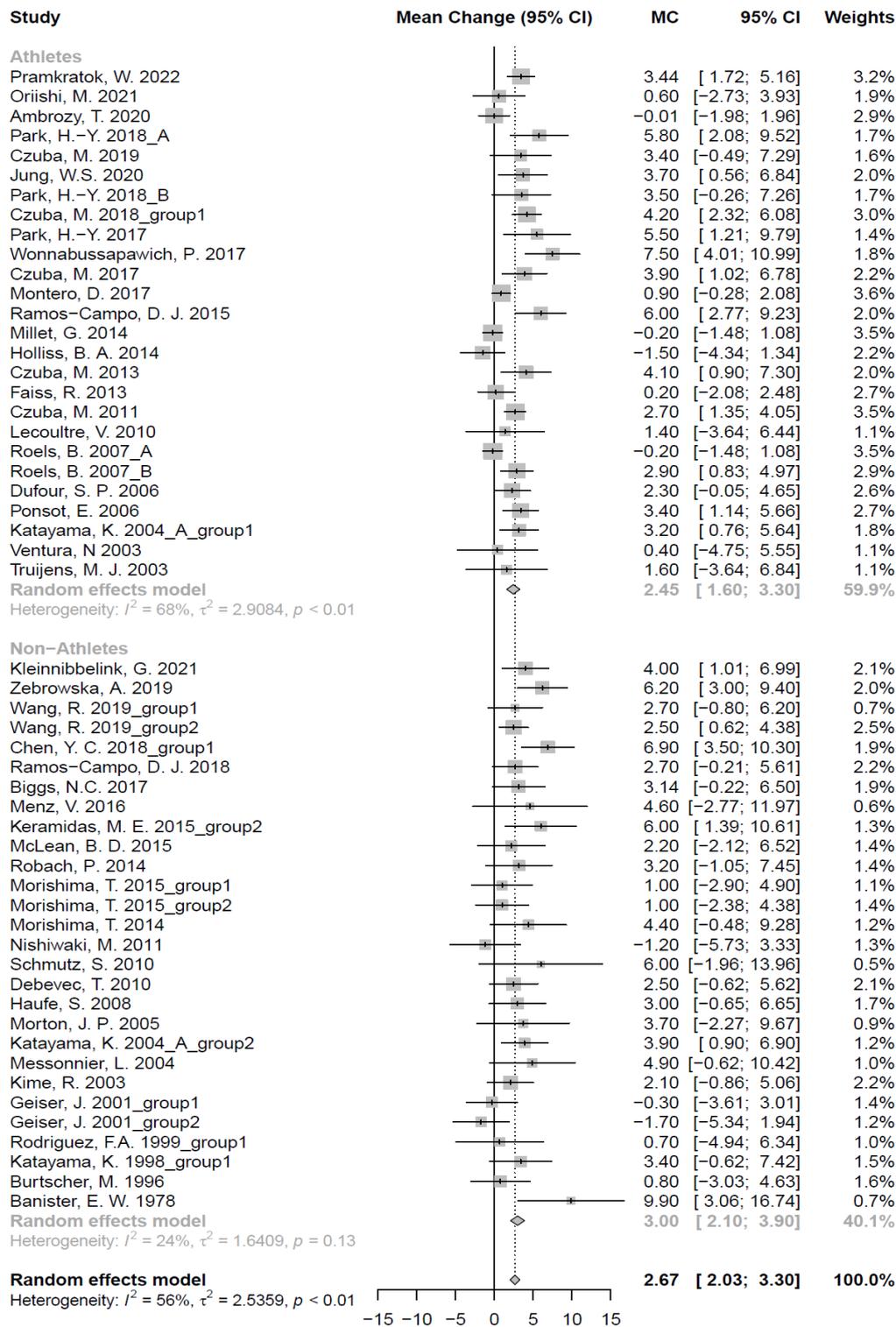


Figure 7. Forest plot of the standardised mean differences in the LLTH studies. Squares are the mean differences for the individual studies. Diamonds are the pooled mean differences across studies. MD, mean difference; 95% CI, 95% confidence interval; LLTH, live-low train-high.

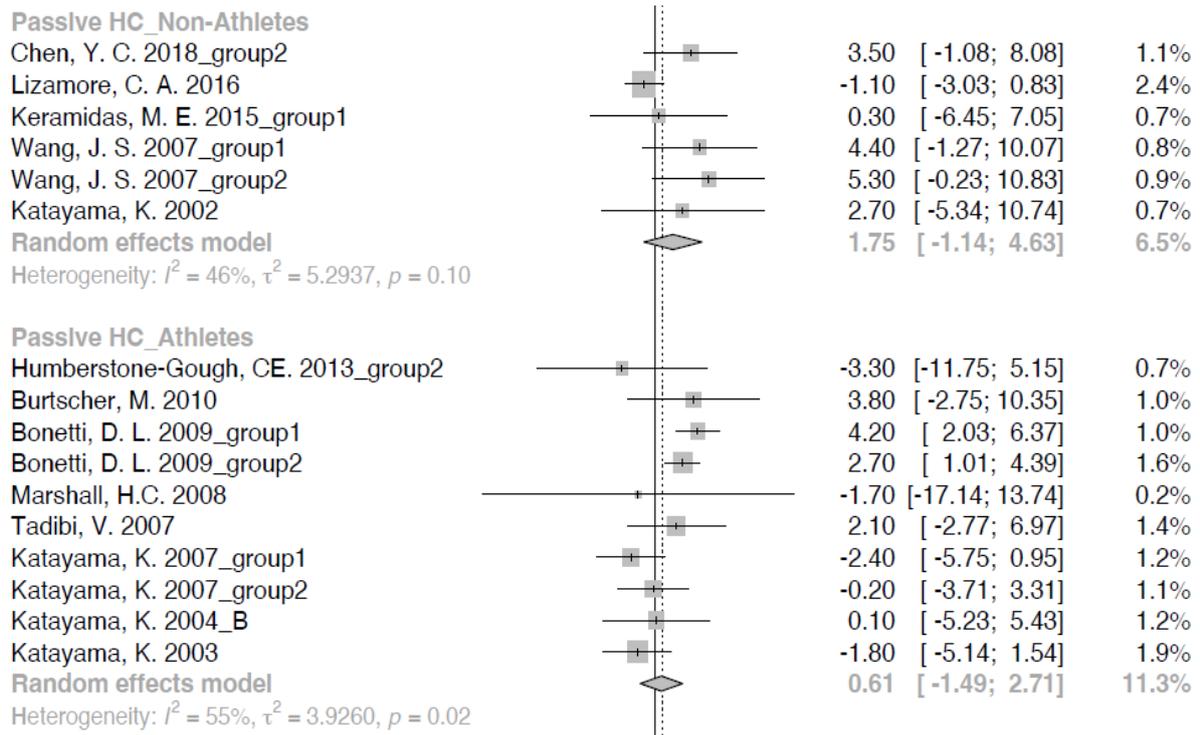


Figure 8. Forest plot of the standardised mean differences in the passive hypoxic conditioning studies. Squares are the mean differences for the individual studies. Diamonds are the pooled mean differences across studies. MD, mean difference; 95% CI, 95% confidence interval; passive HC, passive hypoxic conditioning.

# Supplementary Material

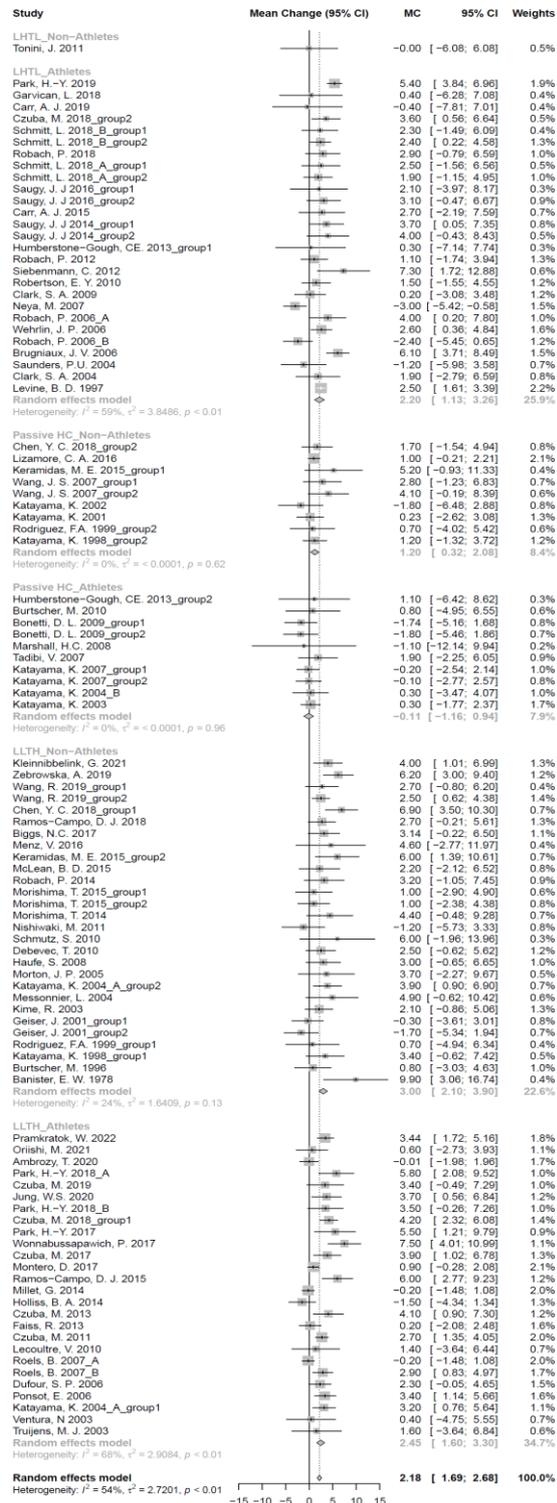


Figure S1. Forest plot of the mean changes in the hypoxic groups, stratified according to exposure type. Squares are the mean changes for the individual studies. Diamonds are the pooled mean changes across studies. MC, mean change; 95% CI, 95% confidence interval; LHTL, live-high train-low; Passive HC, passive hypoxic conditioning; LLTH, live-low train-high.

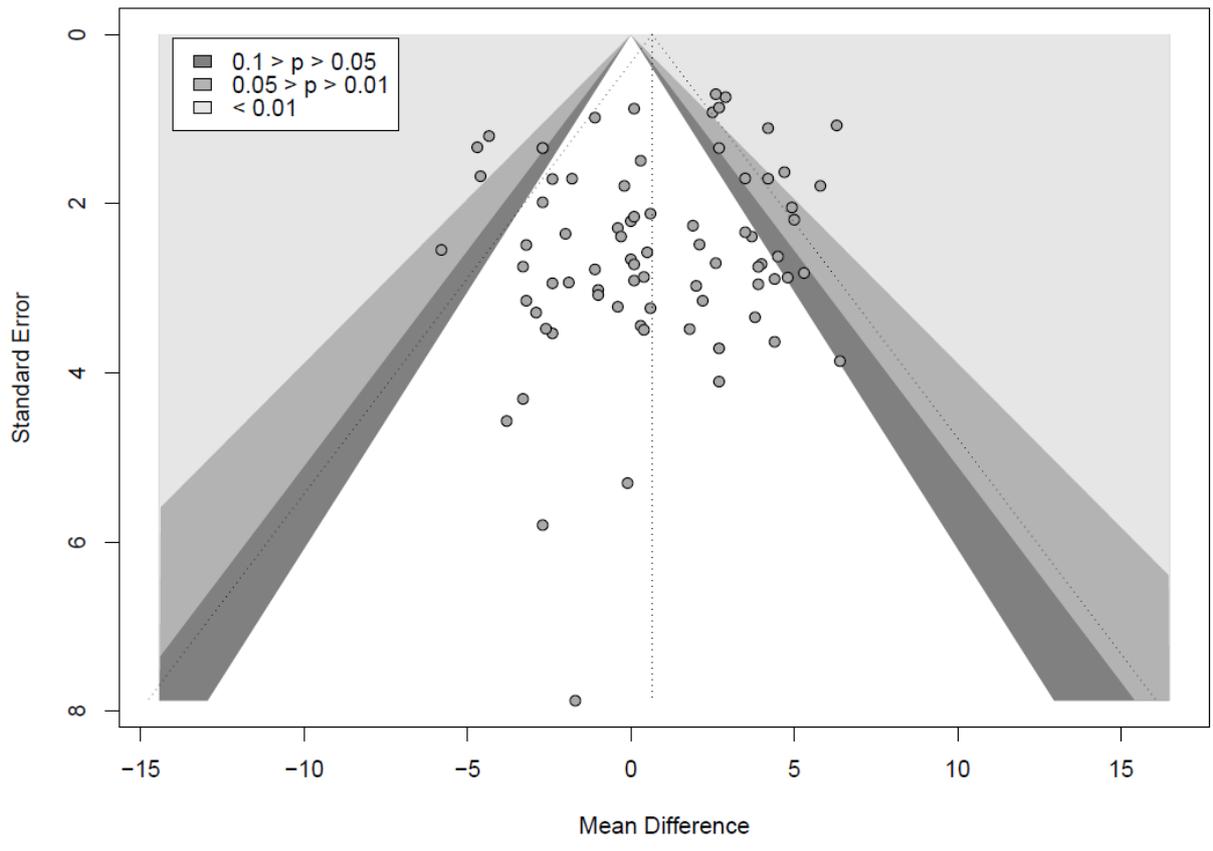


Figure S2. Funnel plot of the included studies. The standard error each individual study is plotted against its mean difference.

## References

1. Hohenauer E, Freitag L, Herten M, Siallagan J, Pollock E, Taube W, et al. The Methodological Quality of Studies Investigating the Acute Effects of Exercise During Hypoxia Over the Past 40 years: A Systematic Review. *Frontiers in Physiology*. 2022 2022-June-16;13.
2. Siebenmann C, Robach P, Jacobs RA, Rasmussen P, Nordsborg N, Diaz V, et al. "Live high-train low" using normobaric hypoxia: a double-blinded, placebo-controlled study. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2012 Jan;112(1):106-17.
3. Constantini K, Wilhite DP, Chapman RF. A Clinician Guide to Altitude Training for Optimal Endurance Exercise Performance at Sea Level. *High altitude medicine & biology*. 2017 Jun;18(2):93-101.
4. Serebrovskaya TV, Manukhina EB, Smith ML, Downey HF, Mallet RT. Intermittent hypoxia: cause of or therapy for systemic hypertension? *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008 Jun;233(6):627-50.
5. Kayser B, Verges S. Hypoxia, energy balance and obesity: from pathophysiological mechanisms to new treatment strategies. *Obes Rev*. 2013 Jul;14(7):579-92.
6. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 2015 Apr;20:27-45.
7. Levy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbe F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jun 25;1:15015.
8. Wilber RL. Application of altitude/hypoxic training by elite athletes. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007 Sep;39(9):1610-24.
9. Joyner MJ, Coyle EF. Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J Physiol*. 2008 Jan 1;586(1):35-44.
10. Bassett DR, Jr., Howley ET. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000 Jan;32(1):70-84.
11. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, Louvaris Z, Berton D, Urquhart DS, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2019 Dec 31;28(154):180101.
12. Franklin BA, American College of Sports M. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 6th ed. ed: Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
13. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Despres JP, Franklin BA, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Dec 13;134(24):e653-e99.
14. Bonetti DL, Hopkins WG. Sea-level exercise performance following adaptation to hypoxia: a meta-analysis. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2009;39(2):107-27.
15. Brocherie F, Girard O, Faiss R, Millet GP. Effects of Repeated-Sprint Training in Hypoxia on Sea-Level Performance: A Meta-Analysis. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2017 Aug;47(8):1651-60.
16. Hamlin MJ, Lizamore CA, Hopkins WG. The Effect of Natural or Simulated Altitude Training on High-Intensity Intermittent Running Performance in Team-Sport Athletes: A Meta-Analysis. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2018 Feb;48(2):431-46.
17. Sinex JA, Chapman RF. Hypoxic training methods for improving endurance exercise performance. *Journal of Sport and Health Science*. 2015 Dec;4(4):325-32.

18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.
19. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane; 2022.
20. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;355:i4919.
21. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898.
22. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021 Jan;12(1):55-61.
23. Ambrozy T, Maciejczyk M, Klimek AT, Wiecha S, Stanula A, Snopkowski P, et al. The Effects of Intermittent Hypoxic Training on Anaerobic and Aerobic Power in Boxers. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 14;17(24).
24. Banister EW, Woo W. Effects of simulated altitude training on aerobic and anaerobic power. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1978 Feb 21;38(1):55-69.
25. Biggs NC, England BS, Turcotte NJ, Cook MR, Williams AL. Effects of Simulated Altitude on Maximal Oxygen Uptake and Inspiratory Fitness. *Int J Exerc Sci*. 2017;10(1):127-36.
26. Bonetti DL, Hopkins WG, Lowe TE, Boussana A, Kilding AE. Cycling performance following adaptation to two protocols of acutely intermittent hypoxia. *Int J Sports Physiol Perform*. 2009 Mar;4(1):68-83.
27. Brugniaux JV, Schmitt L, Robach P, Nicolet G, Fouillot JP, Moutereau S, et al. Eighteen days of "living high, training low" stimulate erythropoiesis and enhance aerobic performance in elite middle-distance runners. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2006 Jan;100(1):203-11.
28. Burtcher M, Gatterer H, Faulhaber M, Gerstgrasser W, Schenk K. Effects of intermittent hypoxia on running economy. *Int J Sports Med*. 2010 Sep;31(9):644-50.
29. Burtcher M, Nachbauer W, Baumgartl P, Philadelphia M. Benefits of training at moderate altitude versus sea level training in amateur runners. *European journal of applied physiology*. 1996 Dec;74(6):558-63.
30. Carr AJ, Garvican-Lewis LA, Vallance BS, Drake AP, Saunders PU, Humberstone CE, et al. Training to Compete at Altitude: Natural Altitude or Simulated Live High: Train Low? *Int J Sports Physiol Perform*. 2019 Apr 1;14(4):509-17.
31. Carr AJ, Saunders PU, Vallance BS, Garvican-Lewis LA, Gore CJ. Increased Hypoxic Dose After Training at Low Altitude with 9h Per Night at 3000m Normobaric Hypoxia. *J Sports Sci Med*. 2015 Dec;14(4):776-82.
32. Chen YC, Chou WY, Fu TC, Wang JS. Effects of normoxic and hypoxic exercise training on the bactericidal capacity and subsequent apoptosis of neutrophils in sedentary men. *European journal of applied physiology*. 2018 Sep;118(9):1985-95.
33. Clark SA, Aughey RJ, Gore CJ, Hahn AG, Townsend NE, Kinsman TA, et al. Effects of live high, train low hypoxic exposure on lactate metabolism in trained humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2004 Feb;96(2):517-25.
34. Clark SA, Quod MJ, Clark MA, Martin DT, Saunders PU, Gore CJ. Time course of haemoglobin mass during 21 days live high:train low simulated altitude. *European journal of applied physiology*. 2009 Jun;106(3):399-406.

35. Czuba M, Bril G, Ploszczyca K, Piotrowicz Z, Chalimoniuk M, Rocznik R, et al. Intermittent Hypoxic Training at Lactate Threshold Intensity Improves Aiming Performance in Well-Trained Biathletes with Little Change of Cardiovascular Variables. *Biomed Res Int.* 2019;2019:1287506.
36. Czuba M, Fidos-Czuba O, Ploszczyca K, Zajac A, Langfort J. Comparison of the effect of intermittent hypoxic training vs. the live high, train low strategy on aerobic capacity and sports performance in cyclists in normoxia. *Biol Sport.* 2018 Mar;35(1):39-48.
37. Czuba M, Waskiewicz Z, Zajac A, Poprzecki S, Cholewa J, Rocznik R. The effects of intermittent hypoxic training on aerobic capacity and endurance performance in cyclists. *J Sports Sci Med.* 2011;10(1):175-83.
38. Czuba M, Wilk R, Karpinski J, Chalimoniuk M, Zajac A, Langfort J. Intermittent hypoxic training improves anaerobic performance in competitive swimmers when implemented into a direct competition mesocycle. *PLoS One.* 2017;12(8):e0180380.
39. Czuba M, Zajac A, Maszczyk A, Rocznik R, Poprzecki S, Garbaciak W, et al. The effects of high intensity interval training in normobaric hypoxia on aerobic capacity in basketball players. *J Hum Kinet.* 2013 Dec 18;39:103-14.
40. Debevec T, Amon M, Keramidis ME, Kounalakis SN, Pisot R, Mekjavic IB. Normoxic and hypoxic performance following 4 weeks of normobaric hypoxic training. *Aviat Space Environ Med.* 2010 Apr;81(4):387-93.
41. Dufour SP, Ponsot E, Zoll J, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Geny B, et al. Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. I. Improvement in aerobic performance capacity. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 2006 Apr;100(4):1238-48.
42. Faiss R, Leger B, Vesin JM, Fournier PE, Eggel Y, Deriaz O, et al. Significant molecular and systemic adaptations after repeated sprint training in hypoxia. *PLoS One.* 2013;8(2):e56522.
43. Garvican-Lewis LA, Vuong VL, Govus AD, Peeling P, Jung G, Nemeth E, et al. Intravenous Iron Does Not Augment the Hemoglobin Mass Response to Simulated Hypoxia. *Medicine and science in sports and exercise.* 2018 Aug;50(8):1669-78.
44. Geiser J, Vogt M, Billeter R, Zuleger C, Belforti F, Hoppeler H. Training high--living low: changes of aerobic performance and muscle structure with training at simulated altitude. *Int J Sports Med.* 2001 Nov;22(8):579-85.
45. Haufe S, Wiesner S, Engeli S, Luft FC, Jordan J. Influences of normobaric hypoxia training on metabolic risk markers in human subjects. *Medicine and science in sports and exercise.* 2008 Nov;40(11):1939-44.
46. Holliss BA, Burden RJ, Jones AM, Pedlar CR. Eight weeks of intermittent hypoxic training improves submaximal physiological variables in highly trained runners. *Journal of strength and conditioning research.* 2014 Aug;28(8):2195-203.
47. Humberstone-Gough CE, Saunders PU, Bonetti DL, Stephens S, Bullock N, Anson JM, et al. Comparison of live high: train low altitude and intermittent hypoxic exposure. *J Sports Sci Med.* 2013;12(3):394-401.
48. Jung WS, Kim SW, Park HY. Interval Hypoxic Training Enhances Athletic Performance and Does Not Adversely Affect Immune Function in Middle- and Long-Distance Runners. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar 16;17(6).
49. Katayama K, Matsuo H, Ishida K, Mori S, Miyamura M. Intermittent hypoxia improves endurance performance and submaximal exercise efficiency. *High altitude medicine & biology.* 2003 Fall;4(3):291-304.
50. Katayama K, Sato K, Hotta N, Ishida K, Iwasaki K, Miyamura M. Intermittent hypoxia does not increase exercise ventilation at simulated moderate altitude. *Int J Sports Med.* 2007 Jun;28(6):480-7.

51. Katayama K, Sato K, Matsuo H, Ishida K, Iwasaki K, Miyamura M. Effect of intermittent hypoxia on oxygen uptake during submaximal exercise in endurance athletes. *European journal of applied physiology*. 2004 Jun;92(1-2):75-83.
52. Katayama K, Sato K, Matsuo H, Ishida K, Mori S, Miyamura M. Effects of intermittent hypoxic training and detraining on ventilatory chemosensitive adaptations in endurance athletes. *Adv Exp Med Biol*. 2004;551:299-304.
53. Katayama K, Sato Y, Ishida K, Mori S, Miyamura M. The effects of intermittent exposure to hypoxia during endurance exercise training on the ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1998 Aug;78(3):189-94.
54. Katayama K, Sato Y, Shima N, Qiu JC, Ishida K, Mori S, et al. Enhanced chemosensitivity after intermittent hypoxic exposure does not affect exercise ventilation at sea level. *European journal of applied physiology*. 2002 Jun;87(2):187-91.
55. Katayama K, Shima N, Sato Y, Qiu JC, Ishida K, Mori S, et al. Effect of intermittent hypoxia on cardiovascular adaptations and response to progressive hypoxia in humans. *High altitude medicine & biology*. 2001 Winter;2(4):501-8.
56. Keramidis ME, Kounalakis SN, Eiken O, Mekjavic IB. Effects of Two Short-Term, Intermittent Hypoxic Training Protocols on the Finger Temperature Response to Local Cold Stress. *High altitude medicine & biology*. 2015 Sep;16(3):251-60.
57. Kime R, Karlsen T, Nioka S, Lech G, Madsen O, Saeterdal R, et al. Discrepancy between cardiorespiratory system and skeletal muscle in elite cyclists after hypoxic training. *Dyn Med*. 2003 Aug 22;2(1):4.
58. Kleinnibbelink G, van Dijk APJ, Fornasiero A, Speretta GF, Johnson C, Sculthorpe N, et al. Acute exercise-induced changes in cardiac function relates to right ventricular remodeling following 12-wk hypoxic exercise training. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2021 Aug 1;131(2):511-9.
59. Lecoultre V, Boss A, Tappy L, Borrani F, Tran C, Schneiter P, et al. Training in hypoxia fails to further enhance endurance performance and lactate clearance in well-trained men and impairs glucose metabolism during prolonged exercise. *Exp Physiol*. 2010 Feb;95(2):315-30.
60. Levine BD, Stray-Gundersen J. "Living high-training low": effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1997 Jul;83(1):102-12.
61. Lizamore CA, Kathiravel Y, Elliott J, Hellemans J, Hamlin MJ. The effect of short-term intermittent hypoxic exposure on heart rate variability in a sedentary population. *Physiol Int*. 2016 Mar;103(1):75-85.
62. Marshall HC, Hamlin MJ, Hellemans J, Murrell C, Beattie N, Hellemans I, et al. Effects of intermittent hypoxia on SaO<sub>2</sub>, cerebral and muscle oxygenation during maximal exercise in athletes with exercise-induced hypoxemia. *European journal of applied physiology*. 2008 Sep;104(2):383-93.
63. McLean BD, Tofari PJ, Gore CJ, Kemp JG. Changes in Running Performance After Four Weeks of Interval Hypoxic Training in Australian Footballers: A Single-Blind Placebo-Controlled Study. *Journal of strength and conditioning research*. 2015 Nov;29(11):3206-15.
64. Menz V, Semsch M, Mosbach F, Burtscher M. Cardiorespiratory Effects of One-Legged High-Intensity Interval Training in Normoxia and Hypoxia: A Pilot Study. *J Sports Sci Med*. 2016 Jun;15(2):208-13.
65. Messonnier L, Geysant A, Hintzy F, Lacour JR. Effects of training in normoxia and normobaric hypoxia on time to exhaustion at the maximum rate of oxygen uptake. *European journal of applied physiology*. 2004 Aug;92(4-5):470-6.
66. Millet G, Bentley DJ, Roels B, Mc Naughton LR, Mercier J, Cameron-Smith D. Effects of intermittent training on anaerobic performance and MCT transporters in athletes. *PLoS One*. 2014;9(5):e95092.

67. Montero D, Lundby C. No Improved Performance With Repeated-Sprint Training in Hypoxia Versus Normoxia: A Double-Blind and Crossover Study. *Int J Sports Physiol Perform.* 2017 Feb;12(2):161-7.
68. Morishima T, Hasegawa Y, Sasaki H, Kurihara T, Hamaoka T, Goto K. Effects of different periods of hypoxic training on glucose metabolism and insulin sensitivity. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2015 Mar;35(2):104-9.
69. Morishima T, Kurihara T, Hamaoka T, Goto K. Whole body, regional fat accumulation, and appetite-related hormonal response after hypoxic training. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014 Mar;34(2):90-7.
70. Morton JP, Cable NT. Effects of intermittent hypoxic training on aerobic and anaerobic performance. *Ergonomics.* 2005 Sep 15-Nov 15;48(11-14):1535-46.
71. Neya M, Enoki T, Kumai Y, Sugoh T, Kawahara T. The effects of nightly normobaric hypoxia and high intensity training under intermittent normobaric hypoxia on running economy and hemoglobin mass. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 2007 Sep;103(3):828-34.
72. Nishiwaki M, Kawakami R, Saito K, Tamaki H, Takekura H, Ogita F. Vascular adaptations to hypobaric hypoxic training in postmenopausal women. *J Physiol Sci.* 2011 Mar;61(2):83-91.
73. Oriishi M, Hagiwara M, Yamanaka R, Ohya T, Ohnuma H, Kawahara T, et al. Short-term hypoxic training improves maximal anaerobic power after a week of recovery. *Gazzetta Medica Italiana Archivio Per Le Scienze Mediche.* 2021 Jan-Feb;180(1-2):1-6.
74. Park HY, Jung WS, Kim J, Hwang H, Lim K. Efficacy of intermittent hypoxic training on hemodynamic function and exercise performance in competitive swimmers. *J Exerc Nutrition Biochem.* 2018 Dec 31;22(4):32-8.
75. Park HY, Lim K. Effects of Hypoxic Training versus Normoxic Training on Exercise Performance in Competitive Swimmers. *J Sports Sci Med.* 2017 Dec;16(4):480-8.
76. Park HY, Park W, Lim K. Living High-Training Low for 21 Days Enhances Exercise Economy, Hemodynamic Function, and Exercise Performance of Competitive Runners. *J Sports Sci Med.* 2019 Sep;18(3):427-37.
77. Park HY, Shin C, Lim K. Intermittent hypoxic training for 6 weeks in 3000 m hypobaric hypoxia conditions enhances exercise economy and aerobic exercise performance in moderately trained swimmers. *Biol Sport.* 2018 Mar;35(1):49-56.
78. Ponsot E, Dufour SP, Zoll J, Doutrelau S, N'Guessan B, Geny B, et al. Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. II. Improvement of mitochondrial properties in skeletal muscle. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 2006 Apr;100(4):1249-57.
79. Pramkratok W, Songsupap T, Yimlamai T. Repeated sprint training under hypoxia improves aerobic performance and repeated sprint ability by enhancing muscle deoxygenation and markers of angiogenesis in rugby sevens. *European journal of applied physiology.* 2022 Mar;122(3):611-22.
80. Ramos-Campo DJ, Martinez-Guardado I, Olcina G, Marin-Pagan C, Martinez-Noguera FJ, Carlos-Vivas J, et al. Effect of high-intensity resistance circuit-based training in hypoxia on aerobic performance and repeat sprint ability. *Scandinavian journal of medicine & science in sports.* 2018 Oct;28(10):2135-43.
81. Ramos-Campo DJ, Martinez-Sanchez F, Esteban-Garcia P, Rubio-Arias JA, Clemente-Suarez VJ, Jimenez-Diaz JF. The effects of intermittent hypoxia training on hematological and aerobic performance in triathletes. *Acta physiologica Hungarica.* 2015 Dec;102(4):409-18.
82. Robach P, Bonne T, Fluck D, Burgi S, Toigo M, Jacobs RA, et al. Hypoxic training: effect on mitochondrial function and aerobic performance in hypoxia. *Medicine and science in sports and exercise.* 2014 Oct;46(10):1936-45.

83. Robach P, Hansen J, Pichon A, Meinild Lundby AK, Dandanell S, Slettalokken Falch G, et al. Hypobaric live high-train low does not improve aerobic performance more than live low-train low in cross-country skiers. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2018 Jun;28(6):1636-52.
84. Robach P, Schmitt L, Brugniaux JV, Nicolet G, Duvallet A, Fouillot JP, et al. Living high-training low: effect on erythropoiesis and maximal aerobic performance in elite Nordic skiers. *European journal of applied physiology*. 2006 Aug;97(6):695-705.
85. Robach P, Schmitt L, Brugniaux JV, Roels B, Millet G, Hellard P, et al. Living high-training low: effect on erythropoiesis and aerobic performance in highly-trained swimmers. *European journal of applied physiology*. 2006 Mar;96(4):423-33.
86. Robach P, Siebenmann C, Jacobs RA, Rasmussen P, Nordsborg N, Pesta D, et al. The role of haemoglobin mass on VO<sub>2</sub>max following normobaric 'live high-train low' in endurance-trained athletes. *Br J Sports Med*. 2012 Sep;46(11):822-7.
87. Robertson EY, Saunders PU, Pyne DB, Aughey RJ, Anson JM, Gore CJ. Reproducibility of performance changes to simulated live high/train low altitude. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010 Feb;42(2):394-401.
88. Rodriguez FA, Casas H, Casas M, Pages T, Rama R, Ricart A, et al. Intermittent hypobaric hypoxia stimulates erythropoiesis and improves aerobic capacity. *Medicine and science in sports and exercise*. 1999 Feb;31(2):264-8.
89. Roels B, Bentley DJ, Coste O, Mercier J, Millet GP. Effects of intermittent hypoxic training on cycling performance in well-trained athletes. *European journal of applied physiology*. 2007 Oct;101(3):359-68.
90. Roels B, Thomas C, Bentley DJ, Mercier J, Hayot M, Millet G. Effects of intermittent hypoxic training on amino and fatty acid oxidative combustion in human permeabilized muscle fibers. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2007 Jan;102(1):79-86.
91. Saugy JJ, Schmitt L, Cejuela R, Faiss R, Hauser A, Wehrin JP, et al. Comparison of "Live High-Train Low" in normobaric versus hypobaric hypoxia. *PLoS One*. 2014;9(12):e114418.
92. Saugy JJ, Schmitt L, Hauser A, Constantin G, Cejuela R, Faiss R, et al. Same Performance Changes after Live High-Train Low in Normobaric vs. Hypobaric Hypoxia. *Front Physiol*. 2016;7:138.
93. Saunders PU, Telford RD, Pyne DB, Cunningham RB, Gore CJ, Hahn AG, et al. Improved running economy in elite runners after 20 days of simulated moderate-altitude exposure. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2004 Mar;96(3):931-7.
94. Schmitt L, Willis SJ, Coulmy N, Millet GP. Effects of Different Training Intensity Distributions Between Elite Cross-Country Skiers and Nordic-Combined Athletes During Live High-Train Low. *Front Physiol*. 2018;9:932.
95. Schmitt L, Willis SJ, Fardel A, Coulmy N, Millet GP. Live high-train low guided by daily heart rate variability in elite Nordic-skiers. *European journal of applied physiology*. 2018 Feb;118(2):419-28.
96. Schmutz S, Dapp C, Wittwer M, Durieux AC, Mueller M, Weinstein F, et al. A hypoxia complement differentiates the muscle response to endurance exercise. *Exp Physiol*. 2010 Jun;95(6):723-35.
97. Tadibi V, Dehnert C, Menold E, Bartsch P. Unchanged anaerobic and aerobic performance after short-term intermittent hypoxia. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007 May;39(5):858-64.
98. Tonini J, Michallet AS, Flore P, Nespoulet H, Pepin JL, Wuyam B, et al. Effect of chronic intermittent hypoxia on exercise adaptations in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011 Dec 15;179(2-3):287-93.

99. Truijens MJ, Toussaint HM, Dow J, Levine BD. Effect of high-intensity hypoxic training on sea-level swimming performances. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2003 Feb;94(2):733-43.
100. Ventura N, Hoppeler H, Seiler R, Binggeli A, Mullis P, Vogt M. The response of trained athletes to six weeks of endurance training in hypoxia or normoxia. *Int J Sports Med*. 2003 Apr;24(3):166-72.
101. Wang JS, Chen LY, Fu LL, Chen ML, Wong MK. Effects of moderate and severe intermittent hypoxia on vascular endothelial function and haemodynamic control in sedentary men. *European journal of applied physiology*. 2007 May;100(2):127-35.
102. Wang R, Fukuda DH, Hoffman JR, La Monica MB, Starling TM, Stout JR, et al. Distinct Effects of Repeated-Sprint Training in Normobaric Hypoxia and beta-Alanine Supplementation. *J Am Coll Nutr*. 2019 Feb;38(2):149-61.
103. Wehrlin JP, Zuest P, Hallen J, Marti B. Live high-train low for 24 days increases hemoglobin mass and red cell volume in elite endurance athletes. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2006 Jun;100(6):1938-45.
104. Wonnabussapawich P, Hamlin MJ, Lizamore CA, Manimmanakorn N, Leelayuwat N, Tunkamnerdthai O, et al. Living and Training at 825 m for 8 Weeks Supplemented With Intermittent Hypoxic Training at 3,000 m Improves Blood Parameters and Running Performance. *Journal of strength and conditioning research*. 2017 Dec;31(12):3287-94.
105. Zebrowska A, Jastrzebski D, Sadowska-Krepa E, Sikora M, Di Giulio C. Comparison of the Effectiveness of High-Intensity Interval Training in Hypoxia and Normoxia in Healthy Male Volunteers: A Pilot Study. *Biomed Res Int*. 2019;2019:7315714.
106. Lundby C, Millet GP, Calbet JA, Bartsch P, Subudhi AW. Does 'altitude training' increase exercise performance in elite athletes? *Br J Sports Med*. 2012 Sep;46(11):792-5.

**Etude n°2-**

**Résultats préliminaires, étude en cours**

**Effet du conditionnement hypoxique sur la santé cérébrovasculaire chez la  
personne âgée : essai contrôlé randomisé en double aveugle**

*Hypoxic conditioning and aging*

## Résumé

**Introduction.** Le conditionnement hypoxique, qui consiste en des séances d'exposition à une hypoxie intermittente contrôlée sur plusieurs semaines, est récemment apparu comme une nouvelle modalité thérapeutique. Il semblerait donc que des adaptations positives hématologiques, vasculaires, métaboliques et neurologiques peuvent être observées chez l'homme en réponse à un programme de conditionnement hypoxique. Cependant, aucune étude sur l'application du conditionnement hypoxique sur la santé cérébrovasculaire chez la personne âgée n'a été conduite. **Méthode.** Dans une étude contrôlée en double aveugle, dix participants ( $68 \pm 7$  ans) ont été randomisés dans des groupes d'hypoxie intermittente (HI,  $n = 5$ ) et de normoxie (N,  $n = 5$ ). Tous les participants effectuent 24 séances de 65 min de conditionnement au repos sur 8 semaines consécutives, avec une dose hebdomadaire de 3 séances. Les séances de IH consistaient à respirer par intermittence un mélange de gaz hypoxique (7 cycles de 5 minutes d'hypoxie, suivis de 3 minutes de normoxie) pour atteindre une  $SpO_2$  cible comprise entre 80 et 75%. Les séances N consistaient en l'inhalation d'un mélange de gaz normoxique. La réactivité vasculaire cérébrale et systémique, la capacité d'exercice maximale, des échantillons de sang et la PA pendant 24 heures ont été évalués avant (PRE), après (POST) et deux mois après (POST 2) la fin des séances d'entraînement. **Résultats & Conclusion.** En raison de la petite taille de l'échantillon des participants à ce stade de l'étude, nous n'avons pas été en mesure de démontrer les effets de cette intervention. La faisabilité et la tolérance d'une telle intervention chez la personne âgée semblent en revanche confirmées.

## **Abstract**

**Introduction.** Hypoxic conditioning, consisting in sessions of exposure to controlled intermittent hypoxia over several weeks, has recently emerged as a new therapeutic modality. Positive responses including hematological, vascular, metabolic and neurological adaptations may be observed in humans in response to a hypoxic conditioning program. However, no investigation on the application of hypoxic conditioning on the cerebrovascular health in the elderly has been conducted. **Methods.** In a controlled, double blind study, ten participants ( $68 \pm 7$  yrs.) were randomized into intermittent hypoxia (IH, n=5) and normoxia (N, n=5) groups. All participants performed 24 65-min hypoxic conditioning sessions over 8 consecutive weeks, with a weekly dose of 3 sessions. The IH sessions consisted in intermittently breathing a hypoxic gas mixture (7 cycles of 5 min hypoxia, followed by 3 min normoxia) to match a target SpO<sub>2</sub> between 80-75%. The normoxic sessions consisted in breathing a normoxic gas mixture. Cerebral and systemic vascular reactivity, maximal exercise capacity, blood samples and arterial blood pressure for 24 hours were assessed before (PRE), after (POST) and two months after (POST 2) the end of the program. **Results & Conclusion.** Due to the small sample size of the participants, we were not able to demonstrate the effects of our study intervention. However, the feasibility and tolerance of such an intervention were confirmed in older individuals.

## INTRODUCTION

Le vieillissement, que nous définissons largement comme le déclin fonctionnel dépendant du temps qui affecte la plupart des organismes vivants, a attiré la curiosité et l'imagination enthousiaste tout au long de l'histoire de l'humanité. D'après le dernier bilan démographique publié par l'INSEE au 1<sup>er</sup> janvier 2022, 21% de la population française est aujourd'hui âgée de plus de 65 ans, représentant une augmentation de plus de 5% au cours des 20 dernières années. Il est ainsi envisagé que 25% de la population aura plus de 65 ans en 2040. La forte augmentation du nombre de personnes âgées, couplée à un vieillissement particulièrement rapide, est un défi pour les politiques publiques (1). Un des principaux défis porte sur l'état de santé des personnes âgées qui, souvent pour des raisons de forte précarité sociale, se dégrade plus fréquemment et plus précocement. La prise en charge des personnes âgées, est un vrai enjeu pour l'avenir, surtout sur le plan sanitaire, social et économique (1).

Le vieillissement se caractérise par une perte progressive de l'intégrité physiologique et cognitive, entraînant une altération de la fonction et un déclin des capacités. Il présente le principal facteur de risque des grandes pathologies humaines, notamment le cancer, le diabète, les troubles cardiovasculaires et les maladies neurodégénératives (2). Le vieillissement est responsable d'une dégénérescence de la santé vasculaire. De ce fait, l'altération de la fonction vasculaire au niveau cérébral et systémique, est un élément clé de l'avancée en âge (3). Cette dysfonction endothéliale est en particulier causée par la diminution de la synthèse de NO, un puissant vasodilatateur sécrété par l'endothélium, chez le sujet sain âgé (4). Cette diminution serait ainsi responsable d'une augmentation de la rigidité et de la PA observée chez cette population (5).

Plusieurs études ont constaté que la dysfonction vasculaire, via une altération du métabolisme musculaire et des changements structurels cérébraux, puisse en partie contribuer au déclin fonctionnel et cognitif de la personne âgée (3), qui se traduit par une réduction du débit sanguin

cérébral (6) et de la réactivité cérébrovasculaire (7). Cette dernière, qui représente un critère important de la santé cérébrovasculaire, représente la capacité des vaisseaux à s'adapter à la demande métabolique cérébrale et à maintenir une perfusion adéquate lorsqu'une modification des niveaux sanguins d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> se produit (8). L'altération de la réactivité cérébrovasculaire pourrait contribuer à un risque accru d'accident vasculaire cérébral (9) et à une réduction de la substance grise cérébrale (10). Il est également noté que celle-ci est davantage impactée par l'âge que le débit sanguin cérébral (7) et constitue ainsi une variable privilégiée pour évaluer les effets du vieillissement sur la fonction cérébrovasculaire.

De plus, le vieillissement impacte les performances cardio-respiratoires à l'effort (11), appréciée par une diminution de la consommation maximale d'O<sub>2</sub> (VO<sub>2max</sub>), une perte de masse musculaire (12), un métabolisme musculaire moins efficient (13) et un remodelage cardiaque compromettant la contractilité myocardique et donc l'apport en O<sub>2</sub> aux muscles actifs (14).

Le conditionnement hypoxique (CH) a récemment émergé comme nouvelle modalité thérapeutique, avec des adaptations positives notamment hématologiques, vasculaires, métaboliques et neurologiques pouvant être induites chez l'homme (15, 16). De plus, le CH pourrait améliorer la fonction vasculaire et diminuer significativement la PA chez le sujet sain âgé (17) ou chez le sujet jeune hypertendu (18). Cet effet du CH semble être notamment médié par le métabolisme du NO, induisant par l'exposition répétée à l'hypoxie une contre-mesure au dysfonctionnement endothélial. De ce fait, l'intérêt du CH s'est également étendu à la performance cognitive du sujet âgé (19). Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'effet thérapeutique du CH dans le but d'améliorer la santé vasculaire cérébrale et systémique chez la personne âgée. Ainsi la présente étude doit fournir la preuve de concept pour la mise en œuvre de techniques de CH chez la personne âgée afin d'améliorer le statut cardiovasculaire et les capacités physiques et cognitives. L'objectif de cette étude est d'évaluer le potentiel thérapeutique d'une prise en charge par CH au repos, sur la fonction vasculaire cérébrale et

systemique dans une population de sujets sains âgés. Nous émettons l'hypothèse que la prise en charge par CH chez le sujet âgé est susceptible d'améliorer la fonction vasculaire cérébrale et systemique.

## **MATÉRIELS ET MÉTHODES**

### **Participants**

Sept hommes et 3 femmes ( $68.3 \pm 6.3$  ans), ont été inclus (en date d'octobre 2022, sur un nombre total d'inclusions prévu de 32 sujets) dans cette étude après une évaluation médicale composée d'un examen clinique, d'un électrocardiogramme de repos (ECG) à 12 dérivations. Les principaux critères d'inclusion sont les suivants : sujets âgés de 60 à 80 ans, sujets physiquement inactif (moins de 2,5 heures d' AP d'intensité modérée par semaine, selon les recommandations de l'OMS), absence de maladie chronique cardiovasculaire, respiratoire, métabolique ou neuromusculaire contre-indiquant la réalisation d'un programme de CH, ne pas fumer et ne pas consommer de l'alcool régulièrement,  $IMC < 30\text{kg.m}^{-2}$ , ne pas être sous traitement bêtabloquant ou autre médicament contre-indiquant la réalisation des tests de vasodilatation.

Après inclusion formelle, les sujets sont randomisés en deux groupes : groupe (HI) et groupe (N). L'étude a été approuvée par un comité d'éthique indépendant (CPP Ouest VI – Numéro IDRCB : 2020-A03582-37) et est réalisée conformément à la Déclaration d'Helsinki. Les participants sont pleinement informés des procédures et des risques associés à cette période et donnent leur consentement écrit avant toutes les évaluations. Les participants sont tenus de ne pas apporter de changement significatif à leur mode de vie au cours de l'étude.

	HI			N		
	PRE	POST	POST2	PRE	POST	POST2
<b>Genre (H/F)</b>	4/1			3/2		
<b>Age</b>	68,2 ± 6,2			68,4 ± 7,2		
<b>Taille (cm)</b>	169,4 ± 5,5			170,2 ± 13		
<b>Poids (kg)</b>	72,9 ± 13,8	74,1 ± 14,5	73,3 ± 13,8	66,8 ± 13,1	66,8 ± 12,9	66,6 ± 12,8
<b>IMC (kg.m<sup>-2</sup>)</b>	25,5 ± 5	25,8 ± 5	25,6 ± 5	19,6 ± 10	19,5 ± 10	19,4 ± 10
<b>PAS (mmHg)</b>	119 ± 16	115 ± 10	117 ± 11	120 ± 12	125 ± 13	127 ± 12
<b>PAD (mmHg)</b>	76 ± 10	75 ± 7	74 ± 8	78 ± 9	78 ± 10	83 ± 9

Tableau 1. Données anthropométriques des participants. HI, groupe hypoxie intermittente ; N, groupe normoxie ; PRE, tests avant l'intervention ; POST, tests après l'intervention ; POST2, tests 2 mois après l'intervention ; IMC, indice de masse corporelle ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique.

### Protocole expérimental

Dans un essai contrôlé-randomisé, en double aveugle réalisé à Grenoble (altitude : 200 m), tous les participants ont réalisé une série de tests préliminaires (visite PRE), comprenant une évaluation de la réactivité vasculaire cérébrale, une évaluation de la réactivité vasculaire systémique, une analyse biologique, un questionnaire de la qualité de vie (SF36), une évaluation de la fonction cognitive par questionnaire (MOCA), un test d'effort maximal sur ergocycle, une mesure ambulatoire de la PA sur 24h (MAPA) et enfin une évaluation polygraphique du sommeil. Par la suite, les participants ont été randomisés, soit dans le groupe (HI), soit dans le groupe (N). Les participants et les investigateurs étaient en aveugles de cette répartition. Après cela, tous les participants ont effectué 24 séances d'hypoxie/normoxie sur 8 semaines, en raison de 3 séances par semaine. Toutes les séances étaient identiques et consistaient en une exposition hypoxique ou normoxique selon le groupe d'intervention pour une durée d'une heure au repos. Suite à la période d'intervention par CH, les participants effectuaient à nouveau les tests initiaux

(visite POST), puis une deuxième fois deux mois après la fin de cette intervention (visite POST2) (Figure 1).

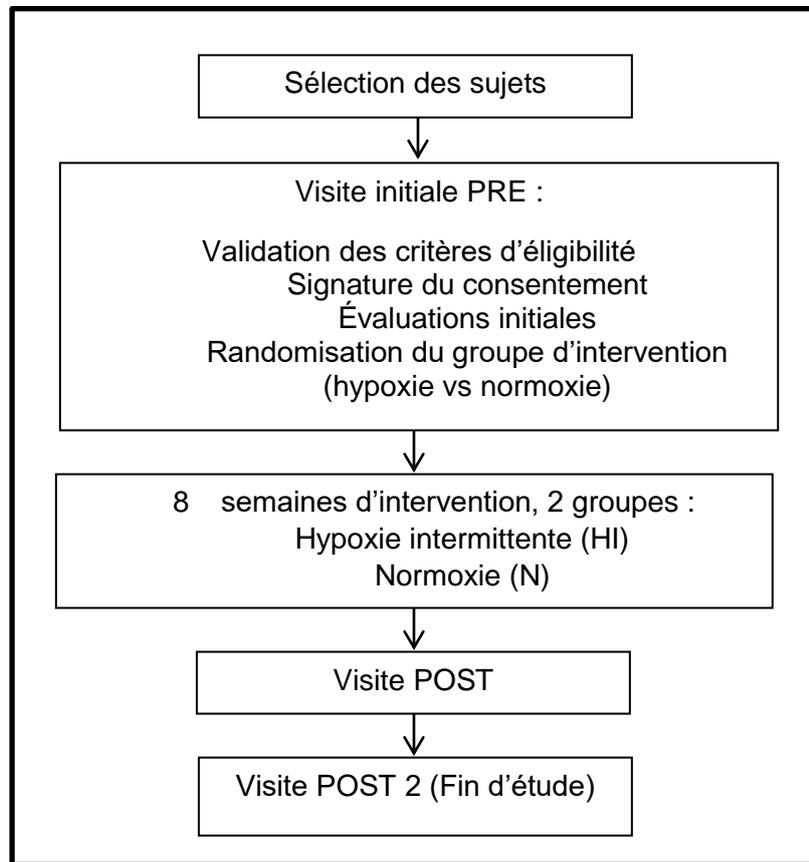


Figure 1. Protocole expérimental

### **Modalités d'exposition en hypoxie intermittente (ou normoxie) au repos**

La séance d'exposition consiste en une heure d'HI ou de normoxie (placébo) au repos avec inhalation d'un mélange gazeux hypoxique ou normoxique (HI ou N). Le participant confortablement installé dans un fauteuil au calme, en position semi-allongée, inhale via un masque nasobucal, le mélange gazeux délivré par un mélangeur de gaz, comprenant un système de contrôle individualisé de la  $FiO_2$  à partir de la mesure continue de la saturation artérielle en  $O_2$  ( $SpO_2$ ). Ce mélangeur (Altitrainer®, SMTEC S.A., Nyon, Swiss) permet de s'assurer de la stabilité de la  $SpO_2$  chez un même sujet et surtout d'avoir un même niveau de saturation chez tous les sujets. La  $SpO_2$  cible est progressivement amenée de 80% lors des 4 premières semaines

à 75 % lors des 4 dernières semaines d'intervention. Pour le group HI, les séances commencent par 5 minutes de normoxie (air ambiant), suivi de sept cycles de 5 minutes d'hypoxie entrecoupés par 3 minutes de normoxie (7 x 5 min d'hypoxie et 3 min de normoxie). A la fin, 5 minutes de normoxie viennent clôturer les séances pour une durée totale d'intervention de 65 minutes. Le temps total cumulé d'hypoxie par séance est 35 minutes, soit un total de 840 minutes à la fin des séances. Pour les participants du groupe normoxie (N), ils respirent de l'air ambiant délivré par un mélangeur placebo (Altitrainer sham, SMTEC S.A., Nyon, Swiss). Toutes les séances sont réalisées sous supervision. La saturation artérielle en O<sub>2</sub> et la FC sont monitorées en continue (Figure 2). Seule la personne du laboratoire indépendante de l'étude et l'opérateur du mélangeur de gaz supervisant les séances et non impliqué dans le suivi connaissent la composition du mélange gazeux.

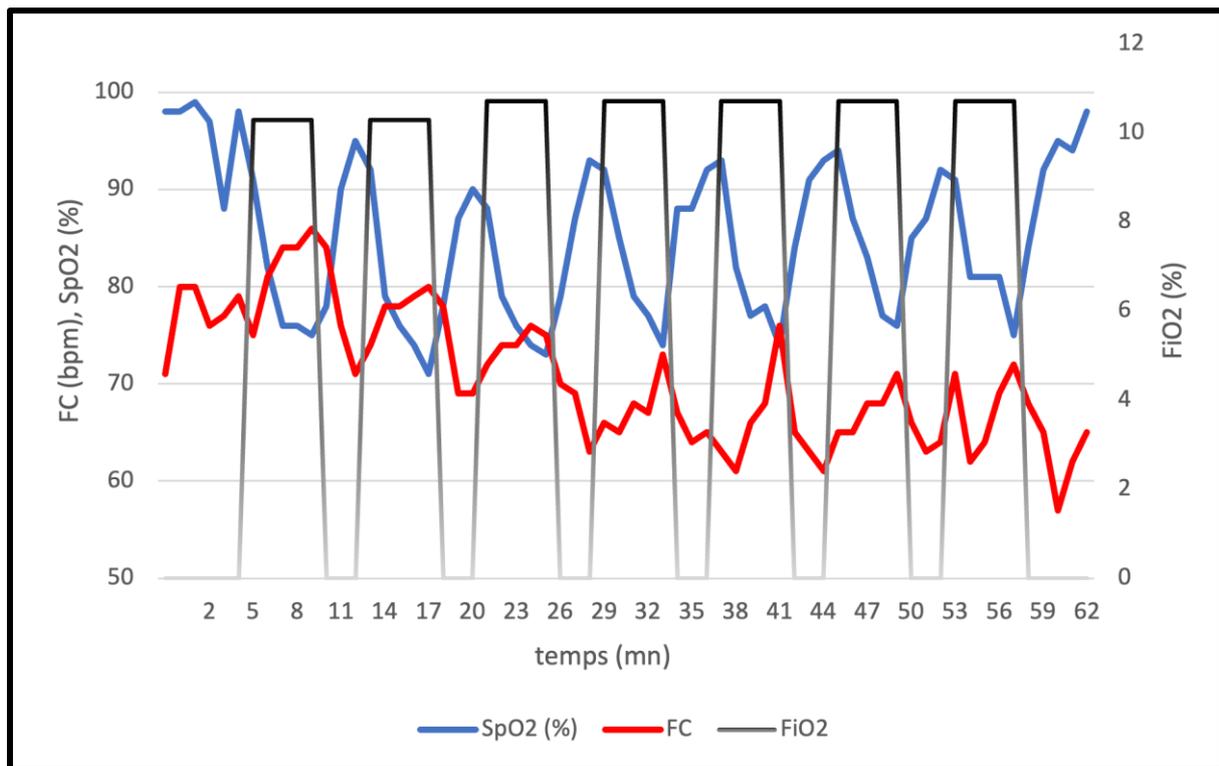


Figure 2 : Représentation de la cinétique de la saturation artérielle en oxygène et de la fréquence cardiaque au cours d'une séance de conditionnement hypoxique intermittent. Ligne bleue : saturation pulsée en O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>) ; Ligne rouge : fréquence cardiaque, FC ; ligne grise : Fraction inspirée en O<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>

## Mesures avant et après l'exposition hypoxique

**Test d'effort maximal.** Après des mesures standards de la taille et de la masse corporelle, un exercice progressif maximal est effectué jusqu'à épuisement volontaire sur un ergomètre à cycle électrique (Corival, Lode B.V., Groningen, Pays-Bas). Le test consiste en 3 minutes de repos, suivies d'un premier palier à 30 W pour les hommes et 20 W pour les femmes ; la puissance de charge augmente ensuite de 10 W par minute jusqu'à épuisement. Les sujets pédalent entre 70 et 80 tr/min. L'épreuve se termine par l'épuisement volontaire du sujet ou son incapacité à maintenir la fréquence de pédalage. L'activité cardiaque (ECG à 12 dérivations, Custo cardio 100bt ; Customed, GmbH, Allemagne) et les échanges gazeux (MetaMax 3B, Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Allemagne) sont surveillés en permanence tout au long du test. La consommation maximale d'oxygène ( $\dot{V}O_{2pic}$ ) est définie comme le  $\dot{V}O_2$  le plus élevé maintenu pendant au moins 30 s pendant le cycle. La sensation de fatigue des jambes et la dyspnée sont

enregistrées toutes les 2 minutes jusqu'à la fin de l'exercice. Un échantillon de sang capillaire est prélevé 2 minutes après l'arrêt du test du bout des doigts pour déterminer la concentration de lactate dans le sang (Lactate Plus®, Nova Biomedical Corporation, Waltham, MA, États-Unis). La SpO<sub>2</sub> est mesurée au lobe de l'oreille à l'aide d'un oxymètre de pouls (Radical-7 ; Massimo Corpôration, Irvine, CA, États-Unis).

***Evaluation de la réactivité cérébrale.*** La vitesse du flux sanguin l'artère cérébrale moyenne (MCA) est mesurée en continue à l'aide d'un doppler transcrânien (Multi-Dop T, DWL Compumedics, Singen, Allemagne) maintenue en position par un casque (DiaMon, DWL Compumedics, Singen, Allemagne) au niveau de l'os temporal. Conformément aux spécificités anatomiques de cette artère, les signaux sont recueillis à une profondeur allant de 30 à 60 mm. Après une première mesure de référence en position allongée (normocapnie), les participants réalisent une hyperventilation pour induire un état d'hypocapnie équivalent à une réduction de la pression partielle de CO<sub>2</sub> en fin d'expiration (PetCO<sub>2</sub>) d'environ 10mmHg. Après une période permettant le retour à l'état de normocapnie, un gaz hypercapnique est administré aux participants via l'Altitrainer (décrit ci-dessus), selon un protocole d'inhalation en rampe d'une durée de 10 minutes. Ce protocole progressif a été choisi non seulement car il permet une augmentation de la PetCO<sub>2</sub> finale d'environ 10 mmHg, mais aussi parce qu'il permet de s'assurer que l'augmentation de la vélocité de la MCA n'est pas due à la variation de son diamètre. La PetCO<sub>2</sub> est mesurée en temps réel par un analyseur de gaz (exercise physiology system, AD Instruments, Sydney, Australie). Un indice de réactivité vasculaire cérébrale à l'hypocapnie et l'hypercapnie est calculé en pourcentage d'augmentation ou de réduction de la vélocité sanguine de la MCA par mmHg d'augmentation ou de réduction de la PetCO<sub>2</sub>, respectivement. Toutes les données récoltées lors du test sont synchronisées via un logiciel commun (LabChart Pro, AD Instruments, Sydney, Australie).

***Evaluation de la réactivité vasculaire systémique.*** Afin d'évaluer la fonction endothéliale des participants, la réactivité vasculaire systémique est mesurée à l'aide d'une échographie Doppler (Terason 3200t ; Teratech Corporation, Burlington, VE,) connecté à un logiciel de suivi automatique des parois vasculaires (Bloodflow Analysis ; National instruments, Austin, TX, États-Unis). Le pourcentage de dilatation de l'artère brachiale est évalué en réponse à une hyperémie réactionnelle post-occlusive (réponse NO-dépendante) et à l'administration d'une solution de trinitrate (réponse NO-indépendante). Après positionnement du participant, du brassard de compression et de la sonde ultrason haute résolution, le protocole implique une échographie de base de 1 minute de l'artère brachiale pour une mesure de référence, après quoi le brassard est gonflé à 250 mmHg pendant 5 minutes. Lorsque le brassard est relâché, une augmentation soudaine du flux sanguin à travers l'artère brachiale remplit les vaisseaux de résistance dilatés et exerce un stress de cisaillement sur les cellules endothéliales. La vasodilatation médiée par l'hyperémie réactionnelle post-occlusive est mesurée en continue durant les 5 minutes suivant la décompression rapide du brassard. Après une autre minute de mesure de référence, une dose de 30 mg de Natispray est administrée et la dilatation subséquente est mesurée en continu pour les 8 minutes suivantes. Les analyses des fichiers vidéo sont toutes réalisées par la même personne afin de limiter les variations d'interprétation.

***Mesure ambulatoire de la pression artérielle et polygraphie du sommeil.*** La mesure ambulatoire de la PA (MAPA) est réalisée sur une durée de 24 heures à l'issue de chaque série d'évaluations pré- et post-intervention. Les mesures sont collectées à l'aide d'un moniteur portable (Diasys3+ ; NovacoR, Reuil-Malmaison, France), les mesures sont faites par intervalle de 15 minutes pendant la journée et de 30 minutes pendant la nuit. La pression artérielle systolique, diastolique et moyenne diurne et nocturne et sur 24 heures sont calculées.

La polygraphie du sommeil est un examen qui permet d'enregistrer la respiration au cours du sommeil. Elle est utilisée pour diagnostiquer le syndrome d'apnées du sommeil. Cet examen est réalisé en ambulatoire, c'est-à-dire à domicile. La polygraphie ventilatoire nécessite un appareillage léger du patient avec une pose de peu de capteurs. L'appareillage comporte habituellement un oxymètre fixé (NONIN, SleepInnov Tech ; Moirans, France) sur l'index qui informe sur l'oxygénation du sang ; une lunette nasale, elle capte le flux d'air de la respiration nocturne ; six électrodes qui enregistrent l'activité cardiaque durant le sommeil ; un petit boîtier électronique (NOVACOR ; Rueil-Malmaison, France) qui enregistre l'ensemble des données mesurées pendant la nuit. Le patient dort chez lui, selon ses habitudes, afin de se rapprocher de ses conditions « normales » de sommeil. Le lendemain matin, le matériel est rapporté au laboratoire. Par la suite, les données enregistrées sont analysées de façon semi-automatique afin de mesurer le nombre d'apnées et d'hypopnées que le patient fait pendant son sommeil.

### **Analyse statistique préliminaire**

Une ANOVA à 2 facteurs (groupe  $\times$  temps) avec mesures répétées a été réalisée pour chaque variable dépendante. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de la version 10 de Statistica (Statsoft, Tulsa, OK). Les données sont présentées sous forme d'écart-type moyen  $\pm$  (ET) dans le texte et les tableaux.

## **RÉSULTATS**

Nous avons à ce stade inclus 5 participants dans chaque groupe (7 hommes et 3 femmes). A l'inclusion, les sujets des groupes HI et N ne présentaient pas de caractéristiques anthropométriques différentes (tableau 1). A l'issue des 24 séances d'intervention, aucun participant n'a rapporté d'inconfort particulier ou d'effet secondaire.

## Réponses cardio-respiratoires

Les réponses cardiorespiratoires maximales pendant les tests à l'effort incrémentaux sur ergocycle sont fournies avant, après et après 2 mois de conditionnement dans les groupes HI et N dans le tableau 2. Il n'est pas observé à ce stade de l'étude de changement significatif des réponses cardiorespiratoires maximales à l'effort entre les groupes et temps de mesure.

	HI			N		
	PRE	POST	POST2	PRE	POST	POST2
$\dot{V}O_2$ (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	32,2 ± 8,9	35,4 ± 7,8	34,4 ± 7,2	32,2 ± 7,4	33,2 ± 6,3	33,4 ± 7,1
$\dot{V}E$ (l.min <sup>-1</sup> )	88,5 ± 10,8	99,8 ± 8,9	94,4 ± 14,8	102,1 ± 38,1	100,1 ± 26,1	96,1 ± 18,6
PMA (W)	164 ± 18	158 ± 18	168 ± 19	152 ± 52	152 ± 62	156 ± 53
FC (bpm)	163,8 ± 9,6	155,8 ± 15,8	165,9 ± 15,2	139,6 ± 38,1	154,8 ± 8,9	156,2 ± 11,3

Tableau 2. Variables maximales cardio-respiratoires à l'effort. HI, groupe hypoxie intermittente ; N, groupe normoxie ; PRE, tests avant l'intervention ; POST, tests après l'intervention ; POST2, tests 2 mois après l'intervention ;  $\dot{V}O_2$ max, consommation maximale d'oxygène par minute et par kilogramme de poids de corps ;  $\dot{V}E$ , débit ventilatoire maximale ; FC, fréquence cardiaque maximale ; PMA, puissance maximale aérobie ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique.

## Réponses cérébro-vasculaires

Nous avons mesuré la réactivité cérébrovasculaire au CO<sub>2</sub>, CVR<sub>CO2</sub> (%. mmHg<sup>-1</sup>), la vitesse de l'artère cérébrale moyenne, MCAv (cm.s<sup>-1</sup>) et la PetCO<sub>2</sub> (mmHg), avant, après et après 2 mois de l'intervention. Nous n'avons observé à ce stade aucune différence significative entre les groupes et entre les temps de mesure (Tableau 3).

		HI			N		
		PRE	POST	POST2	PRE	POST	POST2
<b>Repos</b>	MCAv (cm.s <sup>-1</sup> )	48,0 ± 8,9	43,4 ± 7,1	55,0 ± 9,5	46,7 ± 5,9	44,7 ± 4,8	46,6 ± 2,1
	PetCO <sub>2</sub> (mmHg)	33,5 ± 5,1	30,4 ± 4,2	28,8 ± 7,3	29,3 ± 5,6	37,7 ± 4,6	33,7 ± 2,4
<b>Hypocapnie</b>	CVR <sub>CO2</sub> (%.mmHg <sup>-1</sup> )	3,0 ± 1,1	2,6 ± 1,9	4,5 ± 3,9	2,3 ± 0,3	1,8 ± 0,2	2,1 ± 0,2
	MCAv (cm.s <sup>-1</sup> )	34,3 ± 7,3	31,3 ± 2,4	38,8 ± 7,2	30,8 ± 6,6	32,2 ± 3,1	33,3 ± 5,1
	PetCO <sub>2</sub> (mmHg)	23,1 ± 8,2	19,9 ± 2,1	18,4 ± 2,1	14,8 ± 6,5	18,6 ± 1,2	20,1 ± 4,5
<b>Hypercapnie</b>	CVR <sub>CO2</sub> (%.mmHg <sup>-1</sup> )	3,7 ± 2,4	4,2 ± 0,9	2,6 ± 2,1	3,7 ± 1,9	4,2 ± 0,2	4,7 ± 2,1
	MCAv (cm.s <sup>-1</sup> )	64,7 ± 6,0	70,1 ± 17,0	68,7 ± 7,4	60,5 ± 9,4	64,1 ± 8,0	64,7 ± 8,0
	PetCO <sub>2</sub> (mmHg)	42,1 ± 0,8	44,3 ± 4,8	39,9 ± 5,7	39,5 ± 2,6	43,6 ± 3,1	42,1 ± 2,7

Tableau 3 : Mesure de la réactivité cérébrovasculaire en réponse à un stress hypocapnique et hypercapnique. Les données sont présentées sous la forme moyenne ± écart type. Le seuil de significativité est fixé à P<0,05. HI, groupe hypoxie intermittente ; N, groupe normoxie ; PRE, tests avant l'intervention ; POST, tests après l'intervention ; POST2, tests 2 mois après l'intervention ; CVR<sub>CO2</sub>, réactivité cérébrovasculaire au CO<sub>2</sub> ; MCAv, vitesse de l'artère cérébrale moyenne ; PetCO<sub>2</sub>, pression partielle de CO<sub>2</sub> en fin d'expiration.

### Réactivité vasculaire systémique

Concernant les mesures de la dilatation de l'artère brachiale en réponse à une hyperémie post-occlusive, nous n'avons relevé aucune différence entre les groupes et entre les temps de mesure. Nous notons tout de même une augmentation progressive du pourcentage de dilatation entre les différentes conditions (PRE, POST, POST 2) dans le groupe HI (6,0 ± 2,1% ; 8,0 ± 2,1% ; 8,2 ± 1,7%) (Tableau 4), mais à ce stade non significatif. Nous relevons également une diminution du shear rate et du SRAUC dans le groupe HI entre les conditions PRE et POST. Nous dégageons ainsi une tendance selon laquelle notre intervention (groupe HI) semble permettre l'augmentation du pourcentage de dilatation endothélium dépendant (FMD) (P=0,174). En revanche, le CH ne semble pas en mesure d'augmenter la vasodilatation endothélium-indépendante (GTN).

		HI			N		
		PRE	POST	POST2	PRE	POST	POST2
Hyperémie post-occlusive	Baseline (cm)	0,4 ± 0,08	0,4 ± 0,04	0,4 ± 0,05	0,4 ± 0,06	0,4 ± 0,04	0,4 ± 0,03
	Réponse maximale (cm)	0,4 ± 0,08	0,4 ± 0,04	0,4 ± 0,06	0,4 ± 0,06	0,4 ± 0,05	0,4 ± 0,03
	Delta diamètre (cm)	0,02 ± 0,0	0,03 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,03 ± 0,0	0,02 ± 0,0	0,03 ± 0,0
	Pourcentage de dilatation (%)	5,9 ± 2,1	8,1 ± 2,1	8,2 ± 1,7	6,5 ± 1,4	5,7 ± 2,3	6,7 ± 0,5
	Shear rate (s <sup>-1</sup> )	505,5 ± 204,4	537,8 ± 347,9	466,7 ± 245,4	504,2 ± 120,2	508,3 ± 144,4	400,9 ± 165,2
	SRAUC (s <sup>-1</sup> x 10 <sup>3</sup> )	32,4 ± 20,9	22,7 ± 12,9	26,9 ± 22,4	23,7 ± 7,2	23,6 ± 6,6	24,5 ± 11,3
GTN	Baseline (cm)	0,4 ± 0,06	0,4 ± 0,04	0,3 ± 0,04	0,3 ± 0,06	0,4 ± 0,06	0,4 ± 0,05
	Réponse maximale (cm)	0,4 ± 0,04	0,5 ± 0,07	0,4 ± 0,07	0,4 ± 0,08	0,5 ± 0,06	0,5 ± 0,07
	Delta diamètre (cm)	0,08 ± 0,03	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,03	0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,07 ± 0,02
	Pourcentage de dilatation (%)	23,7 ± 14,1	22,4 ± 4,4	23,7 ± 6,7	14,0 ± 2,3	16,2 ± 6,3	15,2 ± 4,6
	Shear rate (s <sup>-1</sup> )	181,8 ± 90,6	96,5 ± 69,1	119,8 ± 99,6	87,2 ± 33,1	111,2 ± 61,6	93,6 ± 79,9
	SRAUC (s <sup>-1</sup> x 10 <sup>3</sup> )	85,7 ± 45,7	39,7 ± 32,7	42,0 ± 34,4	37,7 ± 10,9	44,9 ± 30,3	32,3 ± 27,1

Tableau 4 : Mesures de la dilatation de l'artère brachiale à la suite d'une hyperémie post-occlusive (FMD) ou à l'administration d'une solution de trinitrate de glycéryle (GTN). Les données sont présentées sous la forme moyenne ± écart type. Le seuil de significativité est fixé à P<0,05. HI, groupe hypoxie intermittente ; N, groupe normoxie ; PRE, tests avant l'intervention ; POST, tests après l'intervention ; POST2, tests 2 mois après l'intervention ; SRAUC, shear rate area under the curve ; GTN, glyceryl trinitrate.

## DISCUSSION

Le vieillissement du système vasculaire joue un rôle central dans la morbidité et la mortalité des personnes âgées. Le dysfonctionnement endothélial est un mécanisme clef dans le développement des maladies cérébrovasculaires. Nous avons étudié l'effet de 8 semaines de CH intermittent au repos sur les marqueurs et le risque cérébrovasculaire du sujet sain âgé.

L'étude est à ce stade toujours en cours, mais nous notons qu'aucun participant n'a rapporté d'effets secondaires ou d'inconfort majeur. Cela peut renforcer le consensus selon lequel le CH intermittent est une intervention bien tolérée, y compris chez cette population âgée.

### **Effet du CH intermittent sur la réactivité vasculaire cérébrale**

La réactivité cérébrovasculaire au CO<sub>2</sub> (CVR<sub>CO<sub>2</sub></sub>) reflète un « indice » de la capacité du lit cérébrovasculaire à se dilater ou à se contracter en réponse aux changements de pression artérielle en CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) (20). La mesure de la CVR<sub>CO<sub>2</sub></sub> a été appliquée dans la pratique clinique pour évaluer la fonction cérébrovasculaire dans beaucoup de pathologies (e.g. accident vasculaire cérébral) (21). De plus, des liens entre la fonction endothéliale systémique et la CVR<sub>CO<sub>2</sub></sub> ont été rapportés (22), indiquant des mécanismes communs entre ces réponses. La littérature indique que la vitesse du flux sanguin de l'artère cérébrale moyenne (MCAv) est un indice fiable et valide du débit cérébrovasculaire (23).

Notre hypothèse d'une amélioration de la fonction cérébrovasculaire par CH se base sur les études ayant démontré l'augmentation de la biodisponibilité du NO en réponse à un stimulus hypoxique (24, 25) pouvant améliorer la réactivité cérébrovasculaire et prévenir le déclin des capacités cognitives. Les résultats à ce stade des inclusions n'indiquent pas que le CH améliore la fonction vasculaire cérébrale sur 5 sujets. Toutefois, compte tenu de la taille de notre échantillon, et la poursuite de l'étude pour arriver à l'effectif final cible (32 sujets au total), cette conclusion est à confirmer et l'hypothèse d'une amélioration de la fonction vasculaire cérébrale reste à prouver avec la fin de l'étude.

### **Effet du CH intermittent sur la réactivité vasculaire systémique**

La fonction vasculaire périphérique est classiquement évaluée à partir de l'ampleur de la vasodilatation dépendante de l'endothélium, en réponse à une occlusion du flux sanguin pendant plusieurs minutes et en quantifiant l'ampleur de la vasodilatation lors de la libération

de la restriction du flux sanguin (FMD, flow-mediated dilation) (26). Parce que le dysfonctionnement endothélial avec le vieillissement est probablement systémique, des études antérieures ont évalué la vasodilatation dépendante de l'endothélium (souvent dans le bras ou la jambe) et déterminé son association avec des biomarqueurs du déclin cognitif. Principalement régulée par des facteurs mécaniques, c'est l'augmentation locale du débit sanguin (le shear stress) qui stimule la libération du NO par les cellules endothéliales, permettant ainsi la relaxation des muscles lisses et donc l'augmentation du diamètre de l'artère (27). Ainsi, la FMD apparaît comme NO-dépendante et est représentative de sa biodisponibilité. Souvent complétée par un test de vasodilatation endothélium-indépendante (GTN) – c'est à dire que la relaxation des muscles lisses ne dépend pas de la production de NO par l'endothélium - cette combinaison de stimuli permet de distinguer si l'origine du dysfonctionnement provient des cellules endothéliales ou des cellules musculaires lisses.

A ce stade de notre étude, nous pouvons observer quelques tendances concernant la réactivité vasculaire systémique suite au CH sans différence significative. En effet, en comparaison avec le groupe N, il semblerait que le groupe HI présente une légère augmentation de la FMD au fil des différentes phases de l'intervention (PRE,  $6,0 \pm 2,1\%$  ; POST,  $8,0 \pm 2,1\%$  ; POST2,  $8,2 \pm 1,7\%$  ;  $P = 0,174$ ). Green et al. (28), ont montré une augmentation moyenne de 2% correspondrait à une baisse du risque de voir survenir un évènement cardiovasculaire de plus de 20%. Cette amélioration de la fonction endothéliale systémique semble maintenue sur une durée de 2 mois après la fin du conditionnement. Ceci pourrait suggérer que la protection cardiovasculaire induite par le CH perdure dans le temps. Il nous reste à poursuivre nos inclusions afin de voir si les résultats persistent et deviennent significatifs.

### **Effets du CH intermittent sur la capacité cardiorespiratoire**

La consommation maximale d'O<sub>2</sub> est l'un des marqueurs les plus pertinents de la santé cardiorespiratoire. Il illustre la capacité des systèmes respiratoire et circulatoire à fournir de

l'O<sub>2</sub> aux muscles en exercice pendant les activités physiques prolongées (29). En termes de prévention et de réduction des risques de morbidité et de mortalité dans les maladies chroniques, il est important d'augmenter les critères de performance physique maximale. Burtcher et al. (30) ont évalué chez des personnes âgées (50-70 ans) l'effet de 15 séances d'exposition hypoxique intermittente passive sur 3 semaines. Chaque séance consistait en trois à cinq périodes hypoxiques (14 à 10 % de fraction inspirée en O<sub>2</sub>, 3 à 5 min) avec des intervalles normoxiques de 3 min. Les résultats indiquaient une augmentation de la tolérance à l'exercice et de la VO<sub>2max</sub>.

Nos résultats ne montrent pas une différence significative des paramètres cardiorespiratoires mesurés à l'effort maximal. Nous relevons cependant une augmentation de la VO<sub>2max</sub> dans le groupe HI de 3,2 ml/kg/min entre les conditions PRE et POST. Ainsi, malgré l'absence de significativité et compte tenu de la taille d'échantillon, nos résultats suggèrent un effet du CH en termes d'amélioration de la fonction cardio-respiratoire. En poursuivant notre étude, nous pourrions affiner ces résultats.

Concernant l'amélioration de la pression artérielle systolique et diastolique sur 24 heures, nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les groupes et les conditions. Par contre, plusieurs études ont montré un effet hypotenseur du CH intermittent (18).

### **Conclusions et perspectives**

D'un point de vue mécanistique et compte tenu de notre échantillon, il est difficile de tirer des conclusions quant à l'effet de notre intervention sur la santé cérébrovasculaire dans la population âgée saine. Toutefois, en lien avec les précédentes études conduites sur la thématique, le CH reste une intervention d'intérêt. Enfin, notre protocole ne prévoyait que la mise en place d'un CH intermittent au repos. Pourtant, au regard des bénéfices connus de l'AP

et compte tenu des résultats présentés par les études ayant combiné l'exercice au CH, combiner les deux stimuli est susceptible d'engendrer des bénéfices plus importants.

## BIBLIOGRAPHIE

1. de Lapasse B. *Le vieillissement de la population et ses enjeux*; 2018.
2. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. *The hallmarks of aging*. Cell. 2013 Jun 6;153(6):1194-217.
3. Buford TW. *Hypertension and aging*. Ageing Res Rev. 2016 Mar;26:96-111.
4. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, Salvetti A. *Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans*. Hypertension 2001; 38(2): 274-279.
5. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasani RS, Levy D. *Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study*. Hypertension 2004; 43(6): 1239-1245.
6. Chen JJ, Rosas HD, Salat DH. *Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy*. Neuroimage 2011; 55(2): 468-478.
7. Lu H, Xu F, Rodrigue KM, Kennedy KM, Cheng Y, Flicker B, Hebrank AC, Uh J, Park DC. *Alterations in cerebral metabolic rate and blood supply across the adult lifespan*. Cereb Cortex 2011; 21(6): 1426-1434.
8. Marillier M, Gruet M, Baillieux S, Wuyam B, Tamisier R, Levy P, Pepin JL, Verges S. *Impaired cerebral oxygenation and exercise tolerance in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome*. Sleep Med 2018; 51: 37-46.
9. Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. *Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment*. Neurology 1998; 51(4): 1051-1056.
10. Buterbaugh J, Wynstra C, Provencio N, Combs D, Gilbert M, Parthasarathy S. *Cerebrovascular reactivity in young subjects with sleep apnea*. Sleep 2015; 38(2): 241-250.
11. Jackson AS, Sui X, Hebert JR, Church TS, Blair SN. *Role of lifestyle and aging on the longitudinal change in cardiorespiratory fitness*. Arch Intern Med 2009; 169(19): 1781-1787.
12. Rosen MJ, Sorkin JD, Goldberg AP, Hagberg JM, Katzell LI. *Predictors of age-associated decline in maximal aerobic capacity: a comparison of four statistical models*. J Appl Physiol (1985) 1998; 84(6): 2163-2170.
13. Dai DF, Rabinovitch PS, Ungvari Z. *Mitochondria and cardiovascular aging*. Circ Res 2012; 110(8): 1109-1124.
14. Jakovljevic DG. *Physical activity and cardiovascular aging: Physiological and molecular insights*. Exp Gerontol 2018; 109: 67-74.
15. Verges S, Chacaroun S, Godin-Ribuot D, Baillieux S. *Hypoxic Conditioning as a New Therapeutic Modality*. Front Pediatr 2015; 3: 58.
16. Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. *Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2014; 307(10): R1181-1197.
17. Shatilo VB, Korkushko OV, Ischuk VA, Downey HF, Serebrovskaya TV. *Effects of intermittent hypoxia training on exercise performance, hemodynamics, and ventilation in healthy senior men*. High Alt Med Biol 2008; 9(1): 43-52.
18. Lyamina NP, Lyamina SV, Senchiknin VN, Mallet RT, Downey HF, Manukhina EB. *Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension*. J Hypertens 2011; 29(11): 2265-2272.
19. Schega L, Peter B, Törpel A, Mutschler H, Isermann B, Hamacher D. *Effects of intermittent hypoxia on cognitive performance and quality of life in elderly adults: a pilot study*. Gerontology. 2013;59(4):316-23.

20. Ainslie PN, Duffin J. *Integration of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009 May;296(5):R1473-95.
21. Wijnhoud AD, Koudstaal PJ, Dippel DW. *Relationships of transcranial blood flow Doppler parameters with major vascular risk factors: TCD study in patients with a recent TIA or nondisabling ischemic stroke.* J Clin Ultrasound. 2006 Feb;34(2):70-6.
22. Hoth KF, Tate DF, Poppas A, Forman DE, Gunstad J, Moser DJ, Paul RH, Jefferson AL, Haley AP, Cohen RA. *Endothelial function and white matter hyperintensities in older adults with cardiovascular disease.* Stroke. 2007 Feb;38(2):308-12.
23. Peebles K, Celi L, McGrattan K, Murrell C, Thomas K, Ainslie PN. *Human cerebrovascular and ventilatory CO<sub>2</sub> reactivity to end-tidal, arterial and internal jugular vein PCO<sub>2</sub>.* J Physiol. 2007 Oct 1;584(Pt 1):347-57.
24. Mallet RT, Manukhina EB, Ruelas SS, Caffrey JL, Downey HF. *Cardioprotection by intermittent hypoxia conditioning: evidence, mechanisms, and therapeutic potential.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2018 Aug 1;315(2):H216-H232.
25. Muangritdech N, Hamlin MJ, Sawanyawisuth K, Prajumwongs P, Saengjan W, Wonnabussapawich P, Manimmanakorn N, Manimmanakorn A. *Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible factor-1 alpha in hypertensive patients.* Eur J Appl Physiol. 2020 Aug;120(8):1815-1826.
26. Anderson EA, Mark AL. *Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans.* Circulation. 1989 Jan;79(1):93-100.
27. Thijssen DH, Carter SE, Green DJ. *Arterial structure and function in vascular ageing: are you as old as your arteries?* J Physiol. 2016 Apr 15;594(8):2275-84.
28. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. *Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter?* Hypertension. 2011 Mar;57(3):363-9.
29. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. *Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research.* Public Health Rep. 1985 Mar-Apr;100(2):126-31.
30. Burtscher M, Pachinger O, Ehrenbourg I, Mitterbauer G, Faulhaber M, Pühringer R, Tkatchouk E. *Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease.* Int J Cardiol. 2004 Aug;96(2):247-54.

**Etude n°3-**

**Article publié dans Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2022**

**(doi: 10.1152/ajpregu.00049.2022. PMID: 36121143)**

**Hypoxic high-intensity interval training in individuals with overweight and obesity**

*Hypoxic training in obesity*

Ghaith Abdallah<sup>1</sup>, Chacaroun Samarmar<sup>1</sup>, Borowik Anna<sup>1</sup>, Chatel Lisa<sup>1</sup>, Doutreleau Stéphane<sup>1</sup>,  
Wuyam Bernard<sup>1</sup>, Tamisier Renaud<sup>1</sup>, Pépin Jean-Louis<sup>1</sup>, Flore Patrice<sup>1</sup>, Verges Samuel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Grenoble Alpes, Inserm, Grenoble Alpes University Hospital, HP2 laboratory, F-38000  
Grenoble, France

**Corresponding author:**

Dr. Samuel Verges

Laboratoire HP2 (U1300 INSERM), Univ. Grenoble Alpes

UM Sports Pathologies, Hôpital Sud, Avenue Kimberley, 38 434 Echirolles - France

Tel: +33 4 76 76 68 60 - Fax: +33 4 76 76 89 21 - E-mail: sverges@chu-grenoble.fr

## ABSTRACT

**Introduction.** Combining moderate intensity exercise training with hypoxic exposure may induce larger improvement in cardiometabolic risk factors and health status compared to normoxic exercise training in obesity. Considering the greater cardiometabolic effects of high intensity intermittent training (HIIT), we hypothesized that hypoxic high-volume HIIT (H-HIIT) would induce greater improvement in cardiorespiratory fitness and health status despite a lower absolute training workload than normoxic HIIT (N-HIIT) in overweight/obesity.

**Methods.** Thirty-one subjects were randomized to an 8-week H-HIIT (10 male and 6 female ; age:  $51.0 \pm 8.3$  years ; BMI:  $31.5 \pm 4$  kg·m<sup>-2</sup>) or N-HIIT (13 male and 2 female ; age:  $52.0 \pm 7.5$  years ; BMI:  $32.4 \pm 4.8$  kg·m<sup>-2</sup>) program (3 sessions/week; cycling at 80% or 100% of maximal workload for H-HIIT and N-HIIT, respectively; target arterial oxygen saturation for H-HIIT 80%, FiO<sub>2</sub> ~0.12, i.e. ~4,200 m a.s.l.). Before and after training, the following evaluations were performed: incremental maximal and submaximal cycling tests, pulse-wave velocity, endothelial function, fasting glucose, insulin, lipid profile, and body composition.

**Results.** Maximal exercise (VO<sub>2peak</sub>: H-HIIT  $+14.2\% \pm 8.3\%$  versus N-HIIT  $+12.1 \pm 8.8\%$ ) and submaximal (ventilatory thresholds) capacity and exercise metabolic responses (power output at the crossover point and at maximal fat oxidation rate) increased significantly in both groups, with no significant difference between groups and without other cardiometabolic changes. H-HIIT induced a greater peak ventilatory response (ANOVA group  $\times$  time interaction  $F = 7.4$ ,  $p = 0.016$ ) compared to N-HIIT. **Conclusion.** In overweight/obesity, the combination of normobaric hypoxia and HIIT was not superior for improving cardiorespiratory fitness improvement compared with HIIT in normoxia, although HIIT in hypoxia was performed at a lower absolute training workload.

**Keywords:** Obesity, hypoxia, exercise performance, high intensity interval training, cardiorespiratory function.

## INTRODUCTION

Obesity, defined as abnormal or excessive fat accumulation, represents a rapidly growing threat to the health of populations in an increasing number of countries (1), causing comorbidities which can increase mortality (2, 3). For example, in 2016, almost 2 billion adults were overweight, of whom 650 million had obesity, i.e. 13% of the world's adult population (4). Obesity represents a major health challenge by increasing the risk of diseases like hypertension, myocardial infarction, stroke, obstructive sleep apnea and others, reducing physical exercise capacity and contributing to a decrease in both quality of life and life expectancy (5).

Physical activity is an important part of obesity management (6). It can contribute to a negative energy balance resulting in body mass and fat losses, and improve cardiometabolic disorders by using moderate intensity continuous exercise training programs (MICT, at 40-50% of peak power output, for ~ 45-min per session), which appears to be well tolerated by individuals with obesity and cardiometabolic disorders (7).

High-intensity interval training (HIIT) refers to intermittent exercise alternating brief 30-s to 4-min exercise bouts at high intensity (85-130% of peak power output) separated by brief periods of either passive or active (low intensity exercise at 20-40% of peak power output) recovery (8). HIIT has been proposed as an alternative to MICT for rehabilitation purposes (9, 10), because of its effective, time-efficient, reduction of risk factors associated with obesity (11, 12) and the potential better enjoyment associated with this training mode (13, 14).

Hypoxia is a condition in which the body or a region of the body is deprived of adequate oxygen supply at the tissue level (15). While severe hypoxia (inspiratory oxygen fraction,  $FiO_2 < 10\%$ ) can play a role in the pathophysiology and comorbidities (e.g. insulin resistance) of obesity via chronic low grade inflammation (16) and can be a deleterious consequence of several diseases (e.g. cardiac or respiratory), several arguments suggest that moderate hypoxia exposure may lead to some positive adaptations of the human body (17). In the context of obesity, it may lead

to substantial loss of body mass and improve some cardiorespiratory parameters (18, 19). We have shown for instance that three one-hour weekly moderate ( $\text{FiO}_2=12\%$ ) hypoxic sessions at rest over 8 weeks increased hypoxic ventilatory responses and decreased diastolic blood pressure in overweight and obese individuals (20). For decades, athletes have combined exercise training and hypoxic exposure as a training strategy, with increasingly complex methods and technologies aimed at improving athletic performances (21). We have recently shown in individuals with obesity that MICT leads to significantly greater exercise performance improvement when performed in hypoxia versus normoxia (22). However, some recent studies suggest greater cardiometabolic improvement in obese individuals when HIIT or sprint interval training were performed in hypoxic conditions (23-27). Therefore, the combination of interval training and hypoxic exposure appears as a promising tool for obesity management. However, the optimal individually tailored hypoxic exercise regimen (27) and the effects of this type of intervention on cardiometabolic risk factors associated with obesity remain to be established. Moreover, a thorough evaluation of cardiometabolic risks and mechanisms (insulin resistance, ectopic fat deposits, i.e. visceral and fat masses, vascular function) has not been systematically performed (23-27).

Hence, the aim of this study was to compare in subjects with overweight or obesity the effect of 8 weeks of HIIT (inducing similar cardiovascular stress and rate of perceived exertion) either performed in normoxia or in hypoxia on cardio-respiratory fitness, on vascular and metabolic morbidity, body mass and composition and ectopic fat deposits. We hypothesized that hypoxic HIIT would induce a greater increase in cardiorespiratory fitness together with an improvement in vascular and metabolic parameters compared to normoxic HIIT despite a lower absolute training workload.

## **METHODS**

### **Subjects**

Thirty-one sedentary (< 2 hours of low intensity physical activity/week) subjects of both sexes (8 post-menopausal females) with overweight and obesity (age < 65 yrs., BMI > 27 kg·m<sup>-2</sup>) were randomized. They were included after medical assessment consisting of a clinical examination, a 12-lead electrocardiogram (ECG) and a respiratory function test. The subjects were free of chronic disease (i.e. no type I or II diabetes, no heart diseases and no respiratory diseases except sleep apnoea treated by continuous positive airway pressure) and excessive alcohol intake (<10g/day). All subjects lived at sea level (<300 m a.s.l.) and were not exposed to altitude >1000 m a.s.l. over the past three months. Subjects gave their written consent prior to all assessments after they were fully informed of the procedures and risks involved. The study was approved by the local ethics committee (CPP Sud Est V) and performed according to the Declaration of Helsinki (trial registration number: NCT02642705).

### **Experimental design**

In this prospective, randomized, controlled, single-blind study, all subjects were randomized into two groups: HIIT performed in normobaric hypoxia (H-HIIT) and HIIT performed in normoxia (N-HIIT). They performed three HIIT sessions per week for 8 weeks. Before and 4 days after the 8-week training period, all subjects performed a series of cardiorespiratory and metabolic tests.

### **Exercise training sessions**

During all training sessions, subjects were installed on an electrically braked cycle ergometer (Corival, Lode B.V., Groningen, Netherlands) with arterial oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) and heart rate (HR) continuously recorded while breathing via a facemask. In the H-HIIT group, the

hypoxic stimulus was obtained by breathing a nitrogen-enriched gas mixture provided by a gas-mixing device (Altitrainer®, SMTEC S.A., Nyon, Switzerland). The inspiratory oxygen fraction ( $\text{FiO}_2$ ) was individually and continuously adjusted to reach a target  $\text{SpO}_2$  of  $80 \pm 2\%$  ( $\text{FiO}_2 \sim 0.12$ ; i.e.  $\sim 4200$  m a.s.l.). In the N-HIIT group, subjects inhaled ambient air ( $\text{FiO}_2 = 0.21$ ). The subjects were not aware of the gas mixture they inhaled. The rate of perceived exertion (RPE), was evaluated on a 6-20 Borg scale, during the training sessions. The subjects complete 24 sessions within 8 weeks with 3 sessions per week and at least 1 day of rest between two sessions.

All training sessions began with a 2-min warm-up and end with a 2-min recovery at 30%  $W_{\text{peak}}$  (maximal workload determined during the initial maximal exercise test, see below). During the first week, the subjects performed 32 exercise bouts of 30 s at high intensity (100%  $W_{\text{peak}}$  for the N-HIIT group and 80%  $W_{\text{peak}}$  for the H-HIIT group), followed by 30 s of passive recovery, and 1 min of passive recovery after intervals 4, 8, 12, 16, 20, 24 and 28. The second week, the subjects performed the same exercise bouts with 1 min of passive recovery after intervals 8, 16 and 24. In the third week, they performed 21 exercise bouts of 45 s at high intensity followed by 45 s of passive recovery. During weeks 4-5, 6 and 7-8, subjects performed 16, 19 and 22 exercise bouts of 1 min at high intensity, respectively, followed by 1 min of passive recovery. This training program was designed to optimize the effects of HIIT, as previously reported in individuals with diabetes (29) and with overweight/obesity (30). In order to do so, the volume of the HIIT protocol was increased, i.e. by performing high-volume HIIT. Eighty % of  $W_{\text{peak}}$  was the workload selected for the H-HIIT group based on our previous work (28). This was chosen in order to induce similar heart rate and RPE responses during exercise training in both groups.

## **Measurements before and after training**

**Maximal exercise test.** A maximal progressive exercise test was performed to voluntary exhaustion on the same electrically braked cycle ergometer (Corival, Lode B.V.). Starting with 2 min of rest followed by a 2 min warm-up at 50 W for male and 30 W for female, the power output increased by 20 W for male and 15 W for female every 2 min until exhaustion. Subjects pedaled between 70 and 80 rpm. The test ended at subject's voluntary exhaustion or inability to sustain the pedaling frequency. Heart rate (10-channel ECG, NORAV Medical GmbH, Wiesbaden Allemagne) and gas exchange (MetaMax 3B, Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Germany) were monitored continuously throughout the test. Peak oxygen consumption ( $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ ) was defined as the highest  $\dot{V}O_2$  sustained for at least 30 s during cycling. Blood pressure, leg fatigue and dyspnea (using a standard visual analog scale) were recorded every 2 min until the end of exercise. Capillary blood sample was taken after 2 min of recovery from the fingertip to determine blood lactate concentration (Lactate Plus®, Nova Biomedical Corporation, Waltham, MA, USA). The ventilatory thresholds were determined using the criteria of a rise in both ventilatory equivalent of oxygen ( $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ ) and end-tidal  $O_2$  partial pressure without a concurrent rise in ventilatory equivalent of carbon dioxide ( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ) (i.e. VT1) and the criteria of the second rise in both the  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$  and  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  and a decrease in end-tidal  $CO_2$  partial pressure (i.e. VT2) (31).

**Submaximal exercise test.** At least every subject on an electrically braked cycle ergometer (Corival, Lode B.V.) completed 48 h after the maximal exercise test, a submaximal exercise test in the morning after an overnight fast, in order to analyse the gas exchange and determine specific metabolic parameters during exercise (25). The test consisted in a 3-min rest and another period of initial warm-up at 20% for 3 min and then the subject performed 6 min of steady state workloads at 30%, 40%, 50% and 60% of the individual  $W_{\text{peak}}$  previously determined during the maximal exercise test.  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}CO_2$  and the respiratory exchange ratio

(MetaMax 3B, Cortex Biophysik GmbH) were monitored continuously throughout the test. Finally, the power output at the crossover point of substrate utilization, and at the maximal lipid oxidation rate (in  $\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$ ) were assessed as previously described (32).

**Vascular function and biological analyses.** All measurements were performed between 8 and 10 a.m. after an overnight fast. The arterial blood pressure was first measured three times (and then averaged) on the left arm after a 5-min rest with a digital pressure monitor system (A&D Medical, Kitamoto-Shi, Japan). Then, the arterial stiffness was assessed based on the carotid-femoral pulse-wave velocity (PWV) measured with a Complior device (Artech Medical; Pantin, France) (33). The PWV was calculated by measuring the pulse transit time and the distance traveled by the pulse between two recording sites (carotid and femoral) (33). Finally, the microvascular endothelial function was assessed by reactive hyperemia to arterial occlusion (induced by a cuff inflated on the upper arm for 5 min) using finger plethysmography with an Endo-PAT device (Itamar Medical Ltd, Caesarea, Israel) (34).

Blood samples were drawn for analysis of plasma glucose, insulin, triglycerides, total and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), high-sensitive C-reactive protein (hsCRP) concentrations, using an automated Boehringer Mannheim/ Hitachi 917 analyser (Roche diagnostic kit, Meylan, France). The insulin resistance was calculated according to the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA2-IR), based on fasting blood glucose and insulin concentrations (<http://www.dtu.ox.ac.uk/>).

**Body composition.** After standard measurements of height, body mass, waist circumference and hip circumference, total fat and lean mass determinations were obtained from a whole-body MRI on a General Electric Sigma Advantage 1.5-tesla scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) using a validated protocol previously used in our laboratory (35). To identify adipose tissue, we used software designed by our research team (Matlab R2006, The Math Works, Inc., Natick, MA, USA) to analysed manually the images

(35). We assessed liver fat with the two-point Dixon method based on phase-shift imaging in which hepatic fat fraction was calculated from the signal difference between the vectors resulting from in-phase (IP) and out-of-phase (OP) signals (36). During this multi-breath-hold T1-weighted dual gradient echo sequence corrected for T2\*, pixel signal intensities from IP and OP images were obtained from selected regions of interest of 4 cm<sup>2</sup> in the left lobe liver and the spleen (control).

### **Statistical Analysis**

The sample size calculation was performed based on an estimated baseline  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  (i.e.  $2.5 \pm 0.2 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$ ) previously measured in a similar population by our group (22). Power assessment for the primary outcome (change in  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ ) was based on a minimum expected difference of 10% between groups (H-HIIT vs N-HIIT). With an  $\alpha$  level of 5% and power of 90%, 12 subjects were required per group. Normality of distribution and homogeneity of variances of the main variables were confirmed using a Shapiro–Wilk normality test and the Levene’s test, respectively. A two-way ANOVA (group  $\times$  time) with repeated measures was performed for each dependent variable. Post-hoc Tukey’s tests were applied to determine a difference between two mean values if the ANOVA revealed a significant main effect or interaction effect. Statistical analyses were performed using the Statistica version 10 (Statsoft, 199 Tulsa, OK). Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD) within text and tables.

## **RESULTS**

At baseline, subjects from the H-HIIT and N-HIIT groups did not show different anthropometric and biological characteristics (Table 1). Compliance in both groups was similar, i.e. participants completed  $98 \pm 2\%$  of the training sessions.

### **Physiological responses and perceived exertion during exercise training**

As anticipated, training workload was lower in H-HIIT ( $136 \pm 40$  W) compared to N-HIIT ( $183 \pm 38$  W). However, during exercise training, the mean heart rate at the end of the exercise bouts, expressed as a percentage of peak heart rate, was not significantly different between the H-HIIT and N-HIIT groups ( $80.4 \pm 4.4\%$  and  $80.0 \pm 4.2\%$ , respectively; ANOVA main group effect,  $F = 0.04$ ,  $p = 0.8$ ; Figure 1). Similarly, the RPE during exercise training was not significantly different between groups (ANOVA main group effect,  $F = 4.4$ ,  $p = 0.5$ ; Figure 1). The H-HIIT group trained with a mean  $SpO_2$  of  $80 \pm 2\%$ .

### **Maximal exercise responses**

Peak cardiorespiratory and metabolic responses during exercise are provided before and after training in the H-HIIT and N-HIIT groups in table 2.  $\dot{V}O_{2peak}$ ,  $W_{peak}$ , maximal minute ventilation and peak heart rate before and after training in the H-HIIT and N-HIIT groups are provided in figure 2.  $\dot{V}O_{2peak}$  increased significantly after training in both groups (ANOVA main effect of time  $F = 71.7$ ,  $p = 0.001$ ; H-HIIT  $+14.2 \pm 8.3\%$  versus N-HIIT  $+12.1 \pm 8.8\%$ ), without significant difference between groups. Similarly,  $W_{peak}$  increased significantly after training in both groups (ANOVA main effect of time  $F = 174.5$ ,  $p = 0.001$ ; H-HIIT  $+15.2 \pm 10.6\%$  versus N-HIIT  $+13.9 \pm 8.4\%$ ) without significant difference between groups. The maximal minute ventilation increased significantly after training in the H-HIIT group only (ANOVA group  $\times$  time interaction  $F = 7.4$ ,  $p = 0.016$ ). There was no significant change in peak heart rate and maximal blood lactate after both H-HIIT and N-HIIT. Similarly, the respiratory exchange ratio, blood pressure, leg fatigue and dyspnea at maximal exercise did not change significantly after H-HIIT or N-HIIT (all  $p > 0.05$ ).

### **Submaximal exercise responses**

Power outputs and cardiorespiratory responses at VT1 and VT2 during the maximal incremental exercise test before and after training in both groups are provided in Table 3. Power output,  $\dot{V}O_2$  and ventilation at VT1 and at VT2 increased significantly after training in both groups (ANOVA main effect of time  $F = 19.7$ ,  $p = 0.001$  ; ANOVA main effect of time  $F = 17.3$ ,  $p = 0.001$  ; ANOVA main effect of time  $F = 9.7$ ,  $p = 0.007$  at VT1, respectively ; ANOVA main effect of time  $F = 36.0$ ,  $p = 0.001$  ; ANOVA main effect of time  $F = 34.3$ ,  $p = 0.001$  ; ANOVA main effect of time  $F = 8.5$ ,  $p = 0.01$  at VT2, respectively) with no significant difference between groups.

No other difference was observed after training at VT1 and VT2 in both groups (all  $p > 0.05$ ). The power outputs at the crossover point (H-HIIT  $+26 \pm 30$  W *versus* N-HIIT  $+27 \pm 44$  W; ANOVA main effect of time,  $F = 13.7$ ,  $P = 0.003$ ) and at the maximal lipid oxidation rate (H247 HIIT  $+18 \pm 25$  W *versus* N-HIIT  $+19 \pm 24$  W; ANOVA main effect of time,  $F = 24.9$ ,  $p = 0.001$ ) increased significantly after training in both groups, without significant difference between groups. The maximal fat oxidation rate increased significantly in both groups after training (H-HIIT  $+41 \pm 71$  mg·min<sup>-1</sup> *versus* N-HIIT  $250 \pm 64 \pm 155$  mg·min<sup>-1</sup>; ANOVA main effect of time,  $F = 5.68$ ,  $p = 0.03$ ), without significant difference between groups.

### **Vascular function and biological analyses**

Evaluations of vascular function, blood glucose, insulin, HOMA2-IR, hsCRP and lipid profile showed no significant changes after both H-HIIT and N-HIIT (Table 1).

### **Anthropometric data**

Body mass, BO body mass index, hip and waist circumference did not change significantly after both H-HIIT and N-HIIT (Table 1). The MRI results indicate that the total lean mass

(kg) significantly increased after N-HIIT only (ANOVA group x time interaction  $F = 7.0$ ,  $p = 0.02$ ), while the total fat mass (kg), hepatic fat mass (%), abdominal fat mass (kg), visceral fat mass (kg) and lower limb lean mass (kg) did not change significantly after both H-HIIT and N-HIIT.

## **DISCUSSION**

We studied the effects of an 8-week high-volume HIIT cycling program combined with hypoxia on maximal cardiorespiratory fitness and cardio-metabolic risk markers in overweight or obese individuals. The results indicate that, despite a lower absolute training workload in H-HIIT, improvements of peak oxygen consumption and power output did not differ significantly after HIIT performed in hypoxia compared with normoxia. During submaximal exercise testing, improvements of power output and cardiorespiratory responses did not differ significantly between normoxic and hypoxic exercise training programs. In addition, there was no change in vascular, metabolic, or body adiposity parameters, after both exercise-training programs.

### **Effect of hypoxic exercise training on exercise responses**

Maximal oxygen uptake is one of the most important markers of cardiorespiratory fitness (CRF). It illustrates the ability of the respiratory and circulatory systems to supply oxygen to the exercising muscles during prolonged physical activities (37). Several studies have shown an association between CRF, physical activity and health status, CRF being a strong marker for cardiovascular risk and mortality (38). In terms of prevention and reduction of morbidity and mortality risks in chronic diseases, it is important to increase maximal exercise performance by increasing physical activity and implementing exercise-training programs. Increasing physical activity has been shown to improve cardiovascular and cardiometabolic status in individuals

with obesity (6). It has been shown in heart failure that an increase of only  $1 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  in  $\dot{V}O_2\text{peak}$  may favorably impact upon survival (39).

Based on knowledge gained from hypoxic training strategies in athletes (21) and results from pre-clinical models (see (18) for a review), several authors have investigated in patients with obesity the effects of exercise training and more specifically HIIT performed in normobaric hypoxia compared to normoxia (23-26). To our knowledge, only two studies included an objective assessment of maximal exercise performance when comparing H-HIIT *versus* N-HIIT (23, 25). The authors found that the hypoxic ( $\text{FiO}_2$ : 0.15-0.17) HIIT in women with overweight/obesity led to a significantly larger increase in absolute  $\dot{V}O_2\text{peak}$  compared to HIIT in normoxia. The characteristics of the HIIT programs (volume of HIIT, frequency of sessions, total duration) as well as the characteristics of the subjects (BMI, age, comorbidities) may explain larger effects in these studies compared to the present one. Indeed, Kong et al. (23) trained their young patients (less than 30 yrs.) with 60 repetitions of 8-s cycling at maximum effort interspersed with 12-s of active recovery, 4 days per week, for 5 weeks, while 1-min maximal exercise bouts were used in the present study. Camacho-Cardenosa et al. (25) observed in a population younger than the present one significant increases (and large effect sizes) in absolute  $\dot{V}O_2\text{peak}$  and relative  $\dot{V}O_2\text{peak}$  after 12 weeks-training (3 sessions/week) according to two modalities of hypoxic interval training : a sprint interval training and high volume HIIT. Surprisingly, when performed in normoxia these two programs did not improve  $\dot{V}O_2\text{peak}$  whereas the effects on cardiorespiratory fitness have been clearly shown both for high-volume HIIT (40) and for SIT (9). At last, the lack of a large difference in cardiorespiratory fitness improvement between H-HIIT and N-HIIT in the present study compared to previous studies (23, 25) may be due to the exercise intensity selected in both conditions. In the present study, we aimed to compare HIIT inducing similar cardiovascular stress and effort perception (i.e. heart rate and RPE, Figure 1) in normoxia and hypoxia. Since adding hypoxia to identical

absolute training workload would lead to greater physiological stress and likely higher RPE, this required to decrease the absolute exercise training workload in hypoxia while it was kept the same in other studies (23, 25). Hence, the improvements induced by H-HIIT were obtained with a 20% lower training workload compared to that imposed in N-HIIT.

As for maximal cardiorespiratory fitness, we did not observe different changes in submaximal exercise responses after H-HIIT and N-HIIT. The improvements in power output and cardiorespiratory responses observed at VT1 and VT2 (table 3) further illustrate the positive effects of both H-HIIT and N-HIIT on exercise cardiorespiratory responses and the efficiency of both training programs to improve important markers of fitness status. Our results differed from those of Camacho-Cardenosa et al. (25) showing a significant improvement of time to reach VT2 during incremental exercise in both high-volume HIIT and SIT when combined with hypoxia.

We observed a relatively large improvement in maximal and submaximal exercise responses (around 15% in average) in both groups, as already reported in similar populations with normal cardiorespiratory fitness (30). It could be speculated that the large fitness level improvement induced by HIIT in normoxia prevented further improvement when hypoxia was added during HIIT. This would contrast with other studies combining hypoxic stimulus with low-intensity training (22, 41-43). Hence, the  $\dot{V}O_{2peak}$  increases (H-HIIT  $+14.2 \pm 8.3\%$  versus N-HIIT  $+12.1 \pm 8.8\%$ ) observed in the present study may correspond to maximal improvement expected in maximal cardiorespiratory fitness following 3 weekly training sessions for 8 weeks. We observed however a  $\dot{V}O_{2peak}$  improvement following H-HIIT that was in average  $1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  greater (although not statistically significant) compared to that induced by N-HIIT (table 2). As indicated above, such an increase may be clinically relevant in terms of survival (39), and was obtained with a lower absolute training workload. The lack of statistically significant superiority of H-HIIT compared to N-HIIT might be due to a lack of statistical

power. In order to show a statistically significant greater increase in  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  following H-HIIT compared to N-HIIT with a statistical power of 90%, 60 subjects should have been included in each group.

Another difference to consider between our study and others (23, 25) is the control and the severity of hypoxemia during hypoxic exercise training. We individually targeted SpO<sub>2</sub> level of 80% (by continuously adapting FiO<sub>2</sub> close to 0.12) as recommended recently for hypoxic conditioning in patients with obesity (19). This is in contrast to Kong et al. (23) who fixed FiO<sub>2</sub> at 0.15 inducing SpO<sub>2</sub> values around 83-89%, and Camacho-Cardenosa et al. (25) who fixed FiO<sub>2</sub> at 0.17 inducing SpO<sub>2</sub> values around 89%. It should however be noticed that the relatively more severe hypoxic levels used during exercise training in the present study led to significantly decrease (by 20%) the absolute workload during H-HIIT compared to N-HIIT.

Despite no significant difference in heart rate and RPE values (figure 1), the lower absolute mechanical work during H-HIIT may have induced smaller physiological responses (e.g. muscular) finally leading to no significant difference in maximal exercise responses between H-HIIT and N-HIIT. Despite inducing no difference in cardiorespiratory fitness improvement, H-HIIT requiring lower training absolute mechanical work may be of interest for individuals with overweight/obesity who have frequent joint pain (44).

The increase in maximal cardiorespiratory fitness observed in the H-HIIT group was associated with a significant increase in maximal minute ventilation (table 2). It can be hypothesized that HIIT in hypoxia by inducing greater ventilatory response during training may specifically improve the ability of the respiratory system to reach high levels of minute ventilation. Although this did not translate in greater improvement in maximal normoxic cardiorespiratory fitness in the present study, it may be an interesting adaptation in other conditions (e.g. to improve maximal hypoxic cardiorespiratory fitness).

### **Effect of hypoxic exercise training on vascular function and metabolic status**

Intermittent hypoxia has been suggested as a treatment option for overweight and obesity (45). While the repetition of short-duration severe oxygen saturation-desaturation cycles is the main mechanism responsible for cardiovascular and metabolic sleep apnea-associated complications (46), longer moderate hypoxia-reoxygenation cycles has been proposed as an intervention able to improve the vascular function and the metabolic status (17). In a non-obese population, Haufe et al. (41) showed for instance larger improvements in triglycerides, HOMA index and fasting insulin when exercising 60 minutes for 4 weeks under hypoxia conditions ( $FiO_2 \sim 0.15$ ) compared to normoxia. In individuals with overweight or obesity however, performing constant-load exercise training in hypoxia did not induce greater improvement in glucose (24) and lipid profile compared to a similar exercise program in normoxia (23, 42, 47). The effects of exercise training performed in hypoxia *versus* normoxia on blood pressure in obese individuals are also contrasting, with previous studies reporting improved (48) or unchanged (24, 43) blood pressure after training in hypoxia.

In the present study, no significant change in vascular function or blood metabolic parameters was observed after training. The power outputs corresponding to the crossover point of substrate utilization and the maximal lipid oxidation rate as well as the maximal fat oxidation rate during the submaximal exercise test improved however significantly after both H-HIIT and N-HIIT, without significant difference between groups. While these results indicate that both H-HIIT and N-HIIT programs improved the ability to use lipids as an energy substrate during exercise, the lack of change in vascular function and blood metabolic parameters does not support our hypotheses. Of note, the index of reactive hyperemia measured by Endo-PAT, although considered as a useful marker of cardiovascular risk, is influenced by digital microvessel dilatation and non-endothelial factors (34). This might explain why this index did not improve following training in both groups, while a measure of macrovascular endothelial function such

as flow-mediated dilation of a conduit vessel might have shown different results. Another potential explanation is that the subjects included in the present study had no major vascular and metabolic abnormalities at baseline (table 1). Therefore, cardiovascular and metabolic benefits were probably more difficult to induce compared to patients with obesity with already established vascular and metabolic dysfunctions. Hence, future studies should define obesity phenotypes benefiting the most from hypoxic training strategies.

### **Effect of hypoxic exercise training on body composition**

Body fat distribution is recognized as an important predictor of the health risks of obesity (49). In addition, visceral fat is associated with an increased risk of all causes of mortality (50). Qin et al. (51) showed in mice submitted to a fatty-diet that intermittent hypoxia exposure (daily 4 × 30 min in hypobaric hypoxia equivalent to 3,000 m, 40 days) reduced body mass and increased leptin levels compared to normoxic exposure, suggesting that intermittent hypoxia could be an attractive option to reduce body mass and improve body composition in obesity.

Findings regarding changes in body composition following HIIT in hypoxia are limited.

Camacho-cardenosa et al. (24, 26) reported greater reductions in fat mass after hypoxic compared to normoxic HIIT, while Kong et al. (23) in overweight women showed that HIIT in hypoxia did not show any additive effect on whole body and regional body composition compared to normoxic HIIT. A recent meta-analysis did not demonstrate a significant advantage of training in hypoxia compared to normoxia for improving body composition in overweight or obese individuals (52). In the present study both H-HIIT and N-HIIT induced no significant change on body composition assessed by magnetic resonance imaging, including ectopic fat. Only total lean mass significantly increased in N-HIIT group, possibly due to the larger absolute power output during training as emphasized above (52). The lack of effect of both training programs on body weight and composition in the present study may be due to the

absence of diet control and further studies should combine hypoxic training and a diet intervention.

### **Limitations**

Since physical activity can influence physical fitness, we asked the subjects to maintain their habitual spontaneous physical activity levels during the exercise program. All the participants declared they did not modify their activity. However, since we did not objectively measure physical activity, we cannot be sure that our instructions were respected. The H-HIIT program of this study was based on the outcome of an incremental maximal exercise performed in normoxia. Since peak heart rate is known to decrease in acute hypoxia compared to normoxia in healthy subjects (53), we cannot exclude that the relative exercise (i.e. % of peak heart rate) was greater in H-HIIT compared to N-HIIT in the present study. However, despite this potential greater exercise stress, the effect of H-HIIT on maximal exercise performance was not significantly greater than that induced by N-HIIT.

Finally, we instructed the subjects to maintain the same calorie intake and diet during the exercise program but we did not control this aspect.

### **Perspectives and Significance**

The combination of hypoxia with HIIT provided benefits that were not significantly greater than those provided by N-HIIT. However, the combination of hypoxia with intense intermittent exercise allowed a decrease in absolute exercise workload, which might be helpful in the management of individuals with obesity with frequent joint pain. Further studies combining hypoxic exercise training and diet intervention are required to determine the optimal intervention modalities and underlying mechanisms to improve health status in individuals with obesity and cardiometabolic impairments.

In conclusion, the present study indicates that HIIT under normobaric hypoxia or normoxia in Individuals with overweight and obesity leads to large improvements in exercise capacities. These improvements in exercise responses were not associated with any change in vascular, metabolic, or body adiposity parameters.

**Conflicts of Interest.** The authors have no conflict of interest to disclose in relation to this work.

**Source of Funding.** This work was supported by the “Fonds de dotation AGIR pour les maladies chroniques” and by the French National Research Agency (ANR-12-TECS-0010) in the framework of the “Investissements d’avenir” program (ANR-15-IDEX-02).

## REFERENCES

1. World-Health-Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 894:i-xii, 1-253, 2000.
2. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 366(9492):1197-209, 2005.
3. Pi-Sunyer FX. Comorbidities of overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 31(11 Suppl):S602-8, 1999.
4. World-Health-Organization. Geneva (Switzerland); [cited 2018 February 16]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
5. Bluher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 15(5):288-98, 2019.
6. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 41(2):459-71, 2009.
7. Dumortier M, Brandou F, Perez-Martin A, Fedou C, Mercier J, Brun JF. Low intensity endurance exercise targeted for lipid oxidation improves body composition and insulin sensitivity in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 29(5):509-18, 2003.
8. Batacan RB, Jr., Duncan MJ, Dalbo VJ, Tucker PS, Fenning AS. Effects of high intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta analysis of intervention studies. *Br J Sports Med* 51(6):494-503, 2017.
9. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol* 590(5):1077-84, 2012.
10. MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *J Physiol* 595(9):2915-30, 2017.
11. Su L, Fu J, Sun S et al. Effects of HIIT and MICT on cardiovascular risk factors in adults with overweight and/or obesity: A meta-analysis. *PLoS One* 14(1):e0210644, 2019.
12. Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 45(5):679-92, 2015.
13. Martinez N, Kilpatrick MW, Salomon K, Jung ME, Little JP. Affective and Enjoyment Responses to High-Intensity Interval Training in Overweight-to-Obese and Insufficiently Active Adults. *J Sport Exerc Psychol* 37(2):138-49, 2015.
14. Kong Z, Fan X, Sun S, Song L, Shi Q, Nie J. Comparison of High-Intensity Interval Training and Moderate-to-Vigorous Continuous Training for Cardiometabolic Health and Exercise Enjoyment in Obese Young Women: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 11(7):e0158589, 2016.
15. Samuel JF, C. . Hypoxemia and Hypoxia. In: MKW Myers J.A., Saclarides T.J. editor. *Common Surgical Diseases*: Springer, New York, NY; 2008.
16. Kayser B, Verges S. Hypoxia, energy balance, and obesity: An update. *Obes Rev* 22 Suppl 2:e13192, 2021.
17. Verges S, Chacaroun S, Godin-Ribuot D, Baillieux S. Hypoxic Conditioning as a New Therapeutic Modality. *Front Pediatr* 3:58, 2015.
18. Park HY, Kim J, Park MY et al. Exposure and Exercise Training in Hypoxic Conditions as a New Obesity Therapeutic Modality: A Mini Review. *J Obes Metab Syndr* 27(2):93-101, 2018.

19. Hobbins L, Hunter S, Gaoua N, Girard O. Normobaric hypoxic conditioning to maximize weight loss and ameliorate cardio-metabolic health in obese populations: a systematic review. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 313(3):R251-R64, 2017.
20. Chacaroun S, Borowik A, Doutreleau S et al. Cardiovascular and metabolic responses to passive hypoxic conditioning in overweight and mildly obese individuals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 319(2):R211-R22, 2020.
21. Millet GP, Roels B, Schmitt L, Woorons X, Richalet JP. Combining hypoxic methods for peak performance. *Sports Med* 40(1):1-25, 2010.
22. Chacaroun S, Borowik A, Vega-Escamilla YGI et al. Hypoxic Exercise Training to Improve Exercise Capacity in Obese Individuals. *Med Sci Sports Exerc* 52(8):1641-9, 2020.
23. Kong Z, Shi Q, Nie J et al. High-Intensity Interval Training in Normobaric Hypoxia Improves Cardiorespiratory Fitness in Overweight Chinese Young Women. *Front Physiol* 8:175, 2017.
24. Camacho-Cardenosa A, Camacho-Cardenosa M, Brazo-Sayavera J, Burtscher M, Timon R, Olcina G. Effects of High-Intensity Interval Training Under Normobaric Hypoxia on Cardiometabolic Risk Markers in Overweight/Obese Women. *High Alt Med Biol* 19(4):356-66, 2018.
25. Camacho-Cardenosa A, Camacho-Cardenosa M, Brazo-Sayavera J, Timon R, Gonzalez-Custodio A, Olcina G. Repeated sprint in hypoxia as a time-metabolic efficient strategy to improve physical fitness of obese women. *Eur J Appl Physiol* 120(5):1051-61, 2020.
26. Camacho-Cardenosa A, Camacho-Cardenosa M, Burtscher M et al. High-Intensity Interval Training in Normobaric Hypoxia Leads to Greater Body Fat Loss in Overweight/Obese Women than High-Intensity Interval Training in Normoxia. *Front Physiol* 9:60, 2018.
27. Brocherie F, Millet GP. Hypoxic exercise as an effective nonpharmacological therapeutic intervention. *Exp Mol Med* 52(3):529-30, 2020.
28. Chacaroun S, Vega-Escamilla YGI, Flore P, Doutreleau S, Verges S. Physiological responses to hypoxic constant-load and high-intensity interval exercise sessions in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol* 119(1):123-34, 2019.
29. Little JP, Gillen JB, Percival ME et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol (1985)* 111(6):1554-60, 2011.
30. Mendelson M, Chacaroun S, Baillieul S et al. Effects of high intensity interval training on sustained reduction in cardiometabolic risk associated with overweight/obesity. A randomized trial. *J Exerc Sci Fit* 20(2):172-81, 2022.
31. Wasserman K, Hansen, J.E., Sue, D.Y., Casaburi, R, Whipp, B.J. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*, 1999.
32. Brun JF, Jean E, Ghanassia E, Flavier S, Mercier J. Metabolic training: new paradigms of exercise training for metabolic diseases with exercise calorimetry targeting individuals. *Ann Readapt Med Phys* 50(6):528-34, 0-7, 2007.
33. Asmar R, Benetos A, Topouchian J et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 26(3):485-90, 1995.
34. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation* 126(6):753-67, 2012.
35. Mendelson M, Michallet AS, Monneret D et al. Impact of exercise training without caloric restriction on inflammation, insulin resistance and visceral fat mass in obese adolescents. *Pediatr Obes* 10(4):311-9, 2015.

36. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 34(4):729-49, 2011.
37. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 100(2):126-31, 1985.
38. Myers J, McAuley P, Lavie CJ, Despres JP, Arena R, Kokkinos P. Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status. *Prog Cardiovasc Dis* 57(4):306-14, 2015.
39. Swank AM, Horton J, Fleg JL et al. Modest increase in peak VO<sub>2</sub> is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. *Circ Heart Fail* 5(5):579-85, 2012.
40. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation* 118(4):346-54, 2008.
41. Haufe S, Wiesner S, Engeli S, Luft FC, Jordan J. Influences of normobaric hypoxia training on metabolic risk markers in human subjects. *Med Sci Sports Exerc* 40(11):1939-44, 2008.
42. Wiesner S, Haufe S, Engeli S et al. Influences of normobaric hypoxia training on physical fitness and metabolic risk markers in overweight to obese subjects. *Obesity (Silver Spring, Md)* 18(1):116-20, 2009.
43. Gatterer H, Haacke S, Burtscher M et al. Normobaric Intermittent Hypoxia over 8 Months Does Not Reduce Body Weight and Metabolic Risk Factors--a Randomized, Single Blind, Placebo-Controlled Study in Normobaric Hypoxia and Normobaric Sham Hypoxia. *Obes Facts* 8(3):200-9, 2015.
44. Girard O, Malatesta D, Millet GP. Walking in Hypoxia: An Efficient Treatment to Lessen Mechanical Constraints and Improve Health in Obese Individuals? *Front Physiol* 8:73, 2017.
45. Heinonen IH, Boushel R, Kalliokoski KK. The Circulatory and Metabolic Responses to Hypoxia in Humans - With Special Reference to Adipose Tissue Physiology and Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 7:116, 2016.
46. Arnaud C, Bochaton T, Pepin JL, Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Arch Cardiovasc Dis* 113(5):350-8, 2020.
47. Netzer NC, Chytra R, Kupper T. Low intense physical exercise in normobaric hypoxia leads to more weight loss in obese people than low intense physical exercise in normobaric sham hypoxia. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 12(2):129-34, 2008.
48. Park HY, Lim, K. The effects of aerobic exercise at hypoxic condition during 6 weeks on body composition, blood pressure, arterial stiffness, and blood lipid level in obese women. *Int J Sports Sci Med* 1:1-5, 2017.
49. Bankoff A, Zago, L.C. Studies of anthropometric indicators and their relationship with metabolic variables. *J Prev Med* 4:64-8, 2014.
50. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation* 117(13):1658-67, 2008.
51. Qin L, Xiang Y, Song Z, Jing R, Hu C, Howard ST. Erythropoietin as a possible mechanism for the effects of intermittent hypoxia on bodyweight, serum glucose and leptin in mice. *Regulatory peptides* 165(2-3):168-73, 2010.

52. Ramos-Campo DJ, Girard O, Perez A, Rubio-Arias JA. Additive stress of normobaric hypoxic conditioning to improve body mass loss and cardiometabolic markers in individuals with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. *Physiol Behav* 207:28-40, 2019.
53. Mourot L. Limitation of Maximal Heart Rate in Hypoxia: Mechanisms and Clinical Importance. *Front Physiol* 9:972, 2018.

**Table 1.** Anthropometric and biological characteristics in each group before and after training.

	H-HIIT		N-HIIT	
	Before	After	Before	After
Gender (M/F)	10/6		13/2	
Age	51.0 ± 8.3		52.0 ± 7.5	
Weight (kg)	95.4 ± 19.4	94.8 ± 19.7	99.9 ± 15.5	99.9 ± 14.8
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	31.5 ± 4.0	31.1 ± 4.1	32.4 ± 4.8	32.4 ± 4.6
Waist circumference (cm)	104.6 ± 10.7	103.2 ± 10.8	113.2 ± 10.7	111.8 ± 9.4
Hip circumference (cm)	103.8 ± 9.2	102.4 ± 8.2	108.4 ± 10.1	107.7 ± 8.8
Total fat mass (kg)	35.5 ± 9.4	35.2 ± 9.9	34.7 ± 11.6	33.8 ± 11.7
Total lean mass (kg)	60.2 ± 15	59.7 ± 15.4	65.2 ± 9.1	66.2 ± 9.4 <sup>#</sup>
Hepatic fat mass (%)	8.7 ± 5.1	8.6 ± 5.6	18.5 ± 9.4	16.5 ± 8.3
Abdominal fat mass (kg)	10.4 ± 2.9	10.3 ± 3.0	13.7 ± 4.4	13.4 ± 4.1
Visceral fat mass (kg)	4.5 ± 1.8	4.4 ± 1.9	7.2 ± 2.7	6.9 ± 2.5
Lower limb lean mass (kg)	15.4 ± 4.0	15.8 ± 4.0	16.0 ± 2.5	16.4 ± 2.9
SBP (mmHg)	128.4 ± 12.7	125.5 ± 12.5	134.3 ± 13.7	132.3 ± 12.3
DBP (mmHg)	87.2 ± 9.8	83.2 ± 10.4	86.0 ± 11.2	84.3 ± 7.5
PWV (m.s <sup>-1</sup> )	8.1 ± 1.8	7.9 ± 1.5	8.7 ± 1.6	8.1 ± 1.1
Reactive hyperemia index	2.1 ± 0.8	2.3 ± 0.8	2.1 ± 0.5	1.9 ± 0.3
Cholesterol (g.l <sup>-1</sup> )	2.0 ± 0.4	2.0 ± 0.4	2.0 ± 0.4	2.0 ± 0.3
Triglyceride (g.l <sup>-1</sup> )	1.6 ± 1.0	2.1 ± 1.9	1.5 ± 0.7	1.9 ± 1.7
HDL (g.l <sup>-1</sup> )	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1
LDL (g.l <sup>-1</sup> )	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3
Fasting blood glucose (mmol.l <sup>-1</sup> )	5.8 ± 0.9	5.6 ± 0.9	5.8 ± 0.8	6.5 ± 1.9
Insulin (μU.l <sup>-1</sup> )	11.6 ± 9.6	12.5 ± 8.7	10.5 ± 4.9	11.1 ± 3.8
HOMA2-IR	1.5 ± 1.2	1.7 ± 1.1	1.4 ± 0.6	1.5 ± 0.5
hsCRP (mg.l <sup>-1</sup> )	3.1 ± 4	2.3 ± 1.5	2.2 ± 2	1.9 ± 1.7

Data are mean ± SD. H-HIIT, hypoxic high-intensity interval training group; N-HIIT, normoxic high-intensity interval training group; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PWV, pulse wave velocity; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; HOMA2-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; hsCRP, high-sensitive C-reactive protein. # ANOVA group x time interaction, significantly different from before (p < 0.05).

**Table 2.** Cardiorespiratory and metabolic responses at maximal exercise during the incremental cycling test in each group before and after training.

	H-HIIT		N-HIIT	
	Before	After	Before	After
$\dot{V}O_2$ (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	27.4 ± 6.2	31.1 ± 6.4*	25.6 ± 5.8	28.3 ± 5.5*
$\dot{V}O_2$ (% predicted)	116.6 ± 10.4	131.4 ± 13.2*	108.2 ± 10.4	119.9 ± 8.6*
$\dot{V}CO_2$ (L.min <sup>-1</sup> )	2.6 ± 0.7	2.8 ± 0.8*	2.8 ± 0.4	3.1 ± 0.4*
$\dot{V}E$ (L.min <sup>-1</sup> )	102.6 ± 28.7	118.8 ± 34.5 <sup>#</sup>	106.7 ± 21.9	111.0 ± 19.1
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$	39.7 ± 4.6	40.5 ± 4.9	43.1 ± 7.5	40.1 ± 4.5
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	39.3 ± 4.9	41.4 ± 5.2	37.0 ± 3.8	35.7 ± 3.2
RER	1.01 ± 0.03	1.00 ± 0.03	1.05 ± 0.07	1.04 ± 0.04
[La] (mmol.l <sup>-1</sup> )	8.7 ± 1.9	9.5 ± 2.1	8.7 ± 2.2	9.2 ± 1.3
SBP (mmHg)	206.2 ± 18.3	201.2 ± 33.3	230.6 ± 24.2	230.0 ± 25.2
DBP (mmHg)	93.4 ± 15.4	95.0 ± 11.9	96.3 ± 9.9	92.1 ± 11.0
Leg fatigue	8.6 ± 1.9	8.5 ± 1.6	6.6 ± 2.4	6.8 ± 2.8
Dyspnea	8.2 ± 1.9	8.4 ± 2.1	6.8 ± 2.4	7.4 ± 1.8

Data are mean ± SD. H-HIIT, hypoxic high-intensity interval training group; N-HIIT, normoxic high-intensity interval training group;  $\dot{V}O_2$ , oxygen consumption;  $\dot{V}CO_2$ , carbon dioxide consumption; RER, respiratory exchange ratio; [La], blood lactate concentration; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure. \* ANOVA main effect of time, significantly different from before in both groups ( $p < 0.05$ ). <sup>#</sup> ANOVA group × time interaction, significantly different from before ( $p < 0.05$ ).

**Table 3.** Cardiorespiratory and metabolic responses at the ventilatory thresholds during the incremental cycling test in each group before and after training.

	H-HIIT		N-HIIT	
	Before	After	Before	After
<b>VT1</b>				
<b>P (w)</b>	104.0 ± 34.1	120.3 ± 30.4*	112.0 ± 25.6	131.0 ± 30.0*
<b><math>\dot{V}O_2</math> (L.min<sup>-1</sup>)</b>	1.6 ± 0.4	1.8 ± 0.4*	1.6 ± 0.3	1.8 ± 0.4*
<b>RER</b>	0.92 ± 0.03	0.90 ± 0.04	0.92 ± 0.05	0.93 ± 0.04
<b><math>\dot{V}E</math> (L.min<sup>-1</sup>)</b>	49.2 ± 11.6	55.9 ± 13.6*	49.5 ± 10.1	56.7 ± 12.5*
<b><math>\dot{V}E/\dot{V}O_2</math></b>	30.0 ± 3.1	30.2 ± 3.1	30.9 ± 6.9	30.6 ± 3.1
<b><math>\dot{V}E/\dot{V}CO_2</math></b>	32.5 ± 3.6	33.6 ± 3.1	31.0 ± 2.6	32.0 ± 5.4
<b>HR (bpm)</b>	134.8 ± 12.9	132.2 ± 13.6	122.4 ± 14.0	125.4 ± 8.6
<b>SBP (mmHg)</b>	180.1 ± 24.7	173.7 ± 25.7	197.6 ± 23.3	196.7 ± 23.1
<b>DBP (mmHg)</b>	92.8 ± 11.5	87.2 ± 13.5	93.0 ± 9.9	85.0 ± 11.0
<b>Leg fatigue</b>	2.8 ± 2.4	3.0 ± 1.8	2.5 ± 2.2	2.4 ± 1.7
<b>Dyspnea</b>	2.2 ± 2.4	2.7 ± 1.7	1.9 ± 1.4	2.2 ± 1.7
<b>VT2</b>				
<b>P (w)</b>	132.1 ± 38.5	147.8 ± 37.0*	140.6 ± 22.1	163.0 ± 30.4*
<b><math>\dot{V}O_2</math> (L.min<sup>-1</sup>)</b>	2.0 ± 0.5	2.2 ± 0.4*	2.0 ± 0.3	2.2 ± 0.3*
<b>RER</b>	0.96 ± 0.03	0.95 ± 0.05	0.98 ± 0.06	0.98 ± 0.05
<b><math>\dot{V}E</math> (L.min<sup>-1</sup>)</b>	65.6 ± 17.5	73.6 ± 17.6*	67.8 ± 10.7	74.5 ± 11.7*
<b><math>\dot{V}E/\dot{V}O_2</math> (L.min<sup>-1</sup>)</b>	32.5 ± 3.4	33.2 ± 3.6	34.2 ± 6.1	33.3 ± 3.6
<b><math>\dot{V}E/\dot{V}CO_2</math> (L.min<sup>-1</sup>)</b>	33.9 ± 3.8	34.8 ± 3.2	32.0 ± 2.7	31.6 ± 2.5
<b>HR (bpm)</b>	150.1 ± 12.9	147.0 ± 15.4	140.8 ± 15.0	140.8 ± 10.9
<b>SBP (mmHg)</b>	191.9 ± 25.2	181.9 ± 29.1	216.3 ± 24.5	215.0 ± 32.5
<b>DBP (mmHg)</b>	91.7 ± 13.0	90.6 ± 10.3	94.0 ± 9.8	91.3 ± 10.6
<b>Leg fatigue</b>	5.0 ± 2.1	4.9 ± 1.9	4.2 ± 2.5	4.1 ± 2.3
<b>Dyspnea</b>	4.2 ± 2.3	4.1 ± 2.1	3.6 ± 2.2	4.2 ± 2.0

Data are mean ± SD. H-HIIT, hypoxic high-intensity interval training group; N-HIIT, normoxic high-intensity interval training group; SV1, first ventilatory threshold; SV2, second ventilatory thresholds;  $\dot{V}O_2$ , oxygen consumption; P, power output; HR, heart rate; RER, respiratory exchange ratio;  $\dot{V}E$ , minute ventilation; [La], blood lactate concentration; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure. \* ANOVA main effect of time, significantly different from before in both groups ( $p < 0.05$ ).

## FIGURE LEGENDS

**Figure 1.** Mean heart rate (HR) expressed as a percentage of peak HR (panel A) and rate of perceived exertion (RPE) (panel B) during exercise training over the training period in each group. H-HIIT (n=16, 10 males and 6 females), hypoxic high-intensity interval training group; N-HIIT (n=15, 13 males and 2 females), normoxic high-intensity interval training group. No group main effect or group  $\times$  training interaction were observed ( $p > 0.05$ ).

**Figure 2.** Power output (panel A), oxygen consumption (panel B), heart rate (panel C) and minute ventilation (panel D) at maximal exercise during the incremental cycling test in each group before and after training. H-HIIT (n=16, 10 males and 6 females), hypoxic high intensity interval training group; N-HIIT (n=15, 13 males and 2 females), normoxic high intensity interval training group. \* ANOVA main effect of time, significantly different from before in both groups ( $p < 0.05$ ); # ANOVA group  $\times$  time interaction, significantly different from before ( $p < 0.05$ ).

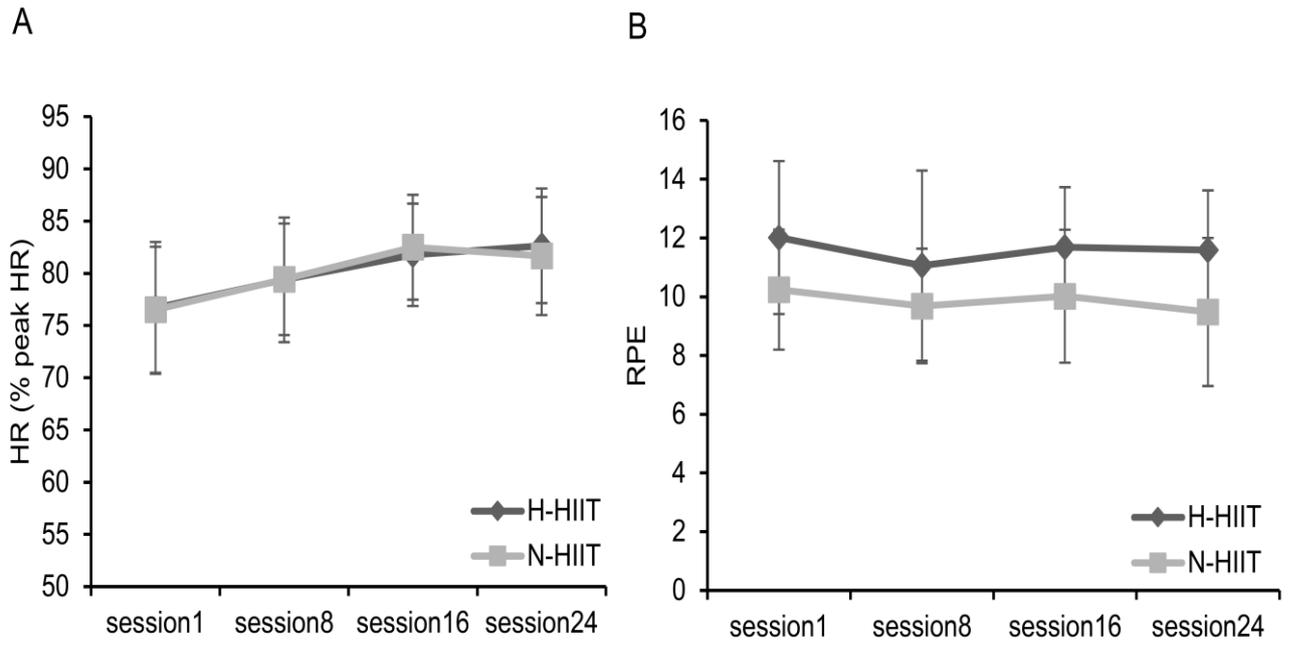


Figure 1.

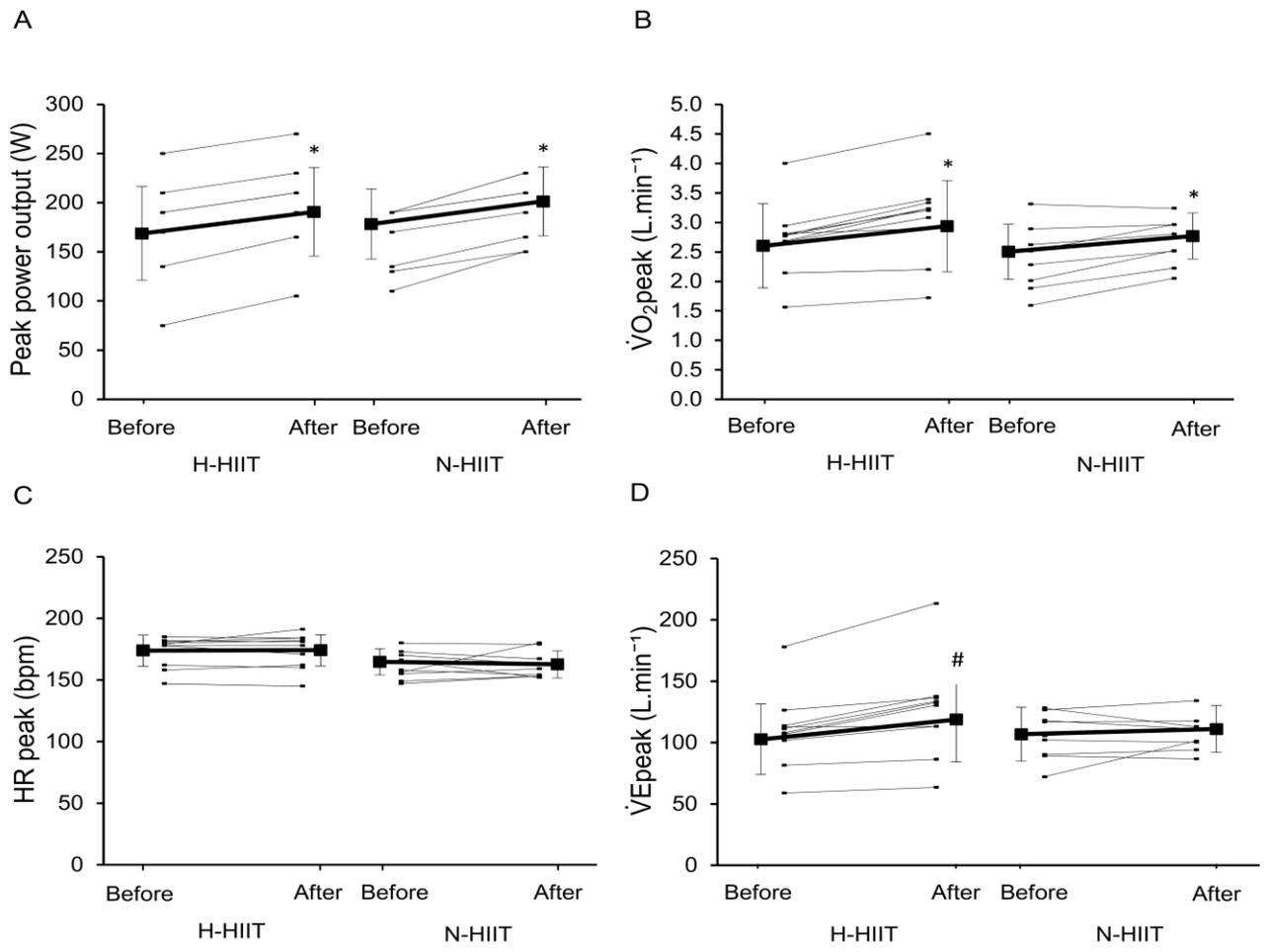


Figure 2.

**Etude n°4-**

**Résultats préliminaires, étude en cours**

**Effet du conditionnement hypoxique associé à l'entraînement à l'effort chez l'insuffisant cardiaque : essai contrôlé randomisé en simple aveugle**

*Hypoxic conditioning and heart failure*

## Résumé

**Introduction.** L'exposition à l'hypoxie active ou passive a été proposée par la communauté sportive pour améliorer la performance à l'exercice aérobie mais également comme stratégie préventive ou thérapeutique dans différents contextes pathologiques. L'hypoxie intermittente (IH) pourrait constituer une méthode thérapeutique innovante pour améliorer la santé cardiovasculaire des patients atteints d'IC. Cependant, ce type de prise en charge n'a jamais été évalué chez ce type de patients. **Méthode.** Dans une étude contrôlée en simple aveugle, neuf patients ( $61 \pm 7$  ans) ont été randomisés dans les groupes conditionnement hypoxique pendant l'exercice (CHE,  $n = 3$ ), conditionnement hypoxique au repos (CHR,  $n = 3$ ) et normoxie (CN,  $n = 3$ ). Tous les participants effectuent vingt-quatre séances d'entraînement sur 8 semaines consécutives, avec une dose hebdomadaire de 3 séances. Pendant les temps de conditionnement hypoxique (au repos pour CHR ou pendant l'exercice pour CHE), les sujets inhalent un mélange gazeux hypoxique (réduction de la  $FiO_2$ ) pour amener la  $SpO_2$  à 85-90% pendant les 4 premières semaines, puis à 80-85% au cours des 4 dernières semaines de l'intervention. La réactivité vasculaire systémique, la capacité d'exercice, les échantillons de sang et la PA pendant 24 heures ont été évalués avant (T0) et après deux mois d'entraînement (T2). **Résultats & Conclusion.** En raison de la petite taille de l'échantillon des participants à ce stade des inclusions (octobre 2022), nous n'avons pas été en mesure de démontrer les effets réels de notre intervention dans l'étude. Les résultats obtenus à ce stade indiquent cependant un bon niveau de tolérance de ce type d'intervention chez le patient atteint d'IC.

## **Abstract**

**Introduction.** Exposure to either active or passive hypoxia has been proposed by the sports community to improve aerobic exercise performance but also as a preventive or therapeutic strategy in various pathological conditions. Intermittent hypoxia (IH) could represent an innovative therapeutic method to improve the cardiovascular health in patients with heart failure. However, this therapeutic modality has never been evaluated in this type of patients.

**Methods.** In a controlled, single blind study, nine patients ( $61 \pm 7$  yrs.) were randomized into hypoxic conditioning during exercise (HCE, n=3), hypoxic conditioning at rest (HCR, n=3) and normoxia (NC, n=3) groups. All participants performed twenty-four training sessions over 8 consecutive weeks, with a weekly dose of 3 sessions. During the hypoxic conditioning periods (at rest for HCR or during exercise for HCE), subjects inhaled a hypoxic mixture (with reduced  $FiO_2$ ) bringing  $SpO_2$  down to 85-90% during the first 4 weeks and then to 80-85% during the last 4 weeks of the intervention. Systemic vascular reactivity, exercise capacity, blood samples and arterial blood pressure for 24 hours were assessed before (T0) and after two months of training (T2). **Results & Conclusion.** Due to the small sample size of the participants included at this stage of the study (October 2022), we were not able to demonstrate the real effects of our study intervention. However, the results obtained at this stage of the study support the good tolerance of this type of interventions in patients with heart failure.

## INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie fréquente et grave, avec des retentissements fonctionnels et psychologiques importants, altérant la performance à l'exercice et la qualité de vie. L'incapacité du cœur à mobiliser des quantités suffisantes de sang pour les besoins des tissus, en termes plus scientifiques, le dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche, est une caractéristique centrale de l'IC (1). L'IC est un syndrome complexe qui résulte de conditions multiples (2) menant à la morbidité et à la mortalité (3). En ce qui concerne les symptômes, l'IC peut causer de la dyspnée, de la fatigue, ainsi qu'un œdème périphérique et/ou pulmonaire (4). Malgré un traitement médical optimal, le pronostic reste sombre et environ la moitié des patients atteints d'IC évaluent leur qualité de vie comme « mauvaise » ou « très mauvaise » (5).

Par conséquent, les recherches visant à améliorer la qualité de vie de ces patients restent essentielles. Au cours des trois dernières décennies, un nombre important d'études et de revues (2, 3, 6) ont été menées sur la réadaptation cardiaque et l'entraînement physique. Ce type d'intervention semble particulièrement pertinent puisque l'intolérance à l'exercice, qui est un déterminant important du pronostic et de la réduction de la qualité de vie, est une caractéristique centrale de l'IC (7). L'entraînement à l'effort a des avantages clairs pour la prise en charge des insuffisants cardiaques, il est devenu une recommandation de classe 1 dans les lignes directrices sur l'IC (8) et il a été démontré qu'il était sûr et bien toléré pour ces patients (9) et réduit le risque d'hospitalisation par poussée d'IC. Les études montrent des effets bénéfiques de l'entraînement à l'effort avec une réduction de la mortalité et des symptômes, un contrôle des facteurs de risque, une amélioration de la qualité de vie et des capacités cardio-respiratoires des sujets en améliorant la fonction endothéliale, le métabolisme et la perfusion musculaire (10). La performance cardio-respiratoire, jugée par la mesure de la consommation maximale d'O<sub>2</sub> (VO<sub>2max</sub>), est un marqueur puissant à la fois des capacités fonctionnelles mais aussi un élément

pronostique dans toutes les pathologies chroniques (11). Son amélioration est donc un objectif majeur dans la prise en charge des pathologies cardiovasculaires (11).

L'exposition à l'hypoxie normobare ou hypobare pendant l'entraînement à l'effort a été proposée par la communauté sportive pour améliorer la performance à l'exercice aérobie (12). Certaines études fournissent des preuves de plusieurs avantages de l'HI non seulement chez les athlètes, mais aussi chez les personnes souffrant de maladies cardiovasculaires ainsi que d'autres affections telles que les maladies neurologiques, respiratoires ou métaboliques (13). L'un des avantages les plus importants de l'HI est son effet cardioprotecteur, ainsi que l'amélioration de la consommation maximale d'O<sub>2</sub> et de la tolérance à l'exercice (14). Dans des modèles d'IC chez l'animal, les études montrent des effets également positifs du CH avec une amélioration de la fonction myocardique (FE) après 4 semaines d'exposition à une HI au repos (15), un remodelage du ventricule gauche moins important après 3 semaines d'exposition à une hypoxie (FiO<sub>2</sub> = 12%) continue (16) et l'entraînement à l'effort en hypoxie améliore à la fois le remodelage ventriculaire gauche et la fonction myocardique après un IM (17). Notre équipe a aussi démontré chez l'animal qu'une exposition intermittente à l'hypoxie entraînait une amélioration de la tolérance à l'ischémie myocardique et réduisait la taille de l'IM (18), soulignant ainsi les effets dichotomiques de l'HI, délétères du point de vue cardiovasculaire lorsque les niveaux d'hypoxie sont sévères, et protecteurs lorsque l'hypoxie est plus modérée.

Ces données dans différents modèles animaux ainsi que chez le sujet sain et dans certaines pathologies suggèrent que le CH puisse être une intervention thérapeutique innovante et prometteuse dans le domaine de l'IC. Si le CH représente une modalité thérapeutique originale qui n'a jamais été utilisée chez l'insuffisant cardiaque, l'adaptation à l'exercice aigu maximal en hypoxie (altitude réelle de 3454 m) apparaît bien tolérée chez l'insuffisant cardiaque avec dysfonction systolique et stable sous traitement (19). De plus les études pilotes publiées dans d'autres pathologies chroniques ainsi que les protocoles réalisés au sein de notre équipe chez le

patient obèse à risque cardiovasculaire soulignent la bonne tolérance et l'intérêt clinique significatif de ce type d'intervention (20).

Le but de cette étude est d'objectiver le potentiel thérapeutique d'une telle prise en charge innovante en étudiant les effets d'une exposition hypoxique au repos ou à l'effort, sur les performances à l'effort et la qualité de vie, dans une population d'insuffisant cardiaque stable par rapport à la prise en charge standard (en normoxie). Plus précisément, nous émettons l'hypothèse que l'exposition hypoxique potentialise les effets de l'entraînement physique chez les patients atteints d'IC.

## **MATÉRIELS ET MÉTHODES**

### **Participants**

Sept hommes et 2 femmes, d'âge compris entre 20 et 70 ans ( $61 \pm 7$  ans) ont été inclus dans cette étude en date d'octobre 2022. L'effectif total attendu et en cours d'inclusion est de 63 patients. Les patients présentant un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche ( $FE \leq 40\%$ ) de stades I à II (aucune et légère limitation de l'AP) de la NYHA (New York Heart Association) ont été inclus dans cette étude après une évaluation médicale composée d'un examen clinique et d'un électrocardiogramme de repos (ECG) à 12 dérivations. Les principaux critères d'inclusion sont les suivants: âge entre 20 et 70 ans, traitement stable pendant au moins 3 mois, pas de cardiopathie ischémique avec signes ischémiques progressifs sur l'ECG de stress, pas de dysfonctionnement systolique droit, pas de troubles du rythme incontrôlés et pas de pathologies respiratoires (y compris apnée du sommeil non traitées) ou orthopédiques qui empêchent la réalisation d'un entraînement à l'effort. Tous les participants vivent au niveau de la mer ( $<300\text{m}$ ) et n'auront pas été exposés à une altitude  $> 1000$  m au cours des trois derniers

mois. Ils n'auront pas non plus de séjour prévu en altitude pendant la durée de l'étude et aucun antécédent de pathologies liées à la haute altitude.

Après inclusion formelle, ils sont randomisés en trois groupes: CH au repos (CHR), CH pendant l'exercice (CHE) et contrôle normoxique (CN). L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local (CPP Sud-Est V) et est réalisée conformément à la Déclaration d'Helsinki. Les participants sont pleinement informés des procédures et des risques associés à cette étude et donnent leur consentement écrit avant toutes les évaluations. Les participants sont tenus de ne pas apporter de changement significatif à leur mode de vie au cours de l'étude.

### **Protocole expérimental**

Dans cette étude randomisée, contrôlée, en simple aveugle réalisée à Grenoble (altitude : 200m), tous les participants ont réalisé une série de tests préliminaires (visite PRE V1), comprenant une évaluation de la réactivité vasculaire systémique, une analyse biologique, un questionnaire de qualité de vie du Minnesota, un échodoppler cardiaque au repos, un test d'effort maximal sur ergocycle, une mesure de l'oxygénation musculaire (NIRS) au niveau du quadriceps et une mesure ambulatoire de la PA sur 24 h (MAPA). Les participants effectuent un test sur cycloergomètre incrémental maximal en normoxie afin de déterminer la puissance maximale aérobie et la  $FC_{max}$ . Par la suite ils sont répartis à travers une randomisation électronique (les paramètres suivants sont pris en compte : genre, âge, BMI et  $VO_2$ ), soit dans le groupe CH à l'exercice (CHE), soit dans le groupe CH au repos (CHR), soit dans le groupe contrôle normoxique (CN). Les participants sont en aveugle de cette répartition. Après cela, tous les participants effectuent 24 séances d'entraînement sur 8 semaines, à raison de 3 séances par semaine. Après la période d'entraînement les participants ont à nouveau effectué les mêmes tests que ceux initialement effectués (visite POST V2).

### **Modalités du réentraînement à l'effort sur bicyclette (hypoxie ou placebo)**

Les participants s'entraînent pendant 8 semaines, à raison de 3 séances par semaine. Ils s'entraînent en inhalant un mélange gazeux, via un masque nasobuccal, délivré par un mélangeur de gaz comprenant un système de contrôle automatique de la  $FiO_2$  à partir de la mesure continue de la saturation artérielle en  $O_2$  ( $SpO_2$ ). Cet appareil (Altitrainer®, SMTEC S.A., Nyon, Swiss) permet de s'assurer de la stabilité de la  $SpO_2$  chez un même sujet selon le niveau de ventilation et d'avoir un même niveau de saturation chez tous les sujets. La  $SpO_2$  cible est progressivement amenée de 85-90% lors des 4 premières semaines à 80 à 85% lors des 4 dernières semaines d'intervention. Les participants effectuant un entraînement à l'effort en normoxie (CHR et CN) inhalent un mélange gazeux à travers un appareil placebo, avec une  $FiO_2$  de 21%.

Au cours de toutes les séances d'entraînement, les sujets sont installés sur un ergomètre électrique (Corival, Lode B.V., Groningen, Pays-Bas) avec la  $SpO_2$  et la fréquence cardiaque (FC) enregistrées en continu. Le niveau de la fatigue est évalué sur une échelle analogue visuelle (échelle visuelle analogue) de 0 à 10) régulièrement pendant l'exercice. Les séances d'entraînement sont effectuées à charge constante et durent 45 minutes, dont 5 minutes d'échauffement et 5 minutes de récupération. Pour chaque groupe, la charge de travail pour l'échauffement et la récupération correspond à 40% de la puissance maximale initialement mesurée en normoxie. La charge de travail est portée à 50% pour les 35 minutes d'exercice et est continuellement ajustée au cours des séances pour obtenir une FC comprise entre 70 et 80% de la  $FC_{max}$  mesurée lors du test d'effort initial en normoxie. Afin de prendre en compte la diminution des performances en hypoxie, 50% de 85% de la puissance maximale en normoxie est calculée et utilisée comme charge de travail pour les premières séances du groupe CHE (en hypoxie).

L'entraînement à l'effort est supervisé et tous les patients (quel que soit le groupe) sont suivis par ECG pendant toutes les séances.

### **Modalités du conditionnement hypoxique (ou placebo) au repos**

Tous les participants bénéficient au moins 15 minutes après leur séance d'entraînement à l'effort, 3 fois par semaine, d'une séance d'1 heure au repos consistant en l'inhalation d'un mélange gazeux hypoxique ou normoxique (CHE ou CN) à l'aide du mélangeur de gaz décrit ci-dessus. Le participant confortablement installé dans un fauteuil au calme, en position semi-allongée, inhale le mélange gazeux délivré par l'appareil au travers d'un masque nasobucal. La saturation cible est amenée à 85-90% lors des 4 premières semaines puis à 80 à 85% lors des 4 dernières semaines. Lors des séances placebo (CHE et CN), le participant inhale pendant une heure un mélange gazeux avec une  $FiO_2 = 21\%$ . Toutes les séances d'exposition hypoxique (ou normoxique) au repos se font sous supervision médicale.

Ainsi chaque participant réalise 3 fois par semaine 1 séance de réentraînement à l'effort et 1 séance de CH au repos, chaque séance étant en normoxie ou en hypoxie selon le groupe d'appartenance du participant (voir schéma ci-dessous). Les participants ne sont pas informés du type de mélange gazeux qu'ils inhalent (hypoxique ou normoxique-placebo).

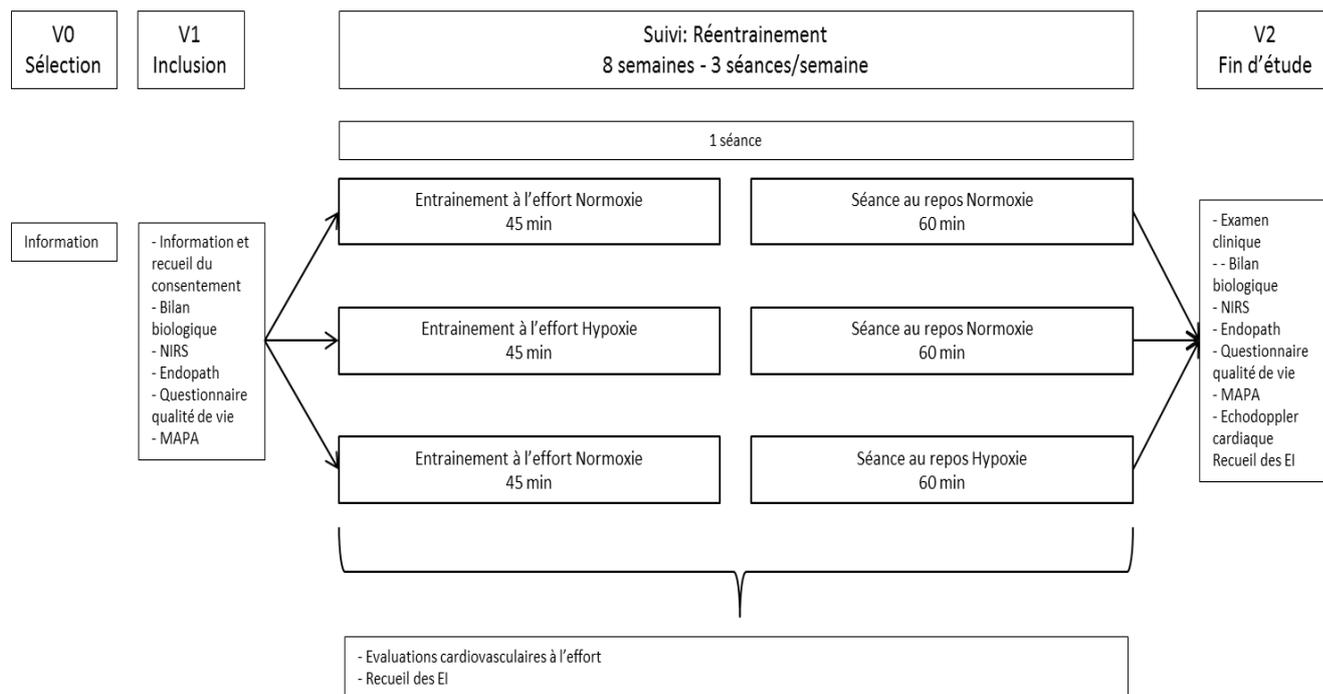


Schéma 1. Déroulement des visites et des séances d'entraînement

## Mesures avant et après l'entraînement

**Test d'effort maximal.** Après des mesures standard de la taille, de la masse corporelle et un électrocardiogramme de repos, un exercice progressif maximal est effectué jusqu'à épuisement volontaire sur le même cycloergomètre que ci-dessus. En commençant par 2 min de repos, suivi de 3 min à 30 W, la puissance est augmentée de 10 W par minute jusqu'à épuisement. Les sujets pédalaient entre 70 et 80 tr/min. L'épreuve est terminée par l'épuisement volontaire du sujet ou son incapacité à maintenir la fréquence de pédalage. L'activité cardiaque (ECG à 10 canaux, NORAV Medical GmbH, Wiesbaden Allemagne) et les échanges gazeux (MetaMax 3B, Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Allemagne) sont surveillés en permanence tout au long du test. La consommation maximale d'O<sub>2</sub> ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) est définie comme le  $\dot{V}O_{2}$  le plus élevé maintenu pendant au moins 30 s pendant l'épreuve. La PA, la fatigue des jambes et la dyspnée (à l'aide d'une échelle visuelle analogique standard) sont enregistrées toutes les 2 minutes jusqu'à la fin de l'exercice. Un échantillon de sang capillaire est prélevé après 2 minutes de récupération du

bout des doigts pour déterminer la concentration de lactate dans le sang (Lactate Plus®, Nova Biomedical Corporation, Waltham, MA, États-Unis). En outre, une mesure de l'oxygénation musculaire (changements de concentration d'oxy- [HbO<sub>2</sub>], désoxy- [HHb] hémoglobine et hémoglobine totale [HbTot]) est effectuée par spectroscopie infra rouge (NIRS) sur le muscle vastus lateralis du quadriceps (pendant l'effort).

***Evaluation de la réactivité vasculaire systémique.*** Afin d'évaluer la fonction endothéliale des participants, la réactivité vasculaire systémique est mesurée à l'aide d'une échographie Doppler (Terason 3200t ; Teratech Corporation, Burlington, VE, USA) connecté à un logiciel de suivi automatique des parois vasculaires (Bloodflow Analysis ; National instruments, Austin, TX, USA). Le pourcentage de dilatation de l'artère brachiale est calculé en réponse à une hyperémie réactionnelle post-occlusive. Après positionnement du participant, du brassard de compression et de la sonde ultrason haute résolution, le protocole implique une échographie de base de 1 minute de l'artère brachiale pour une mesure de référence, après quoi le brassard est gonflé à 250 mmHg pendant 5 minutes. Lorsque le brassard est relâché, une augmentation soudaine du flux sanguin à travers l'artère brachiale remplit les vaisseaux de résistance dilatés, exerce un stress de cisaillement sur les cellules endothéliales. La vasodilatation médiée par l'hyperémie réactionnelle post-occlusive est mesurée en continu durant les 5 minutes suivant la décompression rapide du brassard. Les analyses des fichiers vidéo sont réalisées par la même personne afin de limiter les variations d'interprétation.

***Echodoppler cardiaque au repos et analyses biologiques.*** Le remodelage ventriculaire et la fonction myocardique gauche et droite sont évalués par échographie cardiaque au repos conformément aux recommandations actuelles. Des boucles vidéo centrées sur chacun des ventricules sont réalisées pour une étude de la déformation tissulaire. Concernant les analyses

biologiques, des échantillons de sang sont prélevés pour analyse de la NFS, des plaquettes, de l'EPO, d'un bilan biochimique et des biomarqueurs cardiaques (troponine, BNP et des concentrations de protéine C-réactive hautement sensible hsCRP) à l'aide d'un analyseur automatisé Boehringer Mannheim/Hitachi 917 (kit de diagnostic Roche, Meylan, France). Le participant à un prélèvement de sang de 20 ml pour chaque visite pour un total de 40 ml, réalisé sur l'étude.

**Mesure ambulatoire de la pression artérielle.** La mesure ambulatoire de la PA (MAPA) est réalisée sur une durée de 24 heures à l'issue de chaque série d'évaluations pré- et post-intervention. Les mesures sont collectées à l'aide d'un moniteur portable (Diasys3+ ; NovacoR, Reuil-Malmaison, France), les mesures étaient faites par intervalle de 15 minutes pendant la journée et de 30 minutes pendant la nuit. La pression artérielle systolique, diastolique et moyenne diurne et nocturne et sur 24 heures sont calculées.

**Etat d'avancement de l'étude.** En octobre 2022, 9 patients (7 hommes et 2 femmes) ont été inclus dans l'étude. Tous les 9 ont effectué les évaluations initiales, ont terminé l'ensemble de leur programme d'entraînement à l'effort et ont été réévalués après les séances d'entraînement. Parmi ceux-ci, 3 étaient dans le groupe CHE, 3 dans le groupe CHR et 3 dans le groupe CN. Les patients, malgré leur IC, ont bien toléré les séances d'entraînement et nous n'avons eu aucun évènement indésirable durant les séances. Une difficulté reste le recrutement de ces patients avec un engagement demandé important de 24 séances de 2 heures sur 8 semaines.

Le tableau ci-dessous indique les principales variables mesurées chez les patients avant et après l'intervention dans chacun des groupes. Du fait de l'effectif réduit dans chaque groupe, une analyse statistique et interprétation de tendance n'apparaît pas justifiée.

	CHE		CHR		CN	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
<b>N</b>	3 (2H/1F)		3 (2H/1F)		3H	
<b>Age (ans)</b>	59,3 ± 8,5		60,1 ± 7,2		63,3 ± 6,6	
<b>Taille (cm)</b>	169,4 ± 2,2		165,9 ± 8,9		177,6 ± 4,1	
<b>Poids (kg)</b>	68,5 ± 2,7	69,3 ± 3,1	80,2 ± 18,1	79,5 ± 17,9	78,9 ± 9,4	79,4 ± 9,1
<b>QDV</b>	36,8 ± 27,0	21,6 ± 25,8	34,3 ± 34,6	20,6 ± 22,1	28,1 ± 21,0	22,6 ± 20,7
<b>VO<sub>2max</sub> (ml.kg.min<sup>-1</sup>)</b>	22,1 ± 4,6	24,1 ± 5,0	16,6 ± 5,1	17,3 ± 5,1	21,3 ± 6,6	25,1 ± 7,1
<b>VO<sub>2max</sub> (l.min<sup>-1</sup>)</b>	1,5 ± 0,3	1,6 ± 0,2	1,3 ± 0,6	1,4 ± 0,7	1,6 ± 0,3	1,9 ± 0,3
<b>PMA (w)</b>	103,3 ± 15,2	130,1 ± 10,1	106,6 ± 46,2	116,6 ± 37,8	136,6 ± 20,8	140,1 ± 26,4
<b>VE (l.min<sup>-1</sup>)</b>	82,8 ± 36,1	92,4 ± 35,6	72,4 ± 16,3	79,4 ± 9,4	107,1 ± 12,9	102,8 ± 17,6
<b>FC (bpm)</b>	156,1 ± 7,8	151,3 ± 12,1	130,3 ± 16,5	131,3 ± 16,2	154,3 ± 18,9	150,3 ± 20,5
<b>PAS (mmHg)</b>	144,0 ± 28,1	152,6 ± 28,4	151,6 ± 43,5	168,1 ± 25,5	170,6 ± 16,2	169,1 ± 17,3
<b>PAD (mmHg)</b>	84,1 ± 7,5	74,6 ± 18,7	81,6 ± 13,5	82,1 ± 5,5	88,3 ± 6,6	83,3 ± 5,5
<b>FEVG (%)</b>	36 ± 6,9	41 ± 9,6	36 ± 5,3	39 ± 8,3	37 ± 2,5	41 ± 3,4

Tableau 1. Variables anthropométriques et cardiorespiratoires maximales des patients avant et après intervention dans chacun des groupes expérimentaux et contrôle. CHE, conditionnement hypoxique à l'effort ; CHR, conditionnement hypoxique au repos ; CN, condition normoxique ; QDV, qualité de vie (questionnaire Minnesota) ; VO<sub>2max</sub>, consommation maximale aérobie ; PMA, puissance maximale aérobie ; VE, ventilation ; FC, fréquence cardiaque ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Remme, W.J. & Swedberg, K. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal*, 2001, 22(17), 1527-1560.
2. Pearson, M.J., King, N. & Smart, N.A. Effect of exercise therapy on established and emerging circulation biomarkers in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*, 2018, 5(2), e000819.
3. Pearson, M.J. & Smart, N.A. Exercise therapy and autonomic function in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Failure Review*, 2017, 23(11), 1-18.
4. Yancy, C.W. et al. ACCF/ AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 128(16), 1810–1852.
5. De Peretti, C., Pérel, C., Tuppin, P., Iliou, M-C., Juillièrè, Y., Gabet, A., Olié, V. Danet, S. & Danchin, N. Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives « Handicap-Santé ». *BEH*, 2013, 9, 172-181.
6. Morris, J.H. & Chen, L. Exercise training and heart failure: A review of literature. *Cardiac Failure Review*, 2019, 5(1), 57-61.
7. Kitzman, D.W., Little, W.C., Brubaker, P.H., Anderson R.T., Hundley, W.G., Marburger, C.T., Brosnihan, B., Morgan, T.M. & Stewart, K.P. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA The Journal of the American Medical Association*, 2002, 288 (17), 2144–2150.
8. Ponikowski, P., Anker, S.D., AlHabib, K.F., Cowie, M.R., Force, T.L., Hu, S., Jaarsma, T., Krum, H., Rastogi, V., Rohde, L.E., Samal, U.C, Shimokawa, H., Siswanto, B.B., Sliwa, K. & Filippatos, G. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*, 2014, 1(1), 4–25.
9. O'Connor, C.M., Whellan, D.J., Lee, K.L., Keteyian, S.J., Cooper, L.S., Ellis, S.J., Leifer, E.S., Kraus, W.E., Kitzman, D.W., Blumenthal, J., Rendall, D.S., Miller, N.H., Fleg, J.L., Schulman, K.A., McKelvie, R.S., Zannad, F. & Pina, I.L. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized Controlled Trial. *JAMA The Journal of the American Medical Association*, 2009, 301(14), 1439-1450.
10. Fleg, J.L., et al., Exercise training as therapy for heart failure: current status and future directions. *Circ Heart Fail*, 2015. 8(1): p. 209-20.
11. Ross, R., et al., *Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation*, 2016. 134(24): p. e653-e699.
12. Baillieul S, Brugniaux J. Into thin air – Entraînement en altitude et conditionnement hypoxique : du sportif au malade [Into thin air - Altitude training and hypoxic conditioning: From athlete to patient]. *Rev Mal Respir*. 2021 Apr;38(4):404-417. French.
13. Verges S, Chacaroun S, Godin-Ribuot D, Baillieul S. Hypoxic Conditioning as a New Therapeutic Modality. *Front Pediatr*. 2015 Jun 22;3:58.
14. Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014 Nov 15;307(10): R1181-97.

15. Naghshin, J., et al., *Chronic intermittent hypoxia exposure improves left ventricular contractility in transgenic mice with heart failure*. J Appl Physiol (1985), 2012. 113(5): p. 791-8.
16. Hrdlicka, J., et al., *Beneficial effect of continuous normobaric hypoxia on ventricular dilatation in rats with post-infarction heart failure*. Physiol Res, 2016. 65(5): p. 867-870.
17. Wan, C.X., et al., *Hypoxia training attenuates left ventricular remodeling in rabbit with myocardial infarction*. J Geriatr Cardiol, 2014. 11(3): p. 237-44
18. Beguin, P.C., et al., *Acute intermittent hypoxia improves rat myocardium tolerance to ischemia*. J Appl Physiol, 2005. 99(3): p. 1064-9.
19. Schmid, J.P., et al., *Short-term high altitude exposure at 3454 m is well tolerated in patients with stable heart failure*. Eur J Heart Fail, 2015. 17(2): p. 182-6.
20. Mateika, J.H., et al., *Intermittent hypoxia: A low risk research tool with therapeutic value in humans*. J Appl Physiol (1985), 2014: p. jap 00564 2014.

## **IV- DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES**

Au cours des 15 dernières années, l'intérêt thérapeutique potentiel de l'exposition hypoxique hypobare ou normobare chez les individus pour améliorer l'état de santé est devenu un domaine de recherche internationale particulièrement actif. Divers protocoles ont été mis en œuvre, en utilisant des séjours en altitude ou expositions hypoxiques normobares intermittentes, au repos ou en association avec de l'AP. Bien que plusieurs études suggèrent des avantages sur la composition corporelle et les variables cardiovasculaires et métaboliques, des études supplémentaires apparaissent nécessaires avant de pouvoir recommander l'exposition hypoxique au sein de prises en charge de prévention ou thérapeutique dans plusieurs domaines de santé. Parmi les limites actuelles à la connaissance dans le domaine, les données disponibles sur les stratégies de CH ne permettent pas d'établir le type d'exposition hypoxique optimale requise pour obtenir des effets protecteurs ou thérapeutiques dans différentes populations cibles. Il est maintenant reconnu que les conséquences de l'exposition hypoxique dépendent d'une relation dose-réponse allant de la normoxie à l'HC ou intermittente sévère délétère [ $FiO_2 < 0,08-0,10$  et  $SaO_2 < 70\%$ ], en passant par des doses de sévérité intermédiaire [hypoxie modérée,  $(FiO_2) > 0,10$  ou  $(SaO_2) \geq 70-80\%$ ] et des patterns d'exposition (HI avec cycles de  $> 5$  minutes ou hypoxie soutenue) hypoxiques pouvant avoir des effets cardiovasculaires et métaboliques positifs (6, 132).

## **Quelles modalités d'hypoxie ?**

### **Exposition hypoxique hypobare ou normobare**

L'HH est induite par une réduction de la  $P_b$ , soit par l'utilisation d'une chambre de décompression soit par une montée en altitude. L'HN est obtenue en réduisant la  $FiO_2$  de l'air inspiré, nominalement à la pression ambiante (près du niveau de la mer), habituellement à

travers l'ajout d'azote. L'HH et la HN induisent toutes deux des réponses physiologiques variables, mais quelques modèles peuvent être identifiés.

Les entraînements à haute altitude réelle ou dans des chambres hypoxiques sont bien connus comme l'une des stratégies d'entraînement spécifiques pour améliorer les performances à l'effort, y compris l'endurance et les performances sportives spécifiques (513, 514). Les mécanismes sous-jacents restent controversés, la réduction de la  $PiO_2$  restant le stimulus commun et initial des diverses adaptations physiologiques induites par la haute altitude et l'entraînement hypoxique (515).

La  $PiO_2$  reflète la disponibilité de l' $O_2$  qui pourra être utilisé par l'organisme, elle est calculée comme la concentration atmosphérique d' $O_2$  multipliée par la  $P_b$ . En HH, elle diminue en raison de la réduction de la  $P_b$  sans modification de la concentration atmosphérique d' $O_2$ . En HN, la  $PiO_2$  est diminuée en raison de la réduction de la concentration d' $O_2$  dans l'atmosphère sans altération de la  $P_b$  (515).

Bien que l'hypothèse classique de Bert et al. (516) ait démontré que les réponses physiologiques et leurs adaptations associées pourraient être similaires entre les conditions HN et HH avec le même  $PiO_2$ , des données récentes suggèrent que les réponses physiologiques pendant l'exercice diffèrent entre HH et HN (1). Faiss et al. (517) ont par exemple rapporté que l'augmentation de la ventilation induite par l'exercice au cours de 24 heures d'exposition hypoxique était moindre en HH qu'en HN. De plus, si les performances sur ergocycle en HN et HH sont inférieures à celles en normoxie normobare (NN), l'amplitude d'altération de la performance pourrait être plus grande en HH qu'en HN (518). Cependant, les études précédentes portant sur les différences entre HN et HH ont probablement insuffisamment pris en compte la possibilité que des variables additionnelles potentielles, telles que la température, l'humidité, le flux d'air, le rayonnement solaire et l'environnement géographique, puissent dans des conditions de haute

altitude avoir des effets physiologiques spécifiques par rapport aux conditions artificielles de HN en plaine (519). De plus, l'exercice dans une chambre fermée pourrait augmenter la pression partielle du CO<sub>2</sub> (PiCO<sub>2</sub>) (520) du fait d'une augmentation de la fraction de CO<sub>2</sub> inspiré (FiCO<sub>2</sub>), ce qui peut affecter de façon majeure les réponses physiologiques et les performances physiques (521). L'utilisation du CO<sub>2</sub> en combinaison à l'hypoxie a d'ailleurs été récemment proposée à des fins de conditionnement, soulignant son effet physiologique potentiel majeur (522).

Dans une étude récente, Takezawa et al. (515) ont simulé des conditions hypoxiques normobare (HN) ou hypobare (HH) correspondant à une altitude de ~ 3500 m dans une même chambre hypoxique (permettant ainsi de contrôler l'ensemble des autres paramètres). En les comparant à la normoxie, les deux conditions hypoxiques ont induit une diminution significative de la SpO<sub>2</sub> et de la puissance pendant des exercices de faible et de haute intensité à même FC cible, ainsi qu'une augmentation significative des concentrations de lactate dans le sang à exercice de haute intensité. Il est intéressant de noter que la diminution de la puissance à une FC fixe pendant un exercice de haute intensité en HH était significativement bien que légèrement plus importante pendant un exercice de faible intensité, par rapport à HN. Ces résultats concordent avec les résultats d'études antérieures qui ont examiné les différences de performance physique en HN artificielle et HH réelle de haute altitude (518, 523).

Nous supposons que les réponses cardiorespiratoires reflétées par l'altération de la P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> (la P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> en HH étant susceptibles d'être plus élevée qu'en HN) et de la SpO<sub>2</sub> pourraient, au moins en partie, expliquer les différences de puissance à une FC fixe entre HN et HH. Généralement, dans les conditions où la PiO<sub>2</sub> est réduite, la fréquence respiratoire augmente pour compenser la diminution de l'apport d'O<sub>2</sub> aux tissus périphériques (517). Parallèlement à cette réaction physiologique, le CO<sub>2</sub> sanguin est expulsé par les poumons en augmentant la ventilation minute (V<sub>E</sub>), induisant ainsi une diminution de la P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> (524). Cependant, la

réduction de  $P_{ET}CO_2$  en HH pourrait être atténuée par rapport à celle dans HN. Bien que le mécanisme précis de ce phénomène demeure inconnu, des études antérieures ont souligné l'effet d'une faible  $P_b$  sur ces échanges en  $CO_2$  (517, 519).

Une revue systématique antérieure a proposé que l'HH en induisant la formation de microbulles intravasculaires dans la circulation pulmonaire, une augmentation de l'espace mort alvéolaire, une altération de la perméabilité des fluides, des changements dans la chémo-sensibilité et des inégalités de rapport ventilation - perfusion, pourrait entraîner des réponses cardiorespiratoires distinctes par rapport à l'HN (519). La réduction de la  $V_E$  due à l'augmentation de l'espace mort alvéolaire pourrait être associée à l'augmentation du  $P_{ET}CO_2$  et à la diminution de la  $SpO_2$  sous HH par rapport à celles sous HN (517). À partir de ces résultats antérieurs, nous supposons que la diminution de la  $SpO_2$  et la diminution atténuée du  $P_{ET}CO_2$  sous HH pourraient provenir de la réduction du  $V_E$ . Ainsi, la plus grande diminution de l'apport d' $O_2$  aux muscles actifs en HH pourrait induire une plus grande altération des réponses et performances à l'exercice par rapport à celle de l'HN (515). Les implications de ces différences physiologiques entre HH et HN en termes de pratique du CH ne sont en revanche pas clairement établies. Elles restent cependant probablement d'une importance relative par rapport aux réponses hypoxiques majeures attendues par CH.

La résidence permanente dans un environnement hypoxique hypobare (en altitude) a montré qu'elle réduisait la probabilité de devenir obèse (525). Plusieurs études ont rapporté une perte de poids (526, 527, 51), une réduction de la PA (199, 528) et une amélioration de la fonction métabolique (40, 199, 528, 529, 530) après un séjour de 1 à 3 semaines. Cependant, vivre de façon permanente ou voyager régulièrement en altitude terrestre n'est pas réalisable par tous (du fait du déménagement induit, des coûts élevés, du manque de temps). Dans les populations obèses, cette pratique pourrait également entraîner des effets secondaires tels que des altérations cardiométaboliques (531), y compris le SAOS (532) ou le développement du MAM (520).

Alternativement, l'exposition à l'hypoxie artificielle permet de vivre au niveau de la mer ou à proximité, puis d'exposer, périodiquement, les individus à des conditions hypoxiques au repos ou pendant l'exercice. Une telle pratique semble applicable à une proportion beaucoup plus grande des populations qui pourraient être ciblées par des stratégies de CH. De telles stratégies pourraient prendre la forme d'un protocole proche de celui de Workman et al. (533) chez les hommes sédentaires en surpoids, où par exemple le CH normobare passif aigu (séance d'exposition unique de 3 heures) a augmenté la dépense énergétique et modifié le profil d'utilisation des substrats (réduction du glucose et augmentation de l'oxydation des lipides), tandis que le CH passif (plusieurs séances d'exposition de 3 heures sur 7 jours consécutifs) a amplifié ces ajustements métaboliques.

Dans cette thèse, nous avons identifié dans la méta-analyse (**étude 1**) toutes les études hypobariques ou normobariques correspondant aux critères de sélection et nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre ces types d'études en termes d'amélioration de la  $VO_{2max}$  chez le sujet sain. D'autres facteurs ont probablement des effets plus importants que les différences entre normobarie et hypobarie, comme le niveau d'altitude (ou la sévérité de l'hypoxie), la durée d'exposition, la durée totale de l'étude. Dans les **études 2, 3 et 4** nous avons utilisé l'HN qui est plus pertinente en environnement de laboratoire et en vue d'applications cliniques. Malgré ce format d'accès à l'hypoxie plus avantageux en contexte de plaine, nous avons eu des difficultés dans le recrutement des participants (sains ou patients), impactant le déroulement des études 2 et 4. Parmi ces problèmes, l'engagement demandé aux participants pendant 8 semaines à raison de 3 séances par semaine au laboratoire est parfois trop difficile, même épuisant, pour beaucoup de volontaires potentiels. Nous avons par ailleurs subi le COVID-19 avec les différents confinements qui ont impacté sur le recrutement. Au total, notre expérience indique que même si l'hypoxie normobare est sûrement le type d'exposition hypoxique le plus adapté pour des stratégies de CH, il serait nécessaire d'envisager des

modalités d'exposition à l'hypoxie avec des techniques innovantes permettant aux participants de s'exposer en hypoxie chez eux, de façon moins exigeante d'un point de vue logistique.

### **Hypoxie intermittente versus Hypoxie continue**

L'exposition hypoxique peut être utilisée comme outil thérapeutique en induisant diverses adaptations cardiovasculaires, neuromusculaires et métaboliques. Le profil du stimulus hypoxique joue un rôle important dans ces adaptations. Les études antérieures sur les stratégies de CH ont été évaluées chez des patients atteints de maladies chroniques ou chez des sujets sains à l'aide de séances hypoxiques continues (HC, par exemple une heure d'inhalation d'un mélange gazeux à  $FiO_2$  réduite et constante) ou intermittentes (HI, par exemple une série de cycles constitués de plusieurs minutes d'inhalation d'un mélange gazeux hypoxique suivi de plusieurs minutes d'inhalation d'un mélange gazeux normoxique). L'exposition hypoxique intermittente chronique est définie comme une exposition à l'hypoxie par des cycles d'une durée de quelques secondes à quelques heures qui se répètent sur plusieurs jours ou plusieurs semaines. Les épisodes d'hypoxie sont séparés par un retour à la normoxie ou à des niveaux inférieurs d'hypoxie, voire à une hyperoxie (534, 535). Plusieurs protocoles expérimentaux ont pu être mis en œuvre, avec une grande variabilité dans la durée de l'exposition (de quelques secondes à quelques heures), le nombre d'expositions hypoxiques par jour, le nombre de jours consécutifs d'exposition et le niveau des stimuli hypoxiques utilisés. Deux principaux types d'exposition hypoxique évalués dans la littérature consistent en des séances répétées d'HI [par exemple, 3 à 7 min d'hypoxie et 3 à 5 min de normoxie, répétées 3 à 10 fois (173, 175, 375, 536, 537, 538)] ou en des séances répétées d'HC [par exemple, 1 h sous HC (32, 375, 539, 540, 541)]. Une des questions qui se posent est de savoir si ces deux types de CH peuvent induire des adaptations différentes afin d'établir des stratégies optimales de CH. Notre équipe a utilisé

dans l'une de ces études, chez des sujets sains, 2 types de CH en parallèle: intermittent (7 cycles de 5 min d'hypoxie suivies de 3 min de normoxie) et continu (durant une heure). Les résultats ont montré des différences significatives dans les modifications induites de variabilité de la FC et une diminution accentuée de l'oxygénation tissulaire (en particulier cérébrale) au cours de l'exposition aiguë à l'HC par rapport à l'HI chez de jeunes sujets en bonne santé. De plus, après trois séances de CH (conditionnement passif), seule l'HI a induit une réduction significative de la PAS normoxique tandis que l'HC et l'HI ont induit des effets opposés sur la variabilité de la FC (l'HI a induit une augmentation de la variabilité sinusale) (375). Dans une autre étude menée par la même équipe, chez la personne en surpoids/obèse, ces deux types d'exposition (HI contre HC) ont entraîné de façon similaire une augmentation de la ventilation en hypoxie et une diminution de la pression artérielle diastolique normoxique. Par contre, seule l'HI entraînait une diminution de la variabilité de la FC (376). Dans notre travail de thèse, nous avons utilisé l'exposition en HI au repos chez des sujets sains âgés (**étude 2**). Le protocole consistait en 24 séances d'expositions sur 8 semaines en raison de 3 séances/semaine, la FiO<sub>2</sub> était individualisée à chaque séance pour correspondre à une SpO<sub>2</sub> de 80% les 4 premières semaines et de 75% les quatre dernières. Chaque séance consistait en 7 cycles d'exposition hypoxique intermittente de 5 minutes d'hypoxie suivie de 3 minutes de normoxie pendant 65 minutes. Ce type de protocole d'HI correspond à ceux mis en place par plusieurs auteurs antérieurement pour le CH de différents types de patients (173, 175, 375, 536, 537, 538) ; un des intérêts de ce type d'HI serait de provoquer des réoxygénations répétées, qui permettraient de solliciter en particulier les capacités antioxydantes de l'organisme. Nos résultats préliminaires dans l'étude 2 ne suggèrent cependant pas d'effets significatifs concernant la réactivité vasculaire cérébrale, la réactivité vasculaire systémique, la tension artérielle et la capacité cardio-respiratoire entre le groupe hypoxique et le groupe normoxique, mais seulement certaines tendances. Une comparaison systématique dans cette population d'intervention par HI et HC reste à effectuer.

La difficulté de réalisation de telles études cliniques (par exemple en termes d'inclusion de sujets pouvant se rendre disponibles plusieurs fois par semaine pendant plusieurs semaines) rend cependant exigeant la conduite de protocoles comparant des modalités de CH multiples. La méta-analyse (**étude 1**) nous a permis de réunir un nombre important d'études aux protocoles variés, puisque nous avons défini le CH par HI comme une exposition hypoxique de moins de 24h/24h. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives de modification de la  $VO_{2max}$  entre études ayant fait appel à des protocoles de conditionnement par HI ou HC. Les travaux futurs devront donc continuer à préciser les différences et utilisations respectives du conditionnement par HI et HC.

### **Exposition hypoxique passive (au repos) ou active (durant un exercice)**

La définition des avantages potentiels du CH par exposition passive ou active à l'hypoxie présente un fort intérêt potentiel en vue d'améliorer la santé et le bien-être des personnes (542). Le CH lié à une exposition passive (pendant le repos) ou active (pendant l'exercice) à une hypoxie systémique (corps entier) et/ou locale (tissu), entraîne une diminution de la disponibilité artérielle et tissulaire en  $O_2$  (543). Ces différentes stratégies de CH ont déjà été utilisées par des populations en bonne santé et athlétiques pour améliorer leur capacité physique et améliorer leur performance sportive. Récemment, le CH actif ou passif a également été appliqué de manière aiguë (exposition unique) et chronique (exposition répétée sur plusieurs semaines) par exemple aux populations en surpoids et obèses dans le but de gérer et potentiellement d'augmenter la santé cardio-métabolique et la perte de poids (197, 542).

En ce qui concerne l'exposition hypoxique passive, des études ont exposé des personnes en surpoids et/ou obèses à des séances hypoxiques normobares passives en continue (533) ou en intermittent (544) (saturation artérielle moyenne cible en  $O_2$ ,  $SpO_2 = 80\%$  ; 7 à 10 séances). La PA post-intervention est restée inchangée, mais l'exposition hypoxique semble augmenter la

dépense énergétique basale, induire un déplacement de l'utilisation du substrat vers les sources lipidiques (533) et réduire le rapport lipoprotéique de basse à haute densité et la pression artérielle systolique (544). Dans une autre étude, des poids corporels inchangés ont été rapportés après un CH quotidien (1 h d'hypoxie) pendant 4 semaines à une FiO<sub>2</sub> entre 12 et 15% chez les sujets sains (545). Chez des sujets sains, notre équipe a récemment montré que trois séances d'HI passive de 1 h (5 min d'hypoxie à 3 min de normoxie) ou d'HC passive (SpO<sub>2</sub> = 70 à 80%) sur 1 semaine ont induit une réduction significative de la pression artérielle systolique initiale et une diminution (HC) ou une augmentation (HI) de la variabilité de la FC (375). Dans cette thèse, l'exposition hypoxique passive dans l'**étude 2** n'a pas apporté d'effets significatifs sur les variables cérébro-vasculaires chez le sujet sain âgé, même si les résultats sont à ce stade préliminaires. De façon générale le CH passif pourrait être une stratégie intéressante pour des personnes ne pouvant pas ou ne souhaitant pas s'engager dans un programme d'AP, mais nécessitant une intervention non médicamenteuse pour améliorer leur état de santé. S'agissant d'une modalité « passive », l'exposition hypoxique au repos peut permettre à la personne exposée d'effectuer une activité simultanément (lire, écouter de la musique, regarder la TV, voire travailler), ce qui, en particulier si le CH est rendu technologiquement faisable en dehors des laboratoires, peut constituer un attrait important.

Une autre façon de bénéficier du stimulus hypoxique est de s'entraîner à l'effort en conditions hypoxiques et de vivre en normoxie pour le reste du temps, c'est le CH actif. L'entraînement à l'effort représente une intervention à des fins de prévention et de soins dont l'intérêt est maintenant largement reconnu dans de nombreux contextes pathologiques. La recherche s'intéresse cependant à optimiser les modalités d'entraînement à l'effort, que ce soit en termes de faisabilité, d'adhérence et d'effets sur la santé. La combinaison d'un entraînement physique et d'une exposition hypoxique a été récemment proposée comme une nouvelle stratégie thérapeutique pour améliorer l'état de santé chez les personnes âgées présentant diverses

comorbidités (539) ainsi que dans plusieurs pathologies dont l'obésité (547). L'entraînement à l'exercice est ici combiné à une exposition hypoxique continue ( $FiO_2$  constante au cours d'une même séance), la combinaison d'une HI et d'un effort physique n'ayant en revanche jamais été rapportée dans la littérature. Les réponses métaboliques ont été évaluées après un CH actif (60 à 90 minutes d'activité cardiovasculaire d'intensité modérée, 3 séances par semaine, 4 à 6 semaines,  $FiO_2 = 15,0\%$ ) chez les sujets obèses. Netzer et al. (374) ont signalé des améliorations plus importantes des triglycérides, du cholestérol total et du HDL chez ceux qui ont suivi un entraînement de 8 semaines pendant 90 minutes à 60 % de la  $FC_{max}$  dans des conditions hypoxiques par rapport aux conditions normoxiques. Dans d'autres études, aucun changement n'a été trouvé dans les groupes hypoxique et normoxique pour les triglycérides, le cholestérol total et le HDL après des séances d'exercice d'intensité similaire et pour une durée supérieure à 4 semaines (201, 548). Notre équipe a comparé l'effet d'un programme d'entraînement physique de 8 semaines effectué en normoxie ou en hypoxie sur la capacité d'exercice maximale de personnes en surpoids ou obèses (377). Les résultats de cette étude ont montré une augmentation significative de la consommation maximale aérobie et de la puissance maximale aérobie chez le groupe d'entraînement en hypoxie uniquement. Ces résultats amènent à suggérer que l'addition d'un stimulus hypoxique au réentraînement à l'effort pourrait permettre des effets synergiques et accroître les effets de l'exercice. Dans la continuité du programme de recherche HYPINT de notre équipe chez les personnes obèses ou en surpoids et dans le but d'induire des réponses accrues à l'entraînement à l'exercice, nous avons comparé les effets d'un programme d'entraînement à l'exercice intermittent intense effectué en hypoxie ou en normoxie dans cette même population (**étude 3**). Contrairement à l'étude de Chacaroun et al. (377) ayant utilisé un entraînement à charge constante d'intensité modérée, les résultats ont montré une augmentation similaire de la consommation et la puissance maximale aérobie chez les deux groupes d'entraînement hypoxique et normoxique. Il apparaissait cependant une augmentation

significative de la  $V_E$  à l'effort chez le groupe hypoxique. En cas de surpoids/obésité, la combinaison de l'hypoxie normobare et de l'exercice intermittent intense n'a ainsi pas induit une amélioration de la condition cardiorespiratoire différente de celle de l'exercice intermittent intense en normoxie. Nos résultats indiquent que l'HIIT en normoxie semble induire un effet plafond des améliorations fonctionnelles chez cette population, ne permettant pas à l'hypoxie d'induire d'autres effets supplémentaires. Il faut cependant noter qu'une amélioration identique des capacités à l'effort a été obtenue dans le groupe s'entraînant en hypoxie malgré une charge de travail d'entraînement absolue plus faible. Ceci peut s'avérer être un avantage intéressant de ce type d'entraînement à l'effort en hypoxie du fait qu'il nécessite une puissance de travail absolue plus faible (e.g. puissance sur ergocycle) et impose ainsi des contraintes ostéo-articulaires moindres chez des personnes souffrant fréquemment de telles gênes. Ce type d'entraînement est particulièrement intéressant à proposer à ce type de patient. Il sera important à l'avenir d'étudier le niveau de perception à l'effort au cours des entraînements, par exemple en termes d'essoufflement et de fatigue musculaire. De plus, il sera intéressant dans des futurs travaux de conduire un travail pluridisciplinaire en particulier psychosociale pour mieux caractériser les interventions utilisant l'HI.

Par ailleurs, il pourrait être envisagé de combiner le CH passif avec la réalisation d'un entraînement à l'exercice en normoxie juste avant ou juste après l'exposition hypoxique de façon à induire d'autres interactions entre exposition hypoxique et réalisation d'un effort. C'est ce type d'association que nous sommes en train d'évaluer chez des patients avec IC dans le protocole HypoxHeart (**étude 4**), sans pouvoir à ce stade en tirer de conclusions claires. Les avantages et limites des différentes méthodes hypoxiques sont donc nombreux et à considérer selon les effets attendus d'un programme d'entraînement en milieu sportif ou dans le domaine de la santé.

En conclusion, le CH passif chez le patient en surpoids ou obèse semble exercer certains effets potentiellement importants sur le système cardiovasculaire avec parfois des effets contradictoires entre les études aujourd'hui disponibles. Les résultats concernant le CH actif sont plus clairs notamment pour ce qui concerne la condition physique et la réponse ventilatoire. Ceci suggère un intérêt de cette stratégie pour améliorer la condition physique des sujets physiquement limités surtout au plan ostéo-articulaire puisque cette approche permet de diminuer la puissance absolue de l'exercice.

### **Hypoxie intermittente: une question de dose**

Comme préalablement soulignée, une question essentielle est de définir les caractéristiques pertinentes de l'HI conduisant en toute sécurité à des effets protecteurs et/ou thérapeutiques, sans induire les effets délétères communément associées à l'HI sévère. Pour comprendre l'impact de l'HI, il est essentiel de définir les caractéristiques critiques du protocole d'HI à l'étude, en particulier la sévérité de l'hypoxie, la durée des cycles hypoxiques, le nombre de cycles par jour, la répartition des séances dans le temps (par semaine par exemple) et le temps cumulé d'exposition. Ce champs d'étude a la particularité de réunir de nombreux travaux démontrant que l'HI sévère provoque des réponses pathologiques sous-jacentes à plusieurs contextes médicaux, alors que d'autres travaux se concentrent sur ses effets bénéfiques potentielles de l'HI. Cet écart apparent peut, au moins dans une certaine mesure, s'expliquer par le large éventail de procédures et de protocoles expérimentaux décrits comme une « HI » chez les chercheurs. Les protocoles spécifiques d'HI rapportés dans la littérature sont le plus souvent associés à la perspective ou au domaine d'étude spécifique des chercheurs (prévention en santé, entraînement sportif, modèle d'étude sur les maladies respiratoires). Les protocoles d'HI rapportés varient considérablement en termes de 1) sévérité de l'hypoxie ( $FiO_2$ ); 2) durée

de l'hypoxie par cycle; 3) nombre de cycles d'hypoxie/réoxygénation par séance; 4) la répartition des séances dans le temps (nombre de jours par semaine); 5) la durée cumulée de l'exposition. Chacune de ces variables doit être soigneusement examinée avant de pouvoir comprendre l'impact biologique de l'HI puisque, collectivement, elles définissent la « dose » efficace de l'HI (549). Il a été démontré qu'une hypoxie modérée (9 à 16% d'O<sub>2</sub> inspiré) et un faible nombre de cycles (3 à 15 cycles par jour) entraînent le plus souvent des effets bénéfiques dans de multiples systèmes physiologiques, tandis qu'une hypoxie sévère (2 à 8% d'O<sub>2</sub> inspiré) et plus de nombre de cycles par jour (48 à 2400 cycles/jour) provoquent des effets néfastes ou délétères plus importants (132). Une telle distinction permet de délimiter des grands types d'exposition qui pour les uns sont susceptibles d'induire des réponses physiologiques positives, et pour les autres sont plus à même de simuler les conséquences physiopathologiques de l'apnée du sommeil par exemple.

Notre équipe et d'autres (542) ont proposé de fixer une SpO<sub>2</sub> cible pour minimiser la variabilité interindividuelle de la réponse associée à une diminution donnée de la FiO<sub>2</sub>. Cette proposition a été soutenue par les travaux de Hamlin et al. (550) montrant que pour une exposition au même niveau d'hypoxie (e.g. FiO<sub>2</sub> = 10%), il existe une grande variabilité interindividuelle de la désaturation artérielle par rapport à une situation où une valeur de SpO<sub>2</sub> est ciblée (dans ce cas 75%). C'est pour ces raisons que dans nos études, et dans le but d'avoir une saturation cible identique chez tous nos sujets, nous avons fixés la SpO<sub>2</sub> à 80% dans l'**étude 3** sur les personnes obèses ou en surpoids, entre 75 et 80%, dans l'**étude 2** et **4** concernant le sujet sain et l'insuffisant cardiaque, respectivement. Le niveau de la SpO<sub>2</sub> que nous avons utilisé (entre 75 et 80%) a été bien toléré par tous nos sujets qu'ils soient en surpoids/obèses, en IC ou même avec les personnes âgées, que ce soit au repos ou à l'exercice.

La question de dose hypoxique domine dans les 4 études de cette thèse, en tant que facteur important de la présence ou absence d'effets protecteurs ou thérapeutiques de l'exposition

hypoxique. La limite commune des études que nous avons conduites est de savoir si des sévérités d'hypoxie plus ou moins sévères, ou encore des cycles hypoxiques-normoxiques plus ou moins longs, auraient induits des effets plus ou moins importants que ceux observés. Notre méta-analyse n'a pas non plus réussi à établir des caractéristiques d'exposition hypoxique clairement plus favorables que d'autres en termes d'amélioration de la condition physique. La question de la dose optimale d'hypoxie pour induire un conditionnement reste donc posée et complexe. Elle nécessite à l'avenir de définir des marqueurs qui pourraient être suivis en cours de programme pour établir si la dose est adaptée à un individu ou pas (par exemple suivi du système nerveux autonome par analyse de la variabilité de la FC). La question de la dose optimale hypoxique est en effet complexifiée par le fait qu'elle est sûrement différente entre des populations distinctes (selon l'âge, la présence d'une pathologie...) et également d'un individu à l'autre du fait des différences interindividuelles importantes de réponse à l'hypoxie.

### **Quels sujets ciblés par le CH ?**

Le CH a déjà été utilisé dans des populations en bonne santé et athlétiques pour améliorer leur capacité physique et améliorer leur performance en compétition (542). De même, le CH a également été appliqué aux populations en surpoids et obèses dans le but de gérer et potentiellement d'augmenter la santé cardio-métabolique et la perte de poids et des études pilotes ont été menées dans diverses conditions pathologiques pour évaluer l'application clinique du CH. Des articles ont ainsi étudié l'impact du CH en tant qu'intervention thérapeutique pour la gestion du poids (551), pour la perte de graisse et l'amélioration de la santé cardiovasculaire (552), dans l'équilibre énergétique (196), le CH pour plusieurs maladies chroniques (6) et l'efficacité de l'entraînement hypoxique sur les facteurs de risque cardio-métaboliques (553). De plus, l'intérêt du CH s'est étendu à la performance cognitive du sujet âgé. Schega et al (190), ont ainsi réalisé un essai contrôlé-randomisé chez 34 sujets âgés (60-

70 ans) sans troubles cognitifs qui ont été assignés à des séances d'exposition à l'HI ou à la normoxie à raison de 3 séances/semaine pendant 6 semaines, précédaient d'un entraînement à l'effort en normoxie de 30 min combinant force et endurance. Les résultats ont indiqué une amélioration plus importante avec l'intervention hypoxique de la performance cognitive ainsi que de la qualité de vie du sujet âgé en comparaison à l'entraînement à l'effort seul. En ce qui nous concerne, nous avons montré que 24 séances de CH combiné à un exercice intermittent intense entraînent une amélioration de la condition physique chez les personnes en surpoids ou obèses de façon identique en conditions normoxique et hypoxique (augmentation de  $VO_{2max}$  et puissance maximale aérobie). Par contre, nous n'avons pas observé de modifications significatives des variables cardio-métaboliques (poids, composition corporelle, rigidité artérielle, réactivité vasculaire...) dans aucun des groupes. Cette absence d'effet s'oppose à la tendance décrite dans d'autres études et revues qui semblent montrer des effets chez des sujets hypertendus stade I, des sujets obèses et des diabétiques de type 2. Dans notre étude, malgré le surpoids et l'obésité, peu de sujets présentaient une morbidité cardiovasculaire telles qu'une hypertension ou une insulino-résistance. Ceci pourrait expliquer les effets parfois modestes ou non significatifs du CH dans cette population spécifique. Pour les autres études de cette thèse concernant d'autres populations que les personnes en surpoids ou obèses, les effets d'un CH passif ou actif pourraient s'avérer plus prononcés chez des sujets pour qui les effets de la pathologie (IC) ou du vieillissement sont initialement plus établis.

### **Modalités pratiques et futures applications du CH**

Nous avons démontré dans nos études que le CH utilisé était faisable et bien toléré par nos différentes populations. Le système d'exposition à l'hypoxie utilisé dans cette thèse était un Altitrainer, une machine reliée à une bouteille d'azote permettant de diluer l'air ambiant et simulant ainsi l'altitude désirée. Cette modalité nécessite en même temps un monitoring de la

FC et de la SpO<sub>2</sub> tout au long de chaque séance qu'elle soit passive ou active, puisque la FiO<sub>2</sub> est continuellement adaptée pour atteindre une SpO<sub>2</sub> cible. Ceci rend difficile l'exposition de plusieurs participants en même temps. Le fait que ses études étaient en aveugle complexifie encore le setting expérimental. Tous ces éléments ont rendu l'engagement des participants dans les études de cette thèse parfois difficile surtout pour une durée de 8 semaines avec des séances hypoxiques allant d'une heure à 2 heures plusieurs fois par semaine (**étude 4**). Au total, deux des études présentées dans cette thèse sont encore en cours avec des inclusions qui se poursuivent et des résultats complets à venir dans plusieurs mois. Ce travail de thèse est cependant riche et diversifié en termes de populations incluses et en termes de diversité de protocoles de CH utilisés. Nous pouvons imaginer que de futurs développements technologiques (hypoxicateurs autonomes de petites tailles) et le développement des structures proposant des installations hypoxiques (centres sportifs et de santé), avec des applications y compris à domicile pour l'exposition passive ou bien sur terrain sportif pour le CH actif, pourront à la fois faciliter la conduite de protocoles de recherche visant à étudier le CH et permettre une diffusion de l'utilisation du CH pour le bien-être, la performance et la santé.

Type de CH	Avantages	Inconvénients
Passif la nuit ou live-high train-low	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Permet une durée importante d'exposition hypoxique</li> <li>- N'impose pas de porter un masque</li> <li>- Permet de conserver des conditions d'exercice normoxiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cout élevé</li> <li>- Contraintes logistiques importantes</li> <li>- Peut nécessiter une supervision médicale lourde chez le patient</li> </ul>
Passif au repos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Logistique relativement réduite</li> <li>- Temps d'intervention réduit</li> <li>- N'affecte pas l'entraînement physique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nécessite des équipements spécifiques (hypoxicateur)</li> <li>- Port d'un masque durant la séance (en général)</li> </ul>
Actif ou live-low train high	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Temps nécessaire réduit (simultanée à l'entraînement à l'effort)</li> <li>- Plusieurs types de protocoles d'entraînement possibles</li> <li>- Peut permettre de diminuer la charge mécanique d'entraînement (moindres contraintes ostéo-articulaires) ou de l'augmenter pour une même puissance absolue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nécessite des équipements spécifiques (hypoxicateur ou salle hypoxique)</li> <li>- Port d'un masque durant la séance (en général)</li> <li>- Peut obliger de diminuer la puissance mécanique absolue de l'entraînement</li> </ul>

Tableau 6. Principaux avantages et inconvénients des différents types de CH.

## V- CONCLUSION GÉNÉRALE

Cette thèse présente un travail de recherche abordant différentes dimensions du CH, mettant en évidence une hétérogénéité des effets selon la population étudiée allant du sujet sain jusqu'à l'insuffisant cardiaque, et selon les protocoles de CH (passif, actif, continu, intermittent). Ses protocoles démontrent un bon niveau de tolérance d'interventions hypoxiques dans ces différentes populations et rapportent différents effets sur la santé cérébrovasculaire, cardiorespiratoire, métabolique et cardiovasculaire. Ce type d'études cliniques sur le CH reste cependant exigeant à réaliser tant pour les scientifiques que pour les sujets volontaires, ce qui constitue une des raisons rendant la poursuite des études initiées dans cette thèse nécessaire pour arriver à des conclusions fermes. Les résultats du CH combiné à l'exercice intermittent intense chez le sujet en surpoids ou obèse montrent une amélioration de l'aptitude maximale aérobie avec une puissance absolue d'entraînement moindre qu'en normoxie. Ceci illustre un des avantages indirects d'une telle combinaison d'exposition hypoxique et d'exercice physique chez des personnes présentant fréquemment des problèmes ostéo-articulaires ou bien une limitation à l'effort.

Finalement, nous pouvons conclure que l'efficacité de l'HI dépend de cinq variables clés, à savoir la sévérité de l'hypoxie, la durée de l'hypoxie par cycle, le nombre de cycles, la programmation des séances d'IH (par exemple nombre de jours consécutifs ou alternés par semaine) et la durée totale du protocole. C'est en manipulant ces différentes variables que l'utilisateur du CH pourra optimiser l'efficacité de l'intervention pour un public donné.

## VI- BIBLIOGRAPHIE

1. Viscor G, Torrella JR, Corral L, Ricart A, Javierre C, Pages T, Ventura JL. *Physiological and Biological Responses to Short-Term Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure: From Sports and Mountain Medicine to New Biomedical Applications*. Front Physiol. 2018 Jul 9; 9:814.
2. Mallet RT, Manukhina EB, Ruelas SS, Caffrey JL, Downey HF. *Cardioprotection by intermittent hypoxia conditioning: evidence, mechanisms, and therapeutic potential*. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2018 Aug 1; 315(2):H216-H232.
3. Garvican-Lewis LA, Sharpe K, Gore CJ. *Time for a new metric for hypoxic dose?* J Appl Physiol (1985). 2016 Jul 1; 121(1):352-5.
4. Conkin J, Wessel JH 3rd. *Critique of the equivalent air altitude model*. Aviat Space Environ Med. 2008 Oct; 79(10):975-82.
5. Semenza GL. *Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine*. Cell. 2012 Feb 3; 148(3):399-408.
6. Verges S, Chacaroun S, Godin-Ribuot D, Baillieul S. *Hypoxic Conditioning as a New Therapeutic Modality*. Front Pediatr. 2015 Jun 22;3:58.
7. Prabhakar NR, Semenza GL. *Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2*. Physiol Rev. 2012 Jul; 92(3):967-1003.
8. Levy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. *Obstructive sleep apnoea syndrome*. Nat Rev Dis Primers 2015; 1:150 15.
9. Serebrovskaya TV. *Intermittent hypoxia research in the former Soviet Union and the commonwealth of independent States: history and review of the concept and selected applications*. High Alt Med Biol 2002;3:205-21.
10. Dempsey JA, et al. *Role of chemoreception in cardiorespiratory acclimatization to, and deacclimatization from, hypoxia*. J Appl Physiol 2014.
11. Doutreleau S. *Réponses physiologiques et pathologiques à l'altitude [Physiological and pathological responses to altitude]*. Rev Mal Respir. 2021 Dec;38(10):1013-1024.
12. Millet, Grégoire, Laurent Schmitt, Jean-Paul Richalet, et Claude Fauquet. 2011. *S'entraîner en altitude: mécanismes, méthodes, exemples, conseils pratiques*. Bruxelles, Belgique: De Boeck, DL 2011.
13. Rao M, et al. *Left ventricular function during acute high-altitude exposure in a large group of healthy young Chinese men*. PLoS One 2015; 10: e0116936.

14. Benoit H, Busso T, Castells J, Geysant A, Denis C. *Decrease in peak heart rate with acute hypoxia in relation to sea level VO<sub>2</sub>(max)*. Eur J Appl Physiol. 2003 Nov; 90(5-6):514-9.
15. Mourot L. *Limitation of Maximal Heart Rate in Hypoxia: Mechanisms and Clinical Importance*. Front Physiol. 2018 Jul 23;9:972.
16. Riley CJ, Gavin M. *Physiological changes to the cardiovascular system at high altitude and its effects on cardiovascular disease*. High Alt Med Biol 2017; 18: 102-13.
17. Schultz MG, Climie RE, Sharman JE. *Ambulatory and central haemodynamics during progressive ascent to high-altitude and associated hypoxia*. J Hum Hypertens 2014; 28: 705-10.
18. Blanco I, Piccari L, Barberà JA. *Pulmonary vasculature in COPD: The silent component*. Respirology. 2016 Aug; 21(6):984-94.
19. 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 Apr;219(4):728-756.
20. Naeije R. *Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude*. Prog Cardiovasc Dis. 2010 May-Jun; 52(6):456-66.
21. Siebenmann C, Lundby C. *Regulation of cardiac output in hypoxia*. Scand J Med Sci Sports 2015; 25 Suppl 14:53-9.
22. Huez S, et al. *Right and left ventricular adaptation to hypoxia: a tissue Doppler imaging study*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;289:H1391-8.
23. Ivy CM, Scott GR. *Control of breathing and the circulation in high-altitude mammals and birds*. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 2015; 186:66-74.
24. Hoiland RL, et al. *Ventilatory and cerebrovascular regulation and integration at high-altitude*. Clin Auton Res 2018; 28:423-35.
25. Slessarev M, et al. *Differences in the control of breathing between Andean highlanders and lowlanders after 10 days acclimatization at 3850 m*. J Physiol 2010; 588:1607-21.
26. Schoene RB. *Limits of respiration at high altitude*. Clin Chest Med. 2005 Sep; 26(3):405-14.
27. Steinback CD, Poulin MJ. *Ventilatory responses to isocapnic and poikilocapnic hypoxia in humans*. Respir Physiol Neurobiol. 2007 Feb 15;155(2):104-13.
28. Kumar P, Prabhakar NR. *Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body*. Compr Physiol 2012; 2:141-219.

29. Richalet JP, Souberbielle JC, Antezana AM, Déchaux M, Le Trong JL, Bienvenu A, Daniel F, Blanchot C, Zittoun J. *Control of erythropoiesis in humans during prolonged exposure to the altitude of 6,542 m.* Am J Physiol. 1994 Mar;266(3 Pt 2):R756-64.
30. Ge RL, Witkowski S, Zhang Y, Alfrey C, Sivieri M, Karlsen T, Resaland GK, Harber M, Stray-Gundersen J, Levine BD. *Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia.* J Appl Physiol (1985). 2002 Jun; 92(6):2361-7.
31. Garcia N, Hopkins SR, Powell FL. *Intermittent vs continuous hypoxia: effects on ventilation and erythropoiesis in humans.* Wilderness Environ Med. 2000 Fall; 11(3):172-9.
32. Rodríguez FA, Casas H, Casas M, Pagés T, Rama R, Ricart A, Ventura JL, Ibáñez J, Viscor G. *Intermittent hypobaric hypoxia stimulates erythropoiesis and improves aerobic capacity.* Med Sci Sports Exerc. 1999 Feb;31(2):264-8.
33. Lucas SJ, Burgess KR, Thomas KN, Donnelly J, Peebles KC, Lucas RA, Fan JL, Cotter JD, Basnyat R, Ainslie PN. *Alterations in cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity during 14 days at 5050 m.* J Physiol. 2011 Feb 1; 589(Pt 3):741-53.
34. Willie CK, Smith KJ, Day TA, Ray LA, Lewis NC, Bakker A, Macleod DB, Ainslie PN. *Regional cerebral blood flow in humans at high altitude: gradual ascent and 2 wk at 5,050 m.* J Appl Physiol (1985). 2014 Apr 1;116(7):905-10.
35. Ainslie PN, Subudhi AW. *Cerebral blood flow at high altitude.* High Alt Med Biol. 2014 Jun; 15(2):133-40.
36. Ryan BJ, Wachsmuth NB, Schmidt WF, Byrnes WC, Julian CG, Lovering AT, Subudhi AW, Roach RC. *AltitudeOmics: rapid hemoglobin mass alterations with early acclimatization to and de-acclimatization from 5260 m in healthy humans.* PLoS One. 2014 Oct 1;9(10): e108788.
37. Subudhi AW, et al. *AltitudeOmics: the integrative physiology of human acclimatization to hypobaric hypoxia and its retention upon reascent.* PLoS One. 2014 Mar 21; 9(3):e92191.
38. Ainslie PN, Lucas SJ, Burgess KR. *Breathing and sleep at high altitude.* Respir Physiol Neurobiol. 2013 Sep 15;188(3):233-56.
39. Reynolds RD, Lickteig JA, Deuster PA, Howard MP, Conway JM, Pietersma A, deStoppelaar J, Deurenberg P. *Energy metabolism increases and regional body fat decreases while regional muscle mass is spared in humans climbing Mt. Everest.* J Nutr. 1999 Jul; 129(7):1307-14.
40. Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR, Rubbens M, Verwegen CR, Richelet JP, Gardette B. *Appetite at "high altitude" [Operation Everest III (Comex-'97)]: a simulated ascent of Mount Everest.* J Appl Physiol (1985). 1999 Jul; 87(1):391-9.

41. Wing-Gaia SL. *Nutritional strategies for the preservation of fat free mass at high altitude.* Nutrients. 2014 Feb 13; 6(2):665-81.
42. Hamad N, Travis SP. *Weight loss at high altitude: pathophysiology and practical implications.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006 Jan; 18(1):5-10.
43. Snyder EM, Carr RD, Deacon CF, Johnson BD. *Overnight hypoxic exposure and glucagon-like peptide-1 and leptin levels in humans.* Appl Physiol Nutr Metab. 2008 Oct; 33(5):929-35.
44. Barnholt KE, Hoffman AR, Rock PB, Muza SR, Fulco CS, Braun B, Holloway L, Mazzeo RS, Cymerman A, Friedlander AL. *Endocrine responses to acute and chronic high-altitude exposure (4,300 meters): modulating effects of caloric restriction.* Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006 Jun; 290(6): E1078-88.
45. Luks AM, Swenson ER, Bartsch P. *Acute high-altitude sickness.* Eur Respir Rev 2017; 26:160096.
46. Bartsch P, Swenson ER. *Acute high-altitude illnesses.* N Engl JMed 2013; 369:1666-7.
47. Meier D, et al. *Does this patient have acute mountain sick-ness? The rational clinical examination systematic review.* JAMA 2017;318:1810-9.
48. Beidleman BA, et al. *Predictive models of acute mountain sick-ness after rapid ascent to various altitudes.* Med Sci SportsExerc 2013; 45:792-800.
49. Richalet JP, et al. *Physiological risk factors for severe high-altitude illness: a prospective cohort study.* Am J Respir CritCare Med 2012; 185:192-8.
50. Schneider M, et al. *Acute mountain sickness: influence of sus-ceptibility, preexposure, and ascent rate.* Med Sci Sports Exerc2002; 34:1886-91.
51. Ri-Li G, et al. *Obesity: associations with acute mountain sick-ness.* Ann Intern Med 2003; 139:253-7.
52. Wu TY, et al. *Smoking, acute mountain sickness and altitudeacclimatisation: a cohort study.* Thorax 2012; 67:914-9.
53. Rundo JV. *Obstructive sleep apnea basics.* Cleve Clin J Med. 2019 Sep; 86(9 Suppl 1):2-9.
54. Prabhakar NR, Semenza GL. *Regulation of carotid body oxygen sensing by hypoxia-inducible factors.* Pflugers Arch. 2016 Jan; 468(1):71-75.
55. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. *Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review.* Sleep Med Rev. 2017 Aug;34:70-81.

56. Ahmad M, Makati D, Akbar S. *Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea*. Int J Hypertens. 2017; 2017:1848375.
57. Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. *Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome*. Int Heart J. 2005 Sep;46(5):801-9.
58. Gao ZH, Yuan RY, Chen KY, Li GP. *Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome*. Sleep Breath. 2012 Dec;16(4):937-8.
59. Felmet KA, Petersen M. *Obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction*. JAAPA. 2006 Nov;19(11):16-20.
60. McNicholas WT. *Obstructive sleep apnea and inflammation*. Prog Cardiovasc Dis. 2009 Mar-Apr;51(5):392-9.
61. Bonsignore MR, Borel AL, Machan E, Grunstein R. *Sleep apnoea and metabolic dysfunction*. Eur Respir Rev. 2013 Sep 1;22(129):353-64.
62. Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, et al. *Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea*. Eur Respir J 2012; 39: 746–767.
63. Punjabi NM, Beamer BA. *Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing*. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Feb 1;179(3):235-40.
64. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. *Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia*. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Mar;85(3):1151-8.
65. Chen L, Zhang J, Gan TX, Chen-Izu Y, Hasday JD, Karmazyn M, Balke CW, Scharf SM. *Left ventricular dysfunction and associated cellular injury in rats exposed to chronic intermittent hypoxia*. J Appl Physiol (1985). 2008 Jan;104(1):218-23.
66. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D. *Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review*. J Int Neuropsychol Soc. 2004 Sep;10(5):772-85.
67. Twigg GL, Papaioannou I, Jackson M, Ghiassi R, Shaikh Z, Jaye J, Graham KS, Simonds AK, Morrell MJ. *Obstructive sleep apnea syndrome is associated with deficits in verbal but not visual memory*. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Jul 1;182(1):98-103.
68. Alvarez JA, Emory E. *Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review*. Neuropsychol Rev. 2006 Mar;16(1):17-42.
69. Quintero M, Gonzalez-Martin MDC, Vega-Agapito V, Gonzalez C, Obeso A, Farré R, Agapito T, Yubero S. *The effects of intermittent hypoxia on redox status, NF- $\kappa$ B activation,*

- and plasma lipid levels are dependent on the lowest oxygen saturation.* Free Radic Biol Med. 2013 Dec; 65:1143-1154.
70. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. *Updated clinical classification of pulmonary hypertension.* J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24; 62(25 Suppl):D34-41.
71. Vogelmeier CF, et al. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary.* Am J Respir Crit Care Med. 2017 Mar 1;195(5):557-582.
72. Hales CA. *The site and mechanism of oxygen sensing for the pulmonary vessels.* Chest. 1985 Oct;88(4 Suppl):235S-240S.
73. Ghigna MR, Mooi WJ, Grünberg K. *Pulmonary hypertensive vasculopathy in parenchymal lung diseases and/or hypoxia: Number 1 in the Series "Pathology for the clinician"* Edited by Peter Dorfmueller and Alberto Cavazza. Eur Respir Rev. 2017 Jun 28;26(144):170003.
74. Archer S, Michelakis E. *The mechanism(s) of hypoxic pulmonary vasoconstriction: potassium channels, redox O(2) sensors, and controversies.* News Physiol Sci. 2002 Aug; 17:131-7.
75. Aaronson PI, Robertson TP, Ward JP. *Endothelium-derived mediators and hypoxic pulmonary vasoconstriction.* Respir Physiol Neurobiol. 2002 Aug 22;132(1):107-20.
76. Shimoda LA, Sham JS, Liu Q, Sylvester JT. *Acute and chronic hypoxic pulmonary vasoconstriction: a central role for endothelin-1?* Respir Physiol Neurobiol. 2002 Aug 22;132(1):93-106.
77. Galiè N, et al. *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).* Eur Heart J. 2016 Jan 1;37(1):67-119.
78. Faiss R, Girard O, Millet GP. *Advancing hypoxic training in team sports: from intermittent hypoxic training to repeated sprint training in hypoxia.* Br J Sports Med 2013; 47:i45-50.
79. Millet GP, Roels B, Schmitt L, Woorons X, Richalet JP. *Combining hypoxic methods for peak performance.* Sports Med. 2010 Jan 1;40(1):1-25.
80. Chapman RF, Stickford JL, Levine BD. *Altitude training considerations for the winter sport athlete.* Exp Physiol 2010; 95:411-21.

81. Wehrlin JP, Hallen J. *Linear decrease in VO<sub>2</sub>max and performance with increasing altitude in endurance athletes.* Eur J Appl Physiol 2006;96:404-12.
82. Levine BD, Stray-Gundersen J. *‘Living high-training low’: effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance.* J Appl Physiol 1997; 83:102-12.
83. Wilber RL, Stray-Gundersen J, Levine BD. *Effect of hypoxic ‘‘dose’’ on physiological responses and sea level performance.* Med Sci Sports Exerc 2007; 39:1590-9.
84. Brugniaux JV, Schmitt L, Robach P, et al. *Living high-training low: tolerance and acclimatization in elite endurance athletes.* Eur J Appl Physiol 2006; 96:66-77.
85. Baillieul S, Brugniaux J. *Into thin air - Altitude training and hypoxic conditioning: From athlete to patient.* Rev Mal Respir. 2021 Apr;38(4):404-417.
86. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium.* Circulation. 1986 Nov;74(5):1124-36.
87. Shizukuda Y, Mallet RT, Lee SC, Downey HF. *Hypoxic preconditioning of ischaemic canine myocardium.* Cardiovasc Res. 1992 May;26(5):534-42.
88. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, Vinten-Johansen J. *Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003 Aug;285(2):H579-88.
89. Tsai YW, Yang YR, Wang PS, Wang RY. *Intermittent hypoxia after transient focal ischemia induces hippocampal neurogenesis and c-Fos expression and reverses spatial memory deficits in rats.* PLoS One. 2011; 6(8):e24001.
90. Beguin PC, Belaidi E, Godin-Ribuot D, Lévy P, Ribuot C. *Intermittent hypoxia-induced delayed cardioprotection is mediated by PKC and triggered by p38 MAP kinase and Erk1/2.* J Mol Cell Cardiol. 2007 Feb; 42(2):343-51.
91. Beguin PC, Joyeux-Faure M, Godin-Ribuot D, Lévy P, Ribuot C. *Acute intermittent hypoxia improves rat myocardium tolerance to ischemia.* J Appl Physiol (1985). 2005 Sep; 99(3):1064-9.
92. Belaidi E, Beguin PC, Levy P, Ribuot C, Godin-Ribuot D. *Prevention of HIF-1 activation and iNOS gene targeting by low-dose cadmium results in loss of myocardial hypoxic preconditioning in the rat.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008 Feb;294(2):H901-8
93. Meller R, Simon RP. *A critical review of mechanisms regulating remote preconditioning-induced brain protection.* J Appl Physiol (1985). 2015 Nov 15; 119(10):1135-42.
94. Crowley LE, McIntyre CW. *Remote ischaemic conditioning-therapeutic opportunities in renal medicine.* Nat Rev Nephrol. 2013 Dec; 9(12):739-46.

95. Robertson FP, Fuller BJ, Davidson BR. *An Evaluation of Ischaemic Preconditioning as a Method of Reducing Ischaemia Reperfusion Injury in Liver Surgery and Transplantation.* J Clin Med. 2017 Jul 14; 6(7):69.
96. Dahl NA, Balfour WM. *Polonged anoxic survival due to anoxia pre-exposure: Brain ATP, Lactate and Pyruvate.* Am J Physiol. 1964 Aug; 207:452-6.
97. Schurr A, Reid KH, Tseng MT, West C, Rigor BM. *Adaptation of adult brain tissue to anoxia and hypoxia in vitro.* Brain Res. 1986 May 28; 374(2):244-8.
98. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, Hata R, Ueda H, Niinobe M, Handa N, Fukunaga R, Kimura K, Mikoshiba K, et al. *'Ischemic tolerance' phenomenon found in the brain.* Brain Res. 1990 Sep 24; 528(1):21-4.
99. HURTADO A. *Some clinical aspects of life at high altitudes.* Ann Intern Med. 1960 Aug; 53:247-58.
100. Neckár J, Papousek F, Nováková O, Ostádal B, Kolár F. *Cardioprotective effects of chronic hypoxia and ischaemic preconditioning are not additive.* Basic Res Cardiol. 2002 Mar; 97(2):161-7.
101. Meerson FZ, Malyshev IYu. *Adaptation to stress increases the heart resistance to ischemic and reperfusion arrhythmias.* J Mol Cell Cardiol. 1989 Mar;21(3):299-303.
102. Meerson FZ, Ustinova EE, Orlova EH. *Prevention and elimination of heart arrhythmias by adaptation to intermittent high altitude hypoxia.* Clin Cardiol. 1987 Dec; 10(12):783-9.
103. Asemu G, Neckár J, Szárszoi O, Papousek F, Ostádal B, Kolar F. *Effects of adaptation to intermittent high altitude hypoxia on ischemic ventricular arrhythmias in rats.* Physiol Res. 2000; 49(5):597-606.
104. Dong JW, Zhu HF, Zhu WZ, Ding HL, Ma TM, Zhou ZN. *Intermittent hypoxia attenuates ischemia/reperfusion induced apoptosis in cardiac myocytes via regulating Bcl-2/Bax expression.* Cell Res. 2003 Oct; 13(5):385-91.
105. Zhuang J, Zhou Z. *Protective effects of intermittent hypoxic adaptation on myocardium and its mechanisms.* Biol Signals Recept. 1999 Jul-Oct; 8(4-5):316-22.
106. Kolár F, Ostádal B. *Molecular mechanisms of cardiac protection by adaptation to chronic hypoxia.* Physiol Res. 2004;53 Suppl 1: S3-13.
107. Stowe AM, Altay T, Freie AB, Gidday JM. *Repetitive hypoxia extends endogenous neurovascular protection for stroke.* Ann Neurol. 2011 Jun;69(6):975-85.
108. Zhu Y, Zhang Y, Ojwang BA, Brantley MA Jr, Gidday JM. *Long-term tolerance to retinal ischemia by repetitive hypoxic preconditioning: role of HIF-1alpha and heme oxygenase-1.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Apr;48(4):1735-43.

109. Arkhipenko YV, Sazontova TG, Zhukova AG. *Adaptation to periodic hypoxia and hyperoxia improves resistance of membrane structures in heart, liver, and brain.* Bull Exp Biol Med. 2005 Sep;140(3):278-81.
110. Gonchar O, Mankovska I. *Moderate hypoxia/hyperoxia attenuates acute hypoxia-induced oxidative damage and improves antioxidant defense in lung mitochondria.* Acta Physiol Hung. 2012 Dec;99(4):436-46.
111. Semenza GL. *Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1.* Physiology (Bethesda). 2009 Apr; 24:97-106.
112. Murillo D, Kanga C, Mo L, Shiva S. *Nitrite as a mediator of ischemic preconditioning and cytoprotection.* Nitric Oxide. 2011 Aug 1; 25(2):70-80.
113. Xi L, Tekin D, Gursoy E, Salloum F, Levasseur JE, Kukreja RC. *Evidence that NOS2 acts as a trigger and mediator of late preconditioning induced by acute systemic hypoxia.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002 Jul;283(1):H5-12.
114. Qiu Y, Rizvi A, Tang XL, Manchikalapudi S, Takano H, Jadoon AK, Wu WJ, Bolli R. *Nitric oxide triggers late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits.* Am J Physiol. 1997 Dec;273(6):H2931-6.
115. Park AM, Nagase H, Vinod Kumar S, Suzuki YJ. *Acute intermittent hypoxia activates myocardial cell survival signaling.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007 Feb;292(2):H751-7.
116. Moore-Gillon JC, Cameron IR. *Right ventricular hypertrophy and polycythaemia in rats after intermittent exposure to hypoxia.* Clin Sci (Lond). 1985 Nov;69(5):595-9.
117. Joyeux-Faure M, Godin-Ribuot D, Ribouot C. *Erythropoietin and myocardial protection: what's new?* Fundam Clin Pharmacol. 2005 Aug;19(4):439-46.
118. Moore E, Bellomo R. *Erythropoietin (EPO) in acute kidney injury.* Ann Intensive Care. 2011 Mar 21;1(1):3.
119. Ruscher K, Freyer D, Karsch M, Isaev N, Megow D, Sawitzki B, Priller J, Dirnagl U, Meisel A. *Erythropoietin is a paracrine mediator of ischemic tolerance in the brain: evidence from an in vitro model.* J Neurosci. 2002 Dec 1;22(23):10291-301.
120. Wu L, Tan JL, Wang ZH, Chen YX, Gao L, Liu JL, Shi YH, Endoh M, Yang HT. *ROS generated during early reperfusion contribute to intermittent hypobaric hypoxia-afforded cardioprotection against postischemia-induced Ca<sup>(2+)</sup> overload and contractile dysfunction via the JAK2/STAT3 pathway.* J Mol Cell Cardiol. 2015 Apr; 81:150-61.

121. Ravingerová T, Matejíková J, Neckár J, Andelová E, Kolár F. *Differential role of PI3K/Akt pathway in the infarct size limitation and antiarrhythmic protection in the rat heart*. Mol Cell Biochem. 2007 Mar;297(1-2):111-20.
122. Milano G, Abruzzo PM, Bolotta A, Marini M, Terraneo L, Ravara B, Gorza L, Vitadello M, Burattini S, Curzi D, Falcieri E, von Segesser LK, Samaja M. *Impact of the phosphatidylinositide 3-kinase signaling pathway on the cardioprotection induced by intermittent hypoxia*. PLoS One. 2013 Oct 4;8(10): e76659.
123. Rey S, Semenza GL. *Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodelling*. Car-diovasc Res 2010; 86:236-42.
124. Zhong N, Zhang Y, Zhu HF, Wang JC, Fang QZ, Zhou ZN. *Myocardial capillary angiogenesis and coronary flow in ischemia tolerance rat by adaptation to intermittent high altitude hypoxia*. Acta Pharmacol Sin. 2002 Apr;23(4):305-10.
125. Ramond A, Samuel JL, Tonini J, Sanchez H, Ribuot C, Lévy P, et al. *Effect of chronic intermittent hypoxia on cardiac angiogenesis and mitochondrial function*. Fundam Clin Pharmacol (2008) 22:52.
126. Azad P, Ryu J, Haddad GG. *Distinct role of Hsp70 in Drosophila hemocytes during severe hypoxia*. Free Radic Biol Med. 2011 Jul 15;51(2):530-8.
127. Diao LW, Zhao LL, Qi F, Sun ZD, Zhang QH, Wu NS. *Heat shock protein 70 induced by heat stress protects heterotopically transplanted hearts in rats*. Mol Med Rep. 2012 Oct;6(4):729-32.
128. Yeh CH, Hsu SP, Yang CC, Chien CT, Wang NP. *Hypoxic preconditioning reinforces HIF-alpha-dependent HSP70 signaling to reduce ischemic renal failure-induced renal tubular apoptosis and autophagy*. Life Sci. 2010 Jan 16;86(3-4):115-23.
129. Joyeux-Faure M, Arnaud C, Godin-Ribuot D, Ribuot C. *Heat stress preconditioning and delayed myocardial protection: what is new?* Cardiovasc Res. 2003 Dec 1;60(3):469-77.
130. Zhong N, Zhang Y, Fang QZ, Zhou ZN. *Intermittent hypoxia exposure-induced heat-shock protein 70 expression increases resistance of rat heart to ischemic injury*. Acta Pharmacol Sin. 2000 May;21(5):467-72.
131. Finaud J, Lac G, Filaire E. *Oxidative stress: relationship with exercise and training*. Sports Med. 2006;36(4):327-58.
132. Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. *Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2014 Nov 15;307(10): R1181-97.

133. Lundby C, Millet GP, Calbet JA, Bärtsch P, Subudhi AW. *Does 'altitude training' increase exercise performance in elite athletes?* Br J Sports Med. 2012 Sep;46(11):792-5.
134. Parish JM, Somers VK. *Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease.* Mayo Clin Proc. 2004 Aug;79(8):1036-46.
135. Faulhaber M, Gatterer H, Haider T, Linser T, Netzer N, Burtscher M. *Heart rate and blood pressure responses during hypoxic cycles of a 3-week intermittent hypoxia breathing program in patients at risk for or with mild COPD.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Feb 11; 10:339-45.
136. Perim RR, Amorim MR, Bonagamba TLLGH, Machado BH. *Previous exposure to chronic intermittent hypoxia blunts the development of one-kidney, one-clip hypertension in rats.* Exp Physiol. 2018 Apr 1;103(4):473-482.
137. Shatilo VB, Korkushko OV, Ischuk VA, Downey HF, Serebrovskaya TV. *Effects of intermittent hypoxia training on exercise performance, hemodynamics, and ventilation in healthy senior men.* High Alt Med Biol. 2008 Spring;9(1):43-52.
138. Bailey DM, Davies B, Baker J. *Training in hypoxia: modulation of metabolic and cardiovascular risk factors in men.* Med Sci Sports Exerc. 2000 Jun;32(6):1058-66.
139. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasani RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. *Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study.* Circulation. 2010 Feb 2;121(4):505-11.
140. Vedam H, Phillips CL, Wang D, Barnes DJ, Hedner JA, Unger G, Grunstein RR. *Short-term hypoxia reduces arterial stiffness in healthy men.* Eur J Appl Physiol. 2009 Jan;105(1):19-25.
141. Nishiwaki M, Kawakami R, Saito K, Tamaki H, Takekura H, Ogita F. *Vascular adaptations to hypobaric hypoxic training in postmenopausal women.* J Physiol Sci. 2011 Mar;61(2):83-91.
142. Foster G.E., McKenzie D.C., Milsom W.K., Sheel A.W. *Effects of two protocols of intermittent hypoxia on human ventilatory, cardiovascular and cerebral responses to hypoxia.* J. Physiol., 567 (2005), pp. 689-699.
143. Katayama K., Sato Y., Morotome Y., Shima N., Ishida K., Mori S., Miyamura M. *Intermittent hypoxia increases ventilation and Sa(O<sub>2</sub>) during hypoxic exercise and hypoxic chemosensitivity.* J. Appl. Physiol., 90 (2001), pp. 1431-1440.
144. Sheel A.W., Macnutt M.J. *Control of ventilation in humans following intermittent hypoxia.* Appl. Physiol. Nutr. Metab., 33 (2008), pp. 573-581.

145. Fulco CS, Muza SR, Beidleman BA, Demes R, Staab JE, Jones JE, Cymerman A. *Effect of repeated normobaric hypoxia exposures during sleep on acute mountain sickness, exercise performance, and sleep during exposure to terrestrial altitude.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011 Feb;300(2): R428-36.
146. Debevec T, Mekjavic IB. *Short intermittent hypoxic exposures augment ventilation but do not alter regional cerebral and muscle oxygenation during hypoxic exercise.* Respir Physiol Neurobiol. 2012 Apr 30;181(2):132-42.
147. Katayama K, Sato K, Hotta N, Ishida K, Iwasaki K, Miyamura M. *Intermittent hypoxia does not increase exercise ventilation at simulated moderate altitude.* Int J Sports Med. 2007 Jun;28(6):480-7.
148. Robach P, Schmitt L, Brugniaux JV, Roels B, Millet G, Hellard P, Nicolet G, Duvallat A, Fouillot JP, Moutereau S, Lasne F, Pialoux V, Olsen NV, Richalet JP. *Living high-training low: effect on erythropoiesis and aerobic performance in highly-trained swimmers.* Eur J Appl Physiol. 2006 Mar;96(4):423-33.
149. Gore CJ, Sharpe K, Garvican-Lewis LA, Saunders PU, Humberstone CE, Robertson EY, Wachsmuth NB, Clark SA, McLean BD, Friedmann-Bette B, Neya M, Pottgiesser T, Schumacher YO, Schmidt WF. *Altitude training and haemoglobin mass from the optimised carbon monoxide rebreathing method determined by a meta-analysis.* Br J Sports Med. 2013 Dec; 47 (Suppl 1):i31-9.
150. Stray-Gundersen J, Chapman RF, Levine BD. *"Living high-training low" altitude training improves sea level performance in male and female elite runners.* J Appl Physiol (1985). 2001 Sep;91(3):1113-20.
151. Sinex J. A., Chapman R. F. (2015). *Hypoxic Training Methods for Improving Endurance Exercise Performance.* J. Sport Health Sci. 4 (4), 325–332. 10.1016.
152. Ramos-Campo DJ, Martínez-Sánchez F, Esteban-García P, Rubio-Arias JA, Clemente-Suarez VJ, Jiménez-Díaz JF. *The effects of intermittent hypoxia training on hematological and aerobic performance in triathletes.* Acta Physiol Hung. 2015 Dec;102(4):409-18.
153. Park HY, Jung WS, Kim SW, Kim J, Lim K. *Effects of Interval Training Under Hypoxia on Hematological Parameters, Hemodynamic Function, and Endurance Exercise Performance in Amateur Female Runners in Korea.* Front Physiol. 2022 May 18; 13:919008.
154. Park HY, Hwang H, Park J, Lee S, Lim K. *The effects of altitude/hypoxic training on oxygen delivery capacity of the blood and aerobic exercise capacity in elite athletes - a meta-analysis.* J Exerc Nutrition Biochem. 2016 Mar 31;20(1):15-22.

155. Gore CJ, Rodríguez FA, Truijens MJ, Townsend NE, Stray-Gundersen J, Levine BD. *Increased serum erythropoietin but not red cell production after 4 wk of intermittent hypobaric hypoxia (4,000-5,500 m)*. J Appl Physiol (1985). 2006 Nov;101(5):1386-93.
156. Płoszczyca K, Langfort J, Czuba M. *The Effects of Altitude Training on Erythropoietic Response and Hematological Variables in Adult Athletes: A Narrative Review*. Front Physiol. 2018 Apr 11;9:375.
157. Ling Q, Sailan W, Ran J, Zhi S, Cen L, Yang X, Xiaoqun Q. *The effect of intermittent hypoxia on bodyweight, serum glucose and cholesterol in obesity mice*. Pak J Biol Sci. 2008 Mar 15;11(6):869-75.
158. Chen CY, Tsai YL, Kao CL, Lee SD, Wu MC, Mallikarjuna K, Liao YH, Ivy JL, Kuo CH. *Effect of mild intermittent hypoxia on glucose tolerance, muscle morphology and AMPK-PGC-1alpha signaling*. Chin J Physiol. 2010 Feb 28;53(1):62-71.
159. Qin L, Xiang Y, Song Z, Jing R, Hu C, Howard ST. *Erythropoietin as a possible mechanism for the effects of intermittent hypoxia on bodyweight, serum glucose and leptin in mice*. Regul Pept. 2010 Dec 10;165(2-3):168-73.
160. Kelly KR, Williamson DL, Fealy CE, Kriz DA, Krishnan RK, Huang H, Ahn J, Loomis JL, Kirwan JP. *Acute altitude-induced hypoxia suppresses plasma glucose and leptin in healthy humans*. Metabolism. 2010 Feb;59(2):200-5.
161. Pasiakos SM, Berryman CE, Carrigan CT, Young AJ, Carbone JW. *Muscle Protein Turnover and the Molecular Regulation of Muscle Mass during Hypoxia*. Med Sci Sports Exerc. 2017 Jul;49(7):1340-1350.
162. Westerterp KR, Kayser B. *Body mass regulation at altitude*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006 Jan;18(1):1-3.
163. Debevec T, Simpson EJ, Macdonald IA, Eiken O, Mekjavic IB. *Exercise training during normobaric hypoxic confinement does not alter hormonal appetite regulation*. PLoS One. 2014 Jun 2; 9(6):e98874.
164. Debevec T, Simpson EJ, Mekjavic IB, Eiken O, Macdonald IA. *Effects of prolonged hypoxia and bed rest on appetite and appetite-related hormones*. Appetite. 2016 Dec 1; 107:28-37.
165. Mekjavic IB, Amon M, Kölegård R, Kounalakis SN, Simpson L, Eiken O, Keramidis ME, Macdonald IA. *The Effect of Normobaric Hypoxic Confinement on Metabolism, Gut Hormones, and Body Composition*. Front Physiol. 2016 Jun 2; 7:202.
166. Bailey DP, Smith LR, Christmas BC, Taylor L, Stensel DJ, Deighton K, Douglas JA, Kerr CJ. *Appetite and gut hormone responses to moderate-intensity continuous exercise*

- versus high-intensity interval exercise, in normoxic and hypoxic conditions.* *Appetite.* 2015 Jun;89:237-45.
167. Haufe S, Wiesner S, Engeli S, Luft FC, Jordan J. *Influences of normobaric hypoxia training on metabolic risk markers in human subjects.* *Med Sci Sports Exerc.* 2008 Nov;40(11):1939-44.
168. Baltzis D, Bakker JP, Patel SR, et al. *Obstructive sleep apnea and vascular diseases.* *Compr Physiol* 2016; 6:1519-28.
169. Manukhina EB, Belkina LM, Terekhina OL, et al. *Normobaric, intermittent hypoxia conditioning is cardio- and vasoprotective in rats.* *Exp Biol Med (Maywood)* 2013; 238:1413-20.
170. Milano G, Abruzzo PM, Bolotta A, et al. *Impact of the phosphatidylinositolide 3-kinase signaling pathway on the cardioprotection induced by intermittent hypoxia.* *PLoS One* 2013;8: e76659.
171. Meerson FZ, Gomzakov OA, Shimkovich MV. *Adaptation to high altitude hypoxia as a factor preventing development of myocardial ischemic necrosis.* *Am J Cardiol.* 1973 Jan;31(1):30-4.
172. Serebrovskaya TV, Manukhina EB, Smith ML, et al. *Intermittent hypoxia: cause of or therapy for systemic hypertension?* *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233:627-50.
173. Lyamina NP, Lyamina SV, Senchiknin VN, et al. *Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension.* *J Hypertens* 2011; 29:2265-72.
174. Kong Z, Zang Y, Hu Y. *Normobaric hypoxia training causes more weight loss than normoxia training after a 4-week residential camp for obese young adults.* *Sleep Breath.* 2014 Sep;18(3):591-7.
175. Bartscher M, Pachinger O, Ehrenbourg I, et al. *Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease.* *Int J Cardiol* 2004; 96:247-54.
176. Del Pilar Valle M, Garcia-Godos F, Woolcott OO, et al. *Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia.* *J Nucl Cardiol* 2006; 13:69-74.
177. Steiner S, Schueller PO, Schulze V, Strauer BE. *Occurrence of coronary collateral vessels in patients with sleep apnea and total coronary occlusion.* *Chest.* 2010 Mar;137(3):516-20.

178. Dirnagl U, Becker K, Meisel A. *Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use*. *Lancet Neurol* 2009; 8:398-412.
179. Baillieul S, Chacaroun S, Doutreleau S, et al. *Hypoxic conditioning and the central nervous system: a new therapeutic opportunity for brain and spinal cord injuries?* *Exp Biol Med (Maywood)* 2017; 242:1198-206.
180. Miller BA, Perez RS, Shah AR, Gonzales ER, Park TS, Gidday JM. *Cerebral protection by hypoxic preconditioning in a murine model of focal ischemia-reperfusion*. *Neuroreport*. 2001 Jun 13;12(8):1663-9.
181. Qiao Y, Liu Z, Yan X, Luo C. *Effect of intermittent hypoxia on neuro-functional recovery post brain ischemia in mice*. *J Mol Neurosci*. 2015 Apr;55(4):923-30.
182. Manukhina EB, Goryacheva AV, Barskov IV, et al. *Prevention of neurodegenerative damage to the brain in rats in experimental Alzheimer's disease by adaptation to hypoxia*. *Neurosci Behav Physiol* 2010; 40:737-43.
183. Trumbower RD, Jayaraman A, Mitchell GS, et al. *Exposure to acute intermittent hypoxia augments somatic motor function in humans with incomplete spinal cord injury*. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26:163-72.
184. Hayes HB, Jayaraman A, Herrmann M, et al. *Daily intermittent hypoxia enhances walking after chronic spinal cord injury: a randomized trial*. *Neurology* 2014; 82:104-13.
185. Navarrete-Opazo A, Alcayaga J, Sepulveda O, et al. *Repetitive intermittent hypoxia and locomotor training enhances walking function in incomplete spinal cord injury subjects: a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial*. *J Neurotrauma* 2017; 34:1803-12.
186. Mateika JH, El-Chami M, Shaheen D, Ivers B. *Intermittent hypoxia: a low-risk research tool with therapeutic value in humans*. *J Appl Physiol (1985)*. 2015 Mar 1;118(5):520-32.
187. Zhang SX, Wang Y, Gozal D. *Pathological consequences of intermittent hypoxia in the central nervous system*. *Compr Physiol* 2: 1767–1777, 2012.
188. Pichiule P, Chávez JC, Boero J, Arregui A. *Chronic hypoxia induces modification of the N-methyl-D-aspartate receptor in rat brain*. *Neurosci Lett*. 1996 Nov 1;218(2):83-6.
189. Goldbart A, Cheng ZJ, Brittan KR, Gozal D. *Intermittent hypoxia induces time-dependent changes in the protein kinase B signaling pathway in the hippocampal CA1 region of the rat*. *Neurobiol Dis* 14: 440–446, 2003.
190. Schega L, Peter B, Torpel A, Mutschler H, Isermann B, Hamacher D. *Effects of intermittent hypoxia on cognitive performance and quality of life in elderly adults: a pilot study*. *Gerontology* 2013; 59(4): 316-323.

191. Aboubakr SE, Taylor A, Ford R, et al. *Long-term facilitation in obstructive sleep apnea patients during NREM sleep.* J Appl Physiol 2001; 91:2751-7.
192. Rowley JA, Deebajah I, Parikh S, Najjar A, Saha R, Badr MS. *The influence of episodic hypoxia on upper airway collapsibility in subjects with obstructive sleep apnea.* J Appl Physiol (1985). 2007 Sep;103(3):911-6.
193. Panza GS, Puri S, Lin HS, Badr MS, Mateika JH. *Daily Exposure to Mild Intermittent Hypoxia Reduces Blood Pressure in Male Patients with Obstructive Sleep Apnea and Hypertension.* Am J Respir Crit Care Med. 2022 Apr 15;205(8):949-958.
194. Burtscher M, Haider T, Domej W, Linser T, Gatterer H, Faulhaber M, Pocecco E, Ehrenburg I, Tkatchuk E, Koch R, Bernardi L. *Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in patients at risk for or with mild COPD.* Respir Physiol Neurobiol. 2009 Jan 1;165(1):97-103.
195. Haider T, Casucci G, Linser T, Faulhaber M, Gatterer H, Ott G, Linser A, Ehrenbourg I, Tkatchouk E, Burtscher M, Bernardi L. *Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease.* J Hypertens. 2009 Aug;27(8):1648-54.
196. Kayser B, Verges S. *Hypoxia, energy balance and obesity: from pathophysiological mechanisms to new treatment strategies.* Obes Rev. 2013 Jul; 14(7):579-92.
197. Kayser B, Verges S. *Hypoxia, energy balance, and obesity: An update.* Obes Rev. 2021 Mar;22 Suppl 2: e13192.
198. Dünwald T, Gatterer H, Faulhaber M, Arvandi M, Schobersberger W. *Body composition and body weight changes at different altitude levels: a systematic review and meta-analysis.* Front Physiol. 2019;10:430.
199. Lippel FJ, Neubauer S, Schipfer S, Lichter N, Tufman A, Otto B, Fischer R. *Hypobaric hypoxia causes body weight reduction in obese subjects.* Obesity (Silver Spring). 2010 Apr;18(4):675-81.
200. Chiu LL, Chou SW, Cho YM, et al. *Effect of prolonged intermittent hypoxia and exercise training on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats.* J Biomed Sci 2004; 11:838-46.
201. Wiesner S, Haufe S, Engeli S, Mutschler H, Haas U, Luft FC, Jordan J. *Influences of normobaric hypoxia training on physical fitness and metabolic risk markers in overweight to obese subjects.* Obesity (Silver Spring). 2010 Jan;18(1):116-20.
202. Hayflick L. *Biological aging is no longer an unsolved problem.* Ann N.Y. Acad Sci. 2007 Apr;1100:1-13.

203. Pepe S, Lakatta EG. *Aging hearts and vessels: masters of adaptation and survival*. Cardiovasc Res. 2005 May 1;66(2):190-3.
204. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. *Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor?* Hypertension. 2005 Sep;46(3):454-62.
205. Scuteri A, Lakatta EG. *Bringing prevention in geriatrics: evidences from cardiovascular medicine supporting the new challenge*. Exp Gerontol. 2013 Jan;48(1):64-8.
206. World Health Organization. *Dementia A public Health Priority* [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/dementia/en/](http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/en/) [1st of October, 2019].
207. El Assar M, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. *Oxidative stress and vascular inflammation in aging*. Free Radic Biol Med. 2013 Dec; 65:380-401.
208. Seals DR, Moreau KL, Gates PE, Eskurza I. *Modulatory influences on ageing of the vasculature in healthy humans*. Exp Gerontol. 2006 May;41(5):501-7.
209. Scuteri A, Tesauro M, Rizza S, Iantorno M, Federici M, Lauro D, Campia U, Turriziani M, Fusco A, Cocciolillo G, Lauro R. *Endothelial function and arterial stiffness in normotensive normoglycemic first-degree relatives of diabetic patients are independent of the metabolic syndrome*. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2008 Jun;18(5):349-56.
210. Edelberg JM, Reed MJ. *Aging and angiogenesis*. Front Biosci. 2003 Sep 1; 8:s1199-209.
211. Viridis A, Ghiadoni L, Giannarelli C, Taddei S. *Endothelial dysfunction and vascular disease in later life*. Maturitas. 2010 Sep;67(1):20-4.
212. Toda N. *Age-related changes in endothelial function and blood flow regulation*. Pharmacol Ther. 2012 Feb;133(2):159-76
213. Brandes RP, Fleming I, Busse R. *Endothelial aging*. Cardiovasc Res. 2005 May 1;66(2):286-94.
214. Matz RL, Andriantsitohaina R. *Age-related endothelial dysfunction: potential implications for pharmacotherapy*. Drugs Aging. 2003;20(7):527-50.
215. Rodríguez-Mañas L, El-Assar M, Vallejo S, López-Dóriga P, Solís J, Petidier R, Montes M, Nevado J, Castro M, Gómez-Guerrero C, Peiró C, Sánchez-Ferrer CF. *Endothelial dysfunction in aged humans is related with oxidative stress and vascular inflammation*. Aging Cell. 2009 Jun;8(3):226-38.
216. West JB. *Physiological Effects of Chronic Hypoxia*. N Engl J Med. 2017 May 18;376(20):1965-1971.

217. Sattler S, Kennedy-Lydon T, editors. *The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology*. Springer International Publishing; 2017 Jun 30.
218. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. *The role of nitric oxide on endothelial function*. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012 Jan;10(1):4-18.
219. Francis SH, Busch JL, Corbin JD, Sibley D. *cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action*. *Pharmacol Rev*. 2010 Sep;62(3):525-63.
220. Carlstrom M, Montenegro MF. *Therapeutic value of stimulating the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway to attenuate oxidative stress and restore nitric oxide bioavailability in cardiorenal disease*. *J Intern Med*. 2019 Jan;285(1):2-18.
221. Ignarro LJ, Harbison RG, Wood KS, Kadowitz PJ. *Activation of purified soluble guanylate cyclase by endothelium-derived relaxing factor from intrapulmonary artery and vein: stimulation by acetylcholine, bradykinin and arachidonic acid*. *J Pharmacol Exp Ther*. 1986 Jun;237(3):893-900.
222. Gresele P, Momi S, Guglielmini G. *Nitric oxide-enhancing or -releasing agents as antithrombotic drugs*. *Biochem Pharmacol*. 2019 Aug; 166:300-312.
223. van der Loo B, Labugger R, Skepper JN, Bachschmid M, Kilo J, Powell JM, Palacios-Callender M, Erusalimsky JD, Quaschnig T, Malinski T, Gygi D, Ullrich V, Lüscher TF. *Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging*. *J Exp Med*. 2000 Dec 18;192(12):1731-44.
224. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. *Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction*. *Crit Care Clin*. 2020 Apr;36(2):307-321.
225. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, McCann L, Fukai T, Holland SM, Mitch WE, Harrison DG. *Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension*. *J Clin Invest*. 2003 Apr;111(8):1201-9.
226. Buford TW. Hypertension and aging. *Ageing Res Rev*. 2016 Mar; 26:96-111.
227. Ishikawa K, Calzavacca P, Bellomo R, Bailey M, May CN. *Effect of selective inhibition of renal inducible nitric oxide synthase on renal blood flow and function in experimental hyperdynamic sepsis*. *Crit Care Med*. 2012 Aug;40(8):2368-75.
228. Rossitch E Jr, Alexander E 3rd, Black PM, Cooke JP. *L-arginine normalizes endothelial function in cerebral vessels from hypercholesterolemic rabbits*. *J Clin Invest*. 1991 Apr;87(4):1295-9.

229. de Almeida AJPO, de Almeida Rezende MS, et al. *Unveiling the Role of Inflammation and Oxidative Stress on Age-Related Cardiovascular Diseases*. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 May 8; 2020:1954398.
230. Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, Gug C, Stoian D, Luca CT, Atanasov AG. *Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases*. *Front Immunol*. 2017 Aug 31; 8:1058.
231. Raz N, Daugherty AM. Pathways to Brain Aging and Their Modifiers: *Free-Radical-Induced Energetic and Neural Decline in Senescence (FRIENDS) Model - A Mini-Review*. *Gerontology*. 2018;64(1):49-57.
232. Libby P. *Inflammation in atherosclerosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Sep;32(9):2045-51.
233. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. *Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence*. *Am J Clin Nutr*. 2000 Nov;72(5 Suppl):1307S-1315S.
234. Chelombitko, M. A. (2018). *Role of reactive oxygen species in inflammation: A mini-review*. *Moscow University Biological Sciences Bulletin*, 73(4), 199–202. 10.3103.
235. Ferrucci L, Fabbri E. *Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty*. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Sep;15(9):505-522.
236. Csiszar A, Ungvari Z, Edwards JG, Kaminski P, Wolin MS, Koller A, Kaley G. *Aging-induced phenotypic changes and oxidative stress impair coronary arteriolar function*. *Circ Res*. 2002 Jun 14;90(11):1159-66.
237. Toth P, Tarantini S, Tucsek Z, Ashpole NM, Sosnowska D, Gautam T, Ballabh P, Koller A, Sonntag WE, Csiszar A, Ungvari Z. *Resveratrol treatment rescues neurovascular coupling in aged mice: role of improved cerebrovascular endothelial function and downregulation of NADPH oxidase*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014 Feb;306(3):H299-308.
238. Hanon O, Haulon S, Lenoir H, Seux ML, Rigaud AS, Safar M, Girerd X, Forette F. *Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss*. *Stroke*. 2005 Oct;36(10):2193-7.
239. Tarumi T, Ayaz Khan M, Liu J, Tseng BY, Parker R, Riley J, Tinajero C, Zhang R. *Cerebral hemodynamics in normal aging: central artery stiffness, wave reflection, and pressure pulsatility*. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 Jun;34(6):971-8.

240. Tarumi T, Zhang R. Cerebral blood flow in normal aging adults: *cardiovascular determinants, clinical implications, and aerobic fitness*. J Neurochem. 2018 Mar;144(5):595-608.
241. Wagenseil JE, Mecham RP. *Elastin in large artery stiffness and hypertension*. J Cardiovasc Transl Res. 2012 Jun;5(3):264-73.
242. AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, Canepa M, Wright J, Elango P, Scuteri A, Najjar SS, Ferrucci L, Lakatta EG. *Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging*. Hypertension. 2013 Nov;62(5):934-41.
243. Todorovich-Hunter L, Johnson DJ, Ranger P, Keeley FW, Rabinovitch M. *Altered elastin and collagen synthesis associated with progressive pulmonary hypertension induced by monocrotaline. A biochemical and ultrastructural study*. Lab Invest. 1988 Feb;58(2):184-95.
244. Wolinsky H. *Response of the rat aortic media to hypertension. Morphological and chemical studies*. Circ Res. 1970 Apr;26(4):507-22.
245. Dao HH, Essalihi R, Bouvet C, Moreau P. *Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension*. Cardiovasc Res. 2005 May 1;66(2):307-17.
246. John R, Thomas J. *Chemical compositions of elastins isolated from aortas and pulmonary tissues of humans of different ages*. Biochem J. 1972 Mar;127(1):261-9.
247. Watanabe M, Sawai T, Nagura H, Suyama K. *Age-related alteration of cross-linking amino acids of elastin in human aorta*. Tohoku J Exp Med. 1996 Oct;180(2):115-30.
248. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. *Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients*. Hypertension. 2001 May;37(5):1236-41.
249. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. *Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension*. Stroke. 2003 May;34(5):1203-6.
250. Singer J, Trollor JN, Baune BT, Sachdev PS, Smith E. *Arterial stiffness, the brain and cognition: a systematic review*. Ageing Res Rev. 2014 May;15:16-27.
251. van Sloten TT, Protogerou AD, Henry RM, Schram MT, Launer LJ, Stehouwer CD. *Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis*. Neurosci Biobehav Rev. 2015 Jun;53:121-30.

252. Benetos A, Watfa G, Hanon O, Salvi P, Fantin F, Toulza O, Manckoundia P, Agnoletti D, Labat C, Gautier S; PARTAGE Study Investigators. *Pulse wave velocity is associated with 1-year cognitive decline in the elderly older than 80 years: the PARTAGE study.* J Am Med Dir Assoc. 2012 Mar;13(3):239-43.
253. Hajjar I, Goldstein FC, Martin GS, Quyyumi AA. *Roles of Arterial Stiffness and Blood Pressure in Hypertension-Associated Cognitive Decline in Healthy Adults.* Hypertension. 2016 Jan;67(1):171-5.
254. Pase MP, Himali JJ, Mitchell GF, Beiser A, Maillard P, Tsao C, Larson MG, DeCarli C, Vasan RS, Seshadri S. *Association of Aortic Stiffness With Cognition and Brain Aging in Young and Middle-Aged Adults: The Framingham Third Generation Cohort Study.* Hypertension. 2016 Mar;67(3):513-9.
255. Sadekova N, Vallerand D, Guevara E, Lesage F, Girouard H. *Carotid calcification in mice: a new model to study the effects of arterial stiffness on the brain.* J Am Heart Assoc. 2013 Jun 19;2(3): e000224.
256. Sadekova N, Iulita MF, Vallerand D, Muhire G, Bourmoum M, Claing A, Girouard H. *Arterial stiffness induced by carotid calcification leads to cerebral gliosis mediated by oxidative stress.* J Hypertens. 2018 Feb;36(2):286-298.
257. Muhire G, Iulita MF, Vallerand D, Youwakim J, Gratuze M, Petry FR, Planel E, Ferland G, Girouard H. *Arterial Stiffness Due to Carotid Calcification Disrupts Cerebral Blood Flow Regulation and Leads to Cognitive Deficits.* J Am Heart Assoc. 2019 May 7;8(9): e011630.
258. Willie CK, et al. *Utility of transcranial Doppler ultrasound for the integrative assessment of cerebrovascular function.* J Neurosci Methods. 2011 Mar 30;196(2):221-37.
259. Lavi S, Gaitini D, Milloul V, Jacob G. *Impaired cerebral CO<sub>2</sub> vasoreactivity: association with endothelial dysfunction.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006 Oct;291(4):H1856-61.
260. Johnson NA, Jahng GH, Weiner MW, Miller BL, Chui HC, Jagust WJ, Gorno-Tempini ML, Schuff N. *Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience.* Radiology. 2005 Mar;234(3):851-9.
261. Lu H, Xu F, Rodrigue KM, Kennedy KM, Cheng Y, Flicker B, Hebrank AC, Uh J, Park DC. *Alterations in cerebral metabolic rate and blood supply across the adult lifespan.* Cereb Cortex. 2011 Jun;21(6):1426-34.

262. Manukhina EB, Downey HF, Shi X, Mallet RT. *Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease*. *Exp Biol Med* (Maywood). 2016 Jun;241(12):1351-63.
263. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. *Clinical definition of sarcopenia*. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014 Sep;11(3):177-80.
264. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. *Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr*. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Jul;89(1):81-8.
265. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People*. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23.
266. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. *Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability*. *J Am Geriatr Soc*. 2002 May;50(5):889-96.
267. Lyu W, Wolinsky FD. *The Onset of ADL Difficulties and Changes in Health-Related Quality of Life*. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Nov 6;15(1):217.
268. Knurowski T, van Dijk JP, Geckova AM, Brzyski P, Tobiasz-Adamczyk B, van den Heuvel WJ. *Socio-economic health differences among the elderly population in Krakow, Poland*. *Soz Praventivmed*. 2005;50(3):177-85.
269. de Boer A, Ter Horst GJ, Lorist MM. *Physiological and psychosocial age-related changes associated with reduced food intake in older persons*. *Ageing Res Rev*. 2013 Jan;12(1):316-28.
270. Noel M, Reddy M. *Nutrition and aging*. *Prim Care*. 2005 Sep;32(3):659-69.
271. Galloza J, Castillo B, Micheo W. *Benefits of Exercise in the Older Population*. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017 Nov;28(4):659-669.
272. Reiner M, Niermann C, Jekauc D, Woll A. *Long-term health benefits of physical activity--a systematic review of longitudinal studies*. *BMC Public Health*. 2013 Sep 8; 13:813.
273. Steffl M, Bohannon RW, Sontakova L, Tufano JJ, Shiells K, Holmerova I. *Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis*. *Clin Interv Aging*. 2017 May 17; 12:835-845.

274. Harvey SB, Øverland S, Hatch SL, Wessely S, Mykletun A, Hotopf M. *Exercise and the Prevention of Depression: Results of the HUNT Cohort Study*. Am J Psychiatry. 2018 Jan 1;175(1):28-36.
275. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Macchi C. *Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies*. J Intern Med. 2011 Jan;269(1):107-17.
276. Fox KR, Ku PW, Hillsdon M, Davis MG, Simmonds BA, Thompson JL, Stathi A, Gray SF, Sharp DJ, Coulson JC. *Objectively assessed physical activity and lower limb function and prospective associations with mortality and newly diagnosed disease in UK older adults: an OPAL four-year follow-up study*. Age Ageing. 2015 Mar;44(2):261-8.
277. World Health Organization (2018). *Physical activity and older adults*. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>.
278. Seals DR, Nagy EE, Moreau KL. *Aerobic exercise training and vascular function with ageing in healthy men and women*. J Physiol. 2019 Oct;597(19):4901-4914.
279. Seals DR, Edward F. Adolph Distinguished Lecture: *The remarkable anti-aging effects of aerobic exercise on systemic arteries*. J Appl Physiol (1985). 2014 Sep 1;117(5):425-39.
280. Seals DR, Desouza CA, Donato AJ, Tanaka H. *Habitual exercise and arterial aging*. J Appl Physiol (1985). 2008 Oct;105(4):1323-32.
281. Barnes JN, Corkery AT. *Exercise Improves Vascular Function, but does this Translate to the Brain?* Brain Plast. 2018 Dec 12;4(1):65-79.
282. Drapeau A, Labrecque L, Imhoff S, Paquette M, Le Blanc O, Malenfant S, Brassard P. *Six weeks of high-intensity interval training to exhaustion attenuates dynamic cerebral autoregulation without influencing resting cerebral blood velocity in young fit men*. Physiol Rep. 2019 Aug; 7 (15):e14185.
283. Tanaka H, Shimizu S, Ohmori F, Muraoka Y, Kumagai M, Yoshizawa M, Kagaya A. *Increases in blood flow and shear stress to nonworking limbs during incremental exercise*. Med Sci Sports Exerc. 2006 Jan;38(1):81-5.
284. Manukhina EB, Jasti D, Vanin AF, Downey HF. *Intermittent hypoxia conditioning prevents endothelial dysfunction and improves nitric oxide storage in spontaneously hypertensive rats*. Exp Biol Med (Maywood). 2011 Jul;236(7):867-73.
285. « Obésité et surpoids » [archive], sur who.int, Organisation mondiale de la santé, 16 février 2018. <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/fr/>.
286. Haslam D., Sattar N., Lean M. *Obesity-time to wake up*. Bmj, 2006.333(7569) : p. 640-642.

287. « National Adult BMI > Data Download > NCD-RisC » [archive], sur [ncdrisc.org](http://www.ncdrisc.org) (consulté le 22 février 2020) <http://www.ncdrisc.org/data-downloads-adiposity.html>.
288. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR et al. *Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults*, N Engl J Med, 2010; 363:2211-2219.
289. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. *Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies*. Lancet. 2009 Mar 28;373(9669):1083-96.
290. Tremblay A, Chaput JP, « *About unsuspected potential determinants of obesity* », Appl Physiol Nutr Metab, vol. 33, n° 4, août 2008, p. 791–6.
291. Christelle Quenot. *Antécédents psychotraumatiques et psychopathologie des patients obèses candidats à la chirurgie bariatrique*. Thèse d'exercice, UFR de médecine, université de Lorraine, octobre 2012, consultée le 3 mai 2013.
292. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. *Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity*. Am J Clin Nutr. 2004 Apr;79(4):537-43.
293. Modi N, Murgasova D, Ruager-Martin R, Thomas EL, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Doré CJ, Alavi A, Bell JD. *The influence of maternal body mass index on infant adiposity and hepatic lipid content*. Pediatr Res. 2011 Sep;70(3):287-91.
294. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GG, Devlin AM. *Childhood obesity and cardiovascular dysfunction*. J Am Coll Cardiol. 2013; 62:1309-1319.
295. O'Brien PD, Hinder LM, Callaghan BC, Feldman EL. *Neurological consequences of obesity*. Lancet Neurol. 2017 Jun;16(6):465-477.
296. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. *Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction*. Circ Res. 2021 Apr 2;128(7):951-968.
297. Kloting N, Bluher M. *Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome*. Rev Endocr Metab Disord. 2014;15(4):277-87.
298. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. *Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance*. Science. 1993;259(5091):87–91.
299. Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN. *Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation*. Diabetes. 2011;60(10):2441-9.
300. Patel S, Santani D. *Role of NF-κB in the pathogenesis of diabetes and its associated complications*. Pharmacological Reports. 2009;61(4):595-603.

301. Rashid S, Genest J. *Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism. Obesity* (Silver Spring). 2007 Dec;15(12):2875-88.
302. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. *Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:476279.
303. Clark MG. *Impaired microvascular perfusion: a consequence of vascular dysfunction and a potential cause of insulin resistance in muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Oct; 295(4):E732-50.
304. Tilg H, Moschen AR. *Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nat Rev Immunol.* 2006 Oct; 6(10):772-83.
305. Powell-Wiley, T. M. et al. *Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation.* 2021; 143(21), e984-e1010.
306. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP ; for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. Circulation.* 2002;105:2712–2718.
307. Rocha VZ, Libby P. *Obesity, inflammation, and atherosclerosis. Nat Rev Cardiol.* 2009; 6:399-409.
308. Couillard C, Ruel G, Archer WR, Pomerleau S, Bergeron J, Couture P, Lamarche B, Bergeron N. *Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6454-6459.
309. Grundy SM. *Metabolic syndrome update. Trends Cardiovasc Med.* 2016; 26:364-373.
310. Engin A. *Endothelial dysfunction in obesity. Adv Exp Med Biol.* 2017; 960:345-379.
311. De Michele M, Panico S, Iannuzzi A, Celentano E, Ciardullo AV, Galasso R, Sacchetti L, Zarrilli F, Bond MG, Rubba P. *Association of obesity and central fat distribution with carotid artery wall thickening in middle-aged women. Stroke.* 2002;33:2923-2928.
312. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. *Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. Transl Res.* 2014; 164:345-356.
313. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. *Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation.* 2006;113:898-918.

314. Chiuve SE, Sun Q, Sandhu RK, Tedrow U, Cook NR, Manson JE, Albert CM. *Adiposity throughout adulthood and risk of sudden cardiac death in women*. JACC Clin Electrophysiol. 2015; 1:520-528.
315. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. *Body mass index, abdominal fatness, and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies*. Eur J Epidemiol. 2018; 33:711-722.
316. Hookana E, Junttila MJ, Puurunen VP, Tikkanen JT, Kaikkonen KS, Kortelainen ML, Myerburg RJ, Huikuri HV. *Causes of nonischemic sudden cardiac death in the current era*. Heart Rhythm. 2011;8:1570-1 575.
317. Joyner MJ, Casey DP. *Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs*. Physiol. Rev. 2015 ;95 :549-601.
318. Laughlin MH, Davis MJ, Secher NH et al. *Peripheral circulation*. Compr. Physiol. 2012 ;2 :321-447.
319. Hodnett BL, Hester RL. *Regulation of muscle blood flow in obesity*. Microcirculation. 2007 Jun-Jul;14(4-5):273-88.
320. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. *Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors*. Pediatrics 2006 ; 117:1560-1567.
321. Negrão CE, Trombetta IC, Batalha LT, Ribeiro MM, Rondon MU, Tinucci T, Forjaz CL, Barretto AC, Halpern A, Villares SM. *Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women*. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001 Aug;281(2):H469-75.
322. Ribeiro MM, Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Forjaz CL, Barretto AC, Villares SM, Negrão CE. *Muscle sympathetic nerve activity and hemodynamic alterations in middle-aged obese women*. Braz J Med Biol Res. 2001 Apr;34(4):475-8.
323. Kingwell BA, Formosa M, Muhlmann M, Bradley SJ, McConell GK. *Type 2 diabetic individuals have impaired leg blood flow responses to exercise: role of endothelium-dependent vasodilation*. Diabetes Care. 2003 Mar;26(3):899-904.
324. Menon RK, Grace AA, Burgoyne W, Fonseca VA, James IM, Dandona P. *Muscle blood flow in diabetes mellitus. Evidence of abnormality after exercise*. Diabetes Care. 1992 May;15(5):693-5.

325. Hoshiyama M, Li B, Yao J, Harada T, Morioka T, Oite T. *Effect of high glucose on nitric oxide production and endothelial nitric oxide synthase protein expression in human glomerular endothelial cells*. *Nephron Exp Nephrol*. 2003;95(2): e62-8.
326. Frisbee JC. *Obesity, insulin resistance, and microvessel density*. *Microcirculation*. 2007 Jun-Jul;14(4-5):289-98.
327. Frisbee JC. *Reduced nitric oxide bioavailability contributes to skeletal muscle microvessel rarefaction in the metabolic syndrome*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005 Aug; 289(2):R307-R316.
328. Stapleton PA, James ME, Goodwill AG, Frisbee JC. *Obesity and vascular dysfunction*. *Pathophysiology*. 2008 Aug;15(2):79-89.
329. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, van Hinsbergh VW. *Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity*. *Cell Tissue Res*. 2009 Jan;335(1):165-89
330. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. *A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1997; 21:941-947.
331. Adams SO, Grady KE, Wolk CH, Mukaida C. *Weight loss: a comparison of group and individual interventions*. *J Am Diet Assoc*. 1986; 86:485-490.
332. *Activité physique, contextes et effets sur la santé*. Inserm 2008. <http://www.inserm.fr/index.php>.
333. WHO, WHO. *Global recommendations on physical activity for health 2010*. [http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_adults/en/index.html](http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/en/index.html).
334. Wen CP, Wai JPM, Tsai MK *et al*. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 2011; 378:1244-53.
335. Moreira JBN, Wohlwend M, Wisløff U. *Exercise and cardiac health: physiological and molecular insights*. *Nat Metab*. 2020 Sep;2(9):829-839.
336. Bąk-Sosnowska M, Gruszczyńska M, Skrypnik D, Grzegorzyn S, Karolkiewicz J, Ratajczak M, Mądry E, Walkowiak J, Bogdański P. *Type of Physical Training and Selected Aspects of Psychological Functioning of Women with Obesity: A Randomised Trial*. *Nutrients*. 2021 Jul 26;13(8):2555.
337. Pucci G. *Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature*. *Pharmacol. Res*. 2017;120:34-42.

338. Bull F., Goenka S., Lambert V., Pratt M. Physical Activity for the Prevention of Cardiometabolic Disease. In: Prabhakaran D., Anand S., Gaziano T.A., Mbanya J.C., Wu Y., Nugent R., editors. *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders*. 3rd ed. The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; Washington, DC, USA: 2017. Chapter 5.
339. Myers J. The new AHA/ACC guidelines on cardiovascular risk: *When will fitness get the recognition it deserves?* Mayo Clin. Proc. 2014; 89:722-726.
340. Sallis R.E., Matuszak J.M., Baggish A.L., Franklin B.A., Chodzko-Zajko W., Fletcher B.J., Gregory A., Joy E., Matheson G., McBride P., et al. *Call to Action on Making Physical Activity Assessment and Prescription a Medical Standard of Care*. Curr. Sports Med. Rep. 2016; 15:207-214.
341. Omura J.D., Bellissimo M.P., Watson K.B., Loustalot F., Fulton J.E., Carlson S.E. *Primary care providers' physical activity counseling and referral practices and barriers for cardiovascular disease prevention*. Prev. Med. 2018; 108:115-122.
342. Roberts C.K., Hevener A.L., Barnard R.J. *Metabolic syndrome and insulin resistance: Underlying causes and modification by exercise training*. Compr. Physiol. 2013; 3:1-58.
343. Henriksen E.J. *Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance*. J. Appl. Physiol. 2002;93:788-796.
344. Kay SJ, Fiatarone Singh MA. *The influence of physical activity on abdominal fat: a systematic review of the literature*. Obes Rev. 2006 May;7(2):183-200.
345. Mendelson M, Michallet AS, Monneret D, Perrin C, Estève F, Lombard PR, Faure P, Lévy P, Favre-Juvin A, Pépin JL, Wuyam B, Flore P. *Impact of exercise training without caloric restriction on inflammation, insulin resistance and visceral fat mass in obese adolescents*. Pediatr Obes. 2015 Aug;10(4):311-9.
346. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. *Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients*. BMJ. 2001 Mar 24;322(7288):716-20.
347. Bruce CR, Thrush AB, Mertz VA, Bezaire V, Chabowski A, Heigenhauser GJ, Dyck DJ. *Endurance training in obese humans improves glucose tolerance and mitochondrial fatty acid oxidation and alters muscle lipid content*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006 Jul; 291(1):E99-E107.
348. Thune I., Njølstad I., Løchen M.L., Førde O.H. *Physical activity improves the metabolic risk profiles in men and women: The Tromsø Study*. Arch. Intern. Med. 1998; 158:1633-1640.

349. Sloan RP, Shapiro PA, Demeersman RE, McKinley PS, Tracey KJ, Slavov I, Fang Y, Flood PD. *Aerobic exercise attenuates inducible TNF production in humans*. J Appl Physiol (1985). 2007 Sep;103(3):1007-11.
350. Petersen AM, Pedersen BK. *The anti-inflammatory effect of exercise*. J Appl Physiol (1985). 2005 Apr;98(4):1154-62.
351. Wei Y, Chen K, Whaley-Connell AT, Stump CS, Ibdah JA, Sowers JR. *Skeletal muscle insulin resistance: role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008 Mar; 294(3):R673-80.
352. Henriksen EJ. *Exercise training and the antioxidant alpha-lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes*. Free Radic Biol Med. 2006 Jan 1;40(1):3-12.
353. Sell H, Eckel J, Dietze-Schroeder D. *Pathways leading to muscle insulin resistance—the muscle-fat connection*. Arch Physiol Biochem 2006 112: 105-113.
354. Tilg H, Moschen AR. *Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance*. Mol Med 2008 14: 222-231.
355. Frost RA, Lang CH. *Protein kinase B/Akt: a nexus of growth factor and cytokine signaling in determining muscle mass*. J Appl Physiol 2007 103: 378-387.
356. McKinnell IW, Rudnicki MA. *Molecular mechanisms of muscle atrophy*. Cell 2004 119: 907-910.
357. Wang X, Hu Z, Hu J, Du J, Mitch WE. *Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling*. Endocrinology 2006 147: 4160-4168.
358. Zhong M, Tan HW, Gong HP, Wang SF, Zhang Y, Zhang W. *Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis*. Clin Endocrinol (Oxf) 2008 69: 878-884.
359. Varma, V., Yao-Borengasser, A., Rasouli, N., Nolen, G. T., Phanavanh, B., Starks, T., Gurley, C., Simpson, P., McGehee, R. E., Jr, Kern, P. A., & Peterson, C. A. (2009). *Muscle inflammatory response and insulin resistance: synergistic interaction between macrophages and fatty acids leads to impaired insulin action*. American journal of physiology. Endocrinology and metabolism, 296(6), E1300–E1310.
360. Ballor DL, Poehlman ET. *Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding*. Int J Obes Relat Metab Disord. 1994 Jan;18(1):35-40.
361. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. *Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome*. Nutrients. 2019 Jul 19;11(7):1652.

362. Wewege M.A., Thom J.M., Rye K.A., Parmenter B.J. *Aerobic, resistance or combined training: A systematic review and meta-analysis of exercise to reduce cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome*. *Atherosclerosis*. 2018;274:162–171.
363. Ostman C., Smart N.A., Morcos D., Duller A., Ridley W., Jewiss D. *The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis*. *Cardiovasc. Diabetol*. 2017;16:110.
364. Moien-Afshari F, Ghosh S, Elmi S, Rahman MM, Sallam N, Khazaei M, Kieffer TJ, Brownsey RW, Laher I. *Exercise restores endothelial function independently of weight loss or hyperglycaemic status in db/db mice*. *Diabetologia*. 2008 Jul;51(7):1327-37.
365. Marillier M, Borowik A, Chacaroun S, Baillieul S, Doutreleau S, Guinot M, Wuyam B, Tamisier R, Pépin JL, Estève F, Vergès S, Tessier D, Flore P. *High-intensity interval training to promote cerebral oxygenation and affective valence during exercise in individuals with obesity*. *J Sports Sci*. 2022 Jul;40(13):1500-1511.
366. Ekkekakis P. *Pleasure and displeasure from the body: Perspectives from exercise*. *Cogn Emot*. 2003 Mar;17(2):213-239.
367. Jung ME, Bourne JE, Little JP. Where does HIT fit? An examination of the affective response to high-intensity intervals in comparison to continuous moderate- and continuous vigorous-intensity exercise in the exercise intensity-affect continuum. *PLoS One*. 2014 Dec 8;9(12):e114541.
368. Swift DL, McGee JE, Earnest CP, Carlisle E, Nygard M, Johannsen NM. *The effects of exercise and physical activity on weight loss and maintenance*. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):206-13.
369. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. *The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance*. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56(4):441-7.
370. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Blair SN, Church TS. *Effects of clinically significant weight loss with exercise training on insulin resistance and cardiometabolic adaptations*. *Obesity*. 2016;24(4):812-9.
371. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. *Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults*. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41(2):459-71.
372. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. *The physical activity guidelines for Americans*. *JAMA*. 2018;320(19):2020-8.

373. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. *Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease*. J Physiol. 2012 Mar 1;590(5):1077-84.
374. Netzer NC, Chytra R, Küpper T. *Low intense physical exercise in normobaric hypoxia leads to more weight loss in obese people than low intense physical exercise in normobaric sham hypoxia*. Sleep Breath. 2008 May;12(2):129-34.
375. Chacaroun S, Borowik A, Morrison SA, Baillieul S, Flore P, Doutreleau S, Verges S. *Physiological Responses to Two Hypoxic Conditioning Strategies in Healthy Subjects*. Front Physiol. 2017 Jan 10; 7:675.
376. Chacaroun S, Borowik A, Doutreleau S, Belaidi E, Wuyam B, Tamisier R, Pépin JL, Flore P, Verges S. *Cardiovascular and metabolic responses to passive hypoxic conditioning in overweight and mildly obese individuals*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2020 Aug 1; 319(2):R211-R222.
377. Chacaroun S, Borowik A, Vega-Escamilla Y Gonzalez I, Doutreleau S, Wuyam B, Belaidi E, Tamisier R, Pepin JL, Flore P, Verges S. *Hypoxic Exercise Training to Improve Exercise Capacity in Obese Individuals*. Med Sci Sports Exerc. 2020 Aug;52(8):1641-1649.
378. Roger VL, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association*. Circulation. 2012 Jan 3;125(1): e2-e220.
379. Heidenreich PA, et al. *Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association*. Circ Heart Fail. 2013 May;6(3):606-19.
380. McMurray JJ, et al. *The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology*. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2012 Aug;14(8):803-69.
381. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. *Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals*. Lancet. 2018 Feb 10;391(10120):572-580.
382. Mozaffarian D, et al. *Heart disease and stroke statistics — 2016 update: a report from the American Heart Association*. Circulation. 2016; 133: e38-e360.

383. Benjamin EJ, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation. 2017 Mar 7;135(10): e146-e603.
384. Roger VL. *Epidemiology of heart failure*. Circ Res. 2013; 113:646-659.
385. Sidney S, Quesenberry CP, Jaffe MG, Sorel M, Nguyen-Huynh MN, Kushi LH, Go AS, Rana JS. *Recent trends in cardiovascular mortality in the United States and public health goals*. JAMA Cardiol. 2016; 1:594-599.
386. Sidney S, Quesenberry CP, Jaffe MG, Sorel M, Go AS, Rana JS. *Heterogeneity in national U.S. mortality trends within heart disease subgroups, 2000-2015*. BMC Cardiovasc Disord. 2017; 17:192.
387. Glynn P, Lloyd-Jones DM, Feinstein MJ, Carnethon M, Khan SS. *Disparities in cardiovascular mortality related to heart failure in the United States*. J Am Coll Cardiol. 2019; 73:2354-2355.
388. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, Gottdiener JS, Psaty BM, Vasan RS. *Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction*. JACC Heart Fail. 2018; 6:678-685.
389. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. *A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010*. JAMA Intern Med. 2015; 175:996-1004.
390. Conrad N, Judge A, Canoy D, Tran J, Pinho-Gomes AC, Millett ERC, Salimi-Khorshidi G, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. *Temporal trends and patterns in mortality after incident heart failure: a longitudinal analysis of 86 000 individuals*. JAMA Cardiol. 2019
391. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, Kadam UT, Kwok CS, Clark AB, Murchie P, et al. *Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland*. Eur J Heart Fail. 2017; 19:1095-1104.
392. Tuppin, P., et al., *Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study*. Arch Cardiovasc Dis, 2014. 107(3): p. 158-68.
393. Ebong IA, Goff DC Jr, Rodriguez CJ, Chen H, Bertoni AG. *Mechanisms of heart failure in obesity*. Obes Res Clin Pract. 2014 Nov-Dec;8(6): e540-8.
394. Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M, Manemann SM, Chamberlain AM, Jiang R, Roger VL. *Atherosclerotic burden and heart failure after myocardial infarction*. JAMA Cardiol. 2016; 1:156-162.

395. Chamberlain AM, Boyd CM, Manemann SM, Dunlay SM, Gerber Y, Killian JM, Weston SA, Roger VL. *Risk factors for heart failure in the community: differences by age and ejection fraction*. Am J Med. 2020; 133: e237-e248.
396. Mosterd A, Hoes AW. *Clinical epidemiology of heart failure*. Heart. 2007;93:1137-1146.
397. Lloyd-Jones DM, et al. *Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study*. Circulation. 2002; 106:3068-3072.
398. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. *The progression from hypertension to congestive heart failure*. JAMA. 1996; 275:1557-1562.
399. Chapman N, Neal B. *Prospectively designed overviews of recent trials comparing antihypertensive regimens based on different drug classes*. Curr Hypertens Rep. 2001;3:340-349.
400. He J, et al. *Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study*. Arch Intern Med. 2001; 161:996-1002.
401. Ingelsson E, Sundström J, Arnlöv J, Zethelius B, Lind L. *Insulin resistance and risk of congestive heart failure*. JAMA. 2005; 294:334-341.
402. Bibbins-Domingo K, et al. *Predictors of heart failure among women with coronary disease*. Circulation. 2004;110:1424-1430.
403. Gottdiener JS, et al. *Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study*. J Am Coll Cardiol. 2000; 35:1628-1637.
404. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. *Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data*. Arch Intern Med. 1993; 153:1065-1073.
405. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. *The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease*. J Card Fail. 1997;3:249-254.
406. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. *Obesity and the risk of heart failure*. N Engl J Med. 2002 Aug 1;347(5):305-13.
407. Aune D, Sen A, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, Vatten LJ. *Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality: A Systematic*

- Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies*. *Circulation*. 2016 Feb 16;133(7):639-49.
408. Persson CE, Björck L, Lagergren J, Lappas G, Giang KW, Rosengren A. *Risk of Heart Failure in Obese Patients With and Without Bariatric Surgery in Sweden-A Registry-Based Study*. *J Card Fail*. 2017 Jul;23(7):530-537.
409. Sundström J, Bruze G, Ottosson J, Marcus C, Näslund I, Neovius M. *Weight Loss and Heart Failure: A Nationwide Study of Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Treatment*. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):1577-1585.
410. Rider OJ, Francis JM, Ali MK, Petersen SE, Robinson M, Robson MD, Byrne JP, Clarke K, Neubauer S. *Beneficial cardiovascular effects of bariatric surgical and dietary weight loss in obesity*. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Aug 18;54(8):718-26.
411. Berry JD, Pandey A, Gao A, Leonard D, Farzaneh-Far R, Ayers C, DeFina L, Willis B. *Physical fitness and risk for heart failure and coronary artery disease*. *Circ Heart Fail*. 2013 Jul;6(4):627-34.
412. Pandey A, Garg S, Khunger M, Darden D, Ayers C, Kumbhani DJ, Mayo HG, de Lemos JA, Berry JD. *Dose-Response Relationship Between Physical Activity and Risk of Heart Failure: A Meta-Analysis*. *Circulation*. 2015 Nov 10;132(19):1786-94.
413. Brinker SK, Pandey A, Ayers CR, Barlow CE, DeFina LF, Willis BL, Radford NB, Farzaneh-Far R, de Lemos JA, Drazner MH, Berry JD. *Association of cardiorespiratory fitness with left ventricular remodeling and diastolic function: the Cooper Center Longitudinal Study*. *JACC Heart Fail*. 2014 Jun;2(3):238-46.
414. Pandey A, Patel M, Gao A, Willis BL, Das SR, Leonard D, Drazner MH, de Lemos JA, DeFina L, Berry JD. *Changes in mid-life fitness predicts heart failure risk at a later age independent of interval development of cardiac and noncardiac risk factors: the Cooper Center Longitudinal Study*. *Am Heart J*. 2015 Feb;169(2):290-297.e1.
415. Parodi O, De Maria R, Roubina E. *Redox state, oxidative stress and endothelial dysfunction in heart failure: the puzzle of nitrate-thiol interaction*. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007 Oct;8(10):765-74.
416. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. *Inflammation and endothelial dysfunction as therapeutic targets in patients with heart failure*. *Int J Cardiol*. 2005 Apr 28;100(3):347-53.
417. Hare JM, Stamler JS. *NO/redox disequilibrium in the failing heart and cardiovascular system*. *J Clin Invest*. 2005 Mar;115(3):509-17.

418. Ontkcan M, Gay R, Greenberg B. *Diminished endothelium-derived relaxing factor activity in an experimental model of chronic heart failure*. *Circ Res*. 1991 Oct;69(4):1088-96.
419. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. *Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update*. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017 Jan;219(1):22-96.
420. Agnoletti L, Curello S, Bachetti T, Malacarne F, Gaia G, Comini L, Volterrani M, Bonetti P, Parrinello G, Cadei M, Grigolato PG, Ferrari R. *Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor-alpha*. *Circulation*. 1999 Nov 9;100(19):1983-91.
421. Smith CJ, Sun D, Hoegler C, Roth BS, Zhang X, Zhao G, Xu XB, Kobari Y, Pritchard K Jr, Sessa WC, Hintze TH. *Reduced gene expression of vascular endothelial NO synthase and cyclooxygenase-1 in heart failure*. *Circ Res*. 1996 Jan;78(1):58-64.
422. Münzel T, Harrison DG. *Increased superoxide in heart failure: a biochemical baroreflex gone awry*. *Circulation*. 1999 Jul 20;100(3):216-8.
423. Bauersachs J, Bouloumié A, Fraccarollo D, Hu K, Busse R, Ertl G. *Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression: role of enhanced vascular superoxide production*. *Circulation*. 1999 Jul 20;100(3):292-8.
424. Davignon J, Ganz P. *Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis*. *Circulation*. 2004 Jun 15; 109(23 Suppl 1):III27-32.
425. Bauersachs J, Widder JD. *Endothelial dysfunction in heart failure*. *Pharmacol Rep*. 2008 Jan-Feb;60(1):119-26.
426. Blair JE, Manuchehry A, Chana A, Rossi J, Schrier RW, Burnett JC, Gheorghide M. *Prognostic markers in heart failure--congestion, neurohormones, and the cardiorenal syndrome*. *Acute Card Care*. 2007;9(4):207-13.
427. Treasure CB, Vita JA, Cox DA, Fish RD, Gordon JB, Mudge GH, Colucci WS, Sutton MG, Selwyn AP, Alexander RW, et al. *Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy*. *Circulation*. 1990 Mar;81(3):772-9.
428. Ramsey MW, Goodfellow J, Jones CJ, Luddington LA, Lewis MJ, Henderson AH. *Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure*. *Circulation*. 1995 Dec 1;92(11):3212-9.

429. Mitchell GF, Tardif JC, Arnold JM, Marchiori G, O'Brien TX, Dunlap ME, Pfeffer MA. *Pulsatile hemodynamics in congestive heart failure*. Hypertension. 2001 Dec 1;38(6):1433-9.
430. Buus NH, Bøttcher M, Hermansen F, Sander M, Nielsen TT, Mulvany MJ. *Influence of nitric oxide synthase and adrenergic inhibition on adenosine-induced myocardial hyperemia*. Circulation. 2001 Nov 6; 104(19):2305-10.
431. Scherrer-Crosbie M, Ullrich R, Bloch KD, Nakajima H, Nasser B, Aretz HT, Lindsey ML, Vançon AC, Huang PL, Lee RT, Zapol WM, Picard MH. *Endothelial nitric oxide synthase limits left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice*. Circulation. 2001 Sep 11; 104(11):1286-91.
432. Massion PB, Feron O, Dessy C, Balligand JL. *Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing*. Circ Res. 2003 Sep 5; 93(5):388-98.
433. Vásquez-Vivar J, Kalyanaraman B, Martásek P, Hogg N, Masters BS, Karoui H, Tordo P, Pritchard KA Jr. *Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Aug 4; 95(16):9220-5.
434. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau-Ihling K, Zeiher AM, Dimmeler S. *Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells*. Nat Med. 2003 Nov; 9(11):1370-6.
435. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. *Ageing, metabolism and cardiovascular disease*. J Physiol. 2016 Apr 15;594(8):2061-73.
436. Hermann C, Zeiher AM, Dimmeler S. *Shear stress inhibits H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis of human endothelial cells by modulation of the glutathione redox cycle and nitric oxide synthase*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997 Dec; 17(12):3588-92.
437. Katz SD, Rao R, Berman JW, Schwarz M, Demopoulos L, Bijou R, LeJemtel TH. *Pathophysiological correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure. Relation to nitric oxide-dependent vasodilation in the forearm circulation*. Circulation. 1994 Jul;90(1):12-6.
438. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, Morgan TM, Stewart KP. *Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure*. JAMA. 2002 Nov 6; 288(17):2144-50.
439. Kraus WE. *Exercise in Heart Failure: Roles of Testing and Training, in Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease, Mann D.L., Philadelphia, PA: Elsevier; 2010:834-844.*

440. Duscha BD, Annex BH, Green HJ, Phippen AM, Kraus WE. *Deconditioning fails to explain peripheral skeletal muscle alterations in men with chronic heart failure.* J Am Coll Cardiol. 2002 Apr 3; 39(7):1170-4.
441. Vescovo G, Serafini F, Facchin L, Tenderini P, Carraro U, Dalla Libera L, Catani C, Ambrosio GB. *Specific changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition in cardiac failure: differences compared with disuse atrophy as assessed on microbiopsies by high resolution electrophoresis.* Heart. 1996 Oct; 76(4):337-43.
442. Wiener DH, Fink LI, Maris J, Jones RA, Chance B, Wilson JR. *Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in patients with heart failure: role of reduced muscle blood flow.* Circulation. 1986; 73:1127-1136.
443. Massie BM, Conway M, Rajagopalan B, Yonge R, Frostick S, Ledingham J, Sleight P, Radda G. *Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure. Evidence for abnormalities unrelated to blood flow.* Circulation. 1988; 78:320-326.
444. Wilson JR, Martin JL, Ferraro N, Weber KT. *Effect of hydralazine on perfusion and metabolism in the leg during upright bicycle exercise in patients with heart failure.* Circulation. 1983; 68:425-432.
445. Fisher JP, White MJ. *Muscle afferent contributions to the cardiovascular response to isometric exercise.* Exp Physiol. 2004 Nov; 89(6):639-46.
446. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. *Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects.* Circulation. 1988; 78:506-515.
447. Esposito F, Reese V, Shabetai R, Wagner PD, Richardson RS. *Isolated quadriceps training increases maximal exercise capacity in chronic heart failure: the role of skeletal muscle convective and diffusive oxygen transport.* J Am Coll Cardiol. 2011 Sep 20;58(13):1353-62.
448. Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. *Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in) tolerance.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012 Mar 1;302(5):H1050-63.
449. Rossiter HB. *Exercise kinetic considerations for gas exchange.* In: *Comprehensive Physiology: Respiration.* Wiley Blackwell; 2011:203-244.
450. Vanhatalo A, Fulford J, Bailey SJ, Blackwell JR, Winyard PG, Jones AM. *Dietary nitrate reduces muscle metabolic perturbation and improves exercise tolerance in hypoxia.* J Physiol. 2011 Nov 15;589(Pt 22):5517-28.

451. Springer J, et al. *Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure*. Eur Heart J. 2014 Apr;35(14):932-41.
452. Matsuo Y, et al. *Fibronectin type III domain containing 5 expression in skeletal muscle in chronic heart failure-relevance of inflammatory cytokines*. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2015 Mar;6(1):62-72.
453. Rozentryt P, et al. *Higher serum phosphorus is associated with catabolic/anabolic imbalance in heart failure*. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2015 Dec;6(4):325-34.
454. Brink M, Price SR, Chrast J, Bailey JL, Anwar A, Mitch WE, Delafontaine P. *Angiotensin II induces skeletal muscle wasting through enhanced protein degradation and down-regulates autocrine insulin-like growth factor I*. Endocrinology. 2001 Apr;142(4):1489-96.
455. Russell ST, Eley H, Tisdale MJ. *Role of reactive oxygen species in protein degradation in murine myotubes induced by proteolysis-inducing factor and angiotensin II*. Cell Signal. 2007 Aug;19(8):1797-806.
456. Pedroso FE, Spalding PB, Cheung MC, Yang R, Gutierrez JC, Bonetto A, Zhan R, Chan HL, Namias N, Koniaris LG, Zimmers TA. *Inflammation, organomegaly, and muscle wasting despite hyperphagia in a mouse model of burn cachexia*. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2012 Sep;3(3):199-211.
457. Elkina Y, Palus S, Tschirner A, Hartmann K, von Haehling S, Doehner W, Mayer U, Coats AJ, Beadle J, Anker SD, Springer J. *Tandospirone reduces wasting and improves cardiac function in experimental cancer cachexia*. Int J Cardiol. 2013 Dec 10;170(2):160-6.
458. Sente T, Van Berendoncks AM, Hoymans VY, Vrints CJ. *Adiponectin resistance in skeletal muscle: pathophysiological implications in chronic heart failure*. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016 Jun;7(3):261-74.
459. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. *The role of myostatin in muscle wasting: an overview*. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2011 Sep;2(3):143-151.
460. Egerman MA, Glass DJ. *Signaling pathways controlling skeletal muscle mass*. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2014 Jan-Feb;49(1):59-68.
461. Glass DJ. *Signaling pathways perturbing muscle mass*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010 May;13(3):225-9.
462. Loncar G, Fülster S, von Haehling S, Popovic V. *Metabolism and the heart: an overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure*. Int J Cardiol. 2013 Jan 10;162(2):77-85.

463. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, Teixeira MM, Hellewell PG, Hooper J, Poole-Wilson PA, Coats AJ. *Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure*. Eur Heart J. 1999 May;20(9):683-93.
464. Nilsson KR, Duscha BD, Hranitzky PM, Kraus WE. *Chronic heart failure and exercise intolerance: the hemodynamic paradox*. Curr Cardiol Rev. 2008 May;4(2):92-100.
465. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. *Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure*. Circulation. 1990 Feb;81(2):518-27.
466. Drexler H, Riede U, Münzel T, König H, Funke E, Just H. *Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure*. Circulation. 1992 May;85(5):1751-9.
467. De Peretti, C., et al., *Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives "Handicap-Santé"*. BEH, 2014. 9: p. 172-81.
468. Sawada SS, Lee IM, Naito H, Kakigi R, Goto S, Kanazawa M, Okamoto T, Tsukamoto K, Muto T, Tanaka H, Blair SN. *Cardiorespiratory fitness, body mass index, and cancer mortality: a cohort study of Japanese men*. BMC Public Health. 2014 Sep 27; 14:1012.
469. Lee DC, Artero EG, Sui X, Blair SN. *Mortality trends in the general population: the importance of cardiorespiratory fitness*. J Psychopharmacol. 2010 Nov;24(4 Suppl):27-35.
470. Ross R, et al. *Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation. 2016 Dec 13;134(24): e653-e699.
471. Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association*. Circulation. 2013 Jan 1; 127(1): e6-e245.
472. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Klapholz M, Moser DK, Rogers JG, Starling RC, Stevenson WG, Tang WHW, Teerlink JR, Walsh MN. *Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline*. J Card Fail. 2010; 16:475-539.
473. Taylor RS, Davies EJ, Dalal HM, Davis R, Doherty P, Cooper C, Holland DJ, Jolly K, Smart NA. *Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of comparative studies*. Int J Cardiol. 2012 Dec 15;162(1):6-13.
474. Convertino VA. *Blood volume response to physical activity and inactivity*. Am J Med Sci. 2007 Jul;334(1):72-9.

475. Arbab-Zadeh A, Perhonen M, Howden E, Peshock RM, Zhang R, Adams-Huet B, Haykowsky MJ, Levine BD. *Cardiac remodeling in response to 1 year of intensive endurance training*. *Circulation*. 2014; *130*:2152–2161.
476. Popović ZB, Prasad A, Garcia MJ, Arbab-Zadeh A, Borowski A, Dijk E, Greenberg NL, Levine BD, Thomas JD. *Relationship among diastolic intraventricular pressure gradients, relaxation, and preload: impact of age and fitness*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Apr; *290*(4):H1454-9.
477. Fujimoto N, Prasad A, Hastings JL, Arbab-Zadeh A, Bhella PS, Shibata S, Palmer D, Levine BD. *Cardiovascular effects of 1 year of progressive and vigorous exercise training in previously sedentary individuals older than 65 years of age*. *Circulation*. 2010; *122*:1797-1805.
478. Sirabella D, De Angelis L, Berghella L. *Sources for skeletal muscle repair: from satellite cells to reprogramming*. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013 Jun; *4*(2):125-36.
479. Gielen S, Sandri M, Kozarez I, Kratzsch J, Teupser D, Thiery J, Erbs S, Mangner N, Lenk K, Hambrecht R, Schuler G, Adams V. *Exercise training attenuates MuRF-1 expression in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure independent of age: the randomized Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging catabolism study*. *Circulation*. 2012 Jun 5; *125*(22):2716-27.
480. Lenk K, Erbs S, Höllriegel R, Beck E, Linke A, Gielen S, Winkler SM, Sandri M, Hambrecht R, Schuler G, Adams V. *Exercise training leads to a reduction of elevated myostatin levels in patients with chronic heart failure*. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Jun; *19*(3):404-11.
481. Cunha TF, Bacurau AV, Moreira JB, Paixão NA, Campos JC, Ferreira JC, Leal ML, Negrão CE, Moriscot AS, Wisløff U, Brum PC. *Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart failure*. *PLoS One*. 2012; *7*(8):e41701.
482. Morley JE, von Haehling S, Anker SD. *Are we closer to having drugs to treat muscle wasting disease?* *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014 Jun; *5*(2):83-7.
483. Grande AJ, Silva V, Maddocks M. *Exercise for cancer cachexia in adults: Executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review*. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015 Sep; *6*(3):208-11.
484. Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, Kempf W, Schubert A, Schuler G, Hambrecht R. *Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure*. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Sep 3; *42*(5):861-8.

485. Keller C, Keller P, Giralt M, Hidalgo J, Pedersen BK. *Exercise normalises overexpression of TNF-alpha in knockout mice*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Aug 13;321(1):179-82.
486. Beguin, P.C., et al., *Acute intermittent hypoxia improves rat myocardium tolerance to ischemia*. *J Appl Physiol*, 2005. 99(3): p. 1064-9.
487. Naghshin, J., et al., *Chronic intermittent hypoxia exposure improves left ventricular contractility in transgenic mice with heart failure*. *J Appl Physiol (1985)*, 2012. 113(5): p. 791-8.
488. Hrdlicka, J., et al., *Beneficial effect of continuous normobaric hypoxia on ventricular dilatation in rats with post-infarction heart failure*. *Physiol Res*, 2016. 65(5): p. 867-870.
489. Wan CX, Lan YF, Jiang H, Huang J, Li RS, Bi S, Li JA. *Hypoxia training attenuates left ventricular remodeling in rabbit with myocardial infarction*. *J Geriatr Cardiol*. 2014 Sep;11(3):237-44.
490. Schmid, J.P., et al., *Short-term high altitude exposure at 3454 m is well tolerated in patients with stable heart failure*. *Eur J Heart Fail*, 2015. 17(2): p. 182-6.
491. Bigard X. *Molecular factors involved in the control of muscle mass during hypoxia-exposure: the main hypotheses are revisited*. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013 Jul;208(3):222-3.
492. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, Holder SM, Faita F, Greyling A, Zock PL, Taddei S, Deanfield JE, Luscher T, Green DJ, Ghiadoni L. *Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans*. *Eur Heart J*. 2019 Aug 7;40(30):2534-2547.
493. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. *Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool?* *Chest*. 2005 Jun;127(6):2254-63.
494. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, Hamburg NM, Lüscher TF, Shechter M, Taddei S, Vita JA, Lerman A. *The assessment of endothelial function: from research into clinical practice*. *Circulation*. 2012 Aug 7;126(6):753-67.
495. Kontinen J, Lindholm H, Sinisalo J, Kuosma E, Halonen J, Hopsu L, Uitti J. *Association between lowered endothelial function measured by peripheral arterial tonometry and cardio-metabolic risk factors - a cross-sectional study of Finnish municipal workers at risk of diabetes and cardiovascular disease*. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013 Oct 11; 13:83.
496. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A. *Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia*. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Dec 7;44(11):2137-41.

497. Selamet Tierney ES, Newburger JW, Gauvreau K, Geva J, Coogan E, Colan SD, de Ferranti SD. *Endothelial pulse amplitude testing: feasibility and reproducibility in adolescents*. J Pediatr. 2009 Jun;154(6):901-5.
498. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. *Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients*. Hypertension. 1999 May;33(5):1111-7.
499. Mattace-Raso, F., et al. *The Reference Values for Arterial Stiffness? Collaboration. Determinants of Pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors*. Eur. heart J, 2010. 31: p. 2338-2350.
500. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. *Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies*. Hypertension. 1995 Sep;26(3):485-90.
501. Ward KR, Ivatury RR, Barbee RW, Terner J, Pittman R, Torres Filho IP, Spiess B. *Near infrared spectroscopy for evaluation of the trauma patient: a technology review*. Resuscitation. 2006 Jan;68(1):27-44.
502. Nighswander-Rempel SP, Kupriyanov VV, Shaw RA. *Relative contributions of hemoglobin and myoglobin to near-infrared spectroscopic images of cardiac tissue*. Appl Spectrosc. 2005 Feb;59(2):190-3.
503. Wahr JA, Tremper KK, Samra S, Delpy DT. *Near-infrared spectroscopy: theory and applications*. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1996 Apr;10(3):406-18.
504. Abergel E, Cohen A, Guéret P, Roudaut R. *Echocardiographie clinique de l'adulte*. Paris: Estem; 2006.
505. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. *Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program*. Diabetes Care. 1998 Dec;21(12):2191-2.
506. Deberly, M., *Guide des médicaments d'officine*. 2016
507. Wasserman, K., et al., *Principles of exercise testing and interpretation*. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention, 1987. 7(4): p. 189.
508. Jeukendrup AE, Wallis GA. *Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements*. Int J Sports Med. 2005 Feb; 26 Suppl 1:S28-37.
509. Brooks GA, Mercier J. *Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the "crossover" concept*. J Appl Physiol (1985). 1994 Jun;76(6):2253-61.
510. Pérez-Martin A, Raynaud E, Mercier J. *Insulin resistance and associated metabolic abnormalities in muscle: effects of exercise*. Obes Rev. 2001 Feb;2(1):47-59.

511. Chacaroun S, Vega-Escamilla Y, Gonzalez I, Flore P, Doutreleau S, Verges S. *Physiological responses to hypoxic constant-load and high-intensity interval exercise sessions in healthy subjects*. Eur J Appl Physiol. 2019 Jan;119(1):123-134.
512. Beauchamp MK, Janaudis-Ferreira T, Goldstein RS, Brooks D. *Optimal duration of pulmonary rehabilitation for individuals with chronic obstructive pulmonary disease - a systematic review*. Chron Respir Dis. 2011;8(2):129-40.
513. Bonetti DL, Hopkins WG. *Sea-level exercise performance following adaptation to hypoxia: a meta-analysis*. Sports Med. 2009;39(2):107-27.
514. Millet GP, Brocherie F. *Hypoxic Training Is Beneficial in Elite Athletes*. Med Sci Sports Exerc. 2020 Feb;52(2):515-518.
515. Takezawa T, Dobashi S, Koyama K. *Cardiorespiratory Response and Power Output During Submaximal Exercise in Normobaric Versus Hypobaric Hypoxia: A Pilot Study Using a Specific Chamber that Controls Environmental Factors*. High Alt Med Biol. 2021 Jun;22(2):201-208.
516. Bert, P., Hitchcock, M.A. and Hitchcock, F.A., 1943. *Barometric pressure: researches in experimental physiology*.
517. Faiss R, Pialoux V, Sartori C, Faes C, Dériaz O, Millet GP. *Ventilation, oxidative stress, and nitric oxide in hypobaric versus normobaric hypoxia*. Med Sci Sports Exerc. 2013 Feb;45(2):253-60.
518. Beidleman BA, Fulco CS, Staab JE, Andrew SP, Muza SR. *Cycling performance decrement is greater in hypobaric versus normobaric hypoxia*. Extrem Physiol Med. 2014 Apr 28; 3:8.
519. Coppel J, Hennis P, Gilbert-Kawai E, Grocott MP. *The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: a systematic review of crossover trials*. Extrem Physiol Med. 2015 Feb 26; 4:2.
520. Bowtell JL, Cooke K, Turner R, Mileva KN, Sumners DP. *Acute physiological and performance responses to repeated sprints in varying degrees of hypoxia*. J Sci Med Sport. 2014 Jul;17(4):399-403.
521. Fan JL, Kayser B. *The effect of adding CO<sub>2</sub> to hypoxic inspired gas on cerebral blood flow velocity and breathing during incremental exercise*. PLoS One. 2013 Nov 21;8(11): e81130.
522. Welch JF, Nair J, Argento PJ, Mitchell GS, Fox EJ. *Acute intermittent hypercapnic-hypoxia elicits central neural respiratory motor plasticity in humans*. J Physiol. 2022 May;600(10):2515-2533.

523. Saugy JJ, Rupp T, Faiss R, Lamon A, Bourdillon N, and Millet GP. *Cycling time trial is more altered in hypobaric than normobaric hypoxia*. Med Sci Sport Exerc. 2016 48:673-679.
524. Townsend NE, Gore CJ, Ebert TR, Martin DT, Hahn AG, Chow CM. *Ventilatory acclimatisation is beneficial for high-intensity exercise at altitude in elite cyclists*. Eur J Sport Sci. 2016 Nov;16(8):895-902.
525. Voss JD, Masuoka P, Webber BJ, Scher AI, Atkinson RL. *Association of elevation, urbanization and ambient temperature with obesity prevalence in the United States*. Int J Obes (Lond). 2013 Oct;37(10):1407-12.
526. Boyer SJ, Blume FD. *Weight loss and changes in body composition at high altitude*. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1984 57: 1580-1585.
527. Yang B, Sun ZJ, Cao F, Zhao H, Li CW, Zhang J. *Obesity is a risk factor for acute mountain sickness: a prospective study in Tibet railway construction workers on Tibetan plateau*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015 Jan;19(1):119-22.
528. Schobersberger W, et al. *The effects of moderate altitude (1,700 m) on cardiovascular and metabolic variables in patients with metabolic syndrome*. Eur J Appl Physiol. 2003 Feb;88(6):506-14.
529. Shukla V, Singh SN, Vats P, Singh VK, Singh SB, Banerjee PK. *Ghrelin and leptin levels of sojourners and acclimatized lowlanders at high altitude*. Nutr Neurosci. 2005 Jun;8(3):161-5.
530. Westerterp KR, Kayser B, Wouters L, Le Trong JL, Richalet JP. *Energy balance at high altitude of 6,542 m*. J Appl Physiol. 1994 77: 862-866.
531. Miele CH, Schwartz AR, Gilman RH, Pham L, Wise RA, Davila-Roman VG, Jun JC, Polotsky VY, Miranda JJ, Leon-Velarde F, Checkley W. *Increased Cardiometabolic Risk and Worsening Hypoxemia at High Altitude*. High Alt Med Biol. 2016 Jun;17(2):93-100.
532. Kendzerska T, Leung RS, Gershon AS, Tomlinson G, Ayas N. *The Interaction of Obesity and Nocturnal Hypoxemia on Cardiovascular Consequences in Adults with Suspected Obstructive Sleep Apnea. A Historical Observational Study*. Ann Am Thorac Soc. 2016 Dec;13(12):2234-2241.
533. Workman C, Basset FA. *Post-metabolic response to passive normobaric hypoxic exposure in sedentary overweight males: a pilot study*. Nutr Metab (Lond). 2012 Nov 16;9(1):103.
534. Powell FL, Garcia N. *Physiological effects of intermittent hypoxia*. High Alt Med Biol. 2000 Summer;1(2):125-36.

535. Burtcher J, Mallet RT, Pialoux V, Millet GP, Burtcher M. *Adaptive Responses to Hypoxia and/or Hyperoxia in Humans*. *Antioxid Redox Signal*. 2022 Apr 22.
536. Bernardi L, Passino C, Wilmerding V, Dallam GM, Parker DL, Robergs RA, Appenzeller O. *Breathing patterns and cardiovascular autonomic modulation during hypoxia induced by simulated altitude*. *J Hypertens*. 2001 May;19(5):947-58.
537. Zhang P, Downey HF, Chen S, Shi X. *Two-week normobaric intermittent hypoxia exposures enhance oxyhemoglobin equilibrium and cardiac responses during hypoxemia*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014 Sep 15;307(6): R721-30.
538. Wang H, Shi X, Schenck H, Hall JR, Ross SE, Kline GP, Chen S, Mallet RT, Chen P. *Intermittent Hypoxia Training for Treating Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study*. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2020 Jan-Dec; 35:1533317519896725.
539. Katayama K, Shima N, Sato Y, Qiu JC, Ishida K, Mori S, Miyamura M. *Effect of intermittent hypoxia on cardiovascular adaptations and response to progressive hypoxia in humans*. *High Alt Med Biol*. 2001 Winter;2(4):501-8.
540. Katayama K, Ishida K, Iwasaki K, Miyamura M. *Effect of two durations of short-term intermittent hypoxia on ventilatory chemosensitivity in humans*. *Eur J Appl Physiol*. 2009 Mar;105(5):815-21.
541. Lusina SJ, Kennedy PM, Inglis JT, McKenzie DC, Ayas NT, Sheel AW. *Long-term intermittent hypoxia increases sympathetic activity and chemosensitivity during acute hypoxia in humans*. *J Physiol*. 2006 Sep 15;575(Pt 3):961-70.
542. Hobbins L, Hunter S, Gaoua N, Girard O. *Normobaric hypoxic conditioning to maximize weight loss and ameliorate cardio-metabolic health in obese populations: a systematic review*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017 Sep 1;313(3): R251-R264.
543. Lundby C, Calbet JA, Robach P. *The response of human skeletal muscle tissue to hypoxia*. *Cell Mol Life Sci*. 2009 Nov;66(22):3615-23.
544. Costalat G, Lemaitre F, Tobin B, Renshaw G. *Intermittent hypoxia revisited: a promising non-pharmaceutical strategy to reduce cardio-metabolic risk factors?* *Sleep Breath*. 2018 Mar;22(1):267-271.
545. Wang JS, Chen LY, Fu LL, Chen ML, Wong MK. *Effects of moderate and severe intermittent hypoxia on vascular endothelial function and haemodynamic control in sedentary men*. *Eur J Appl Physiol*. 2007 May;100(2):127-35.

546. Pramsohler S, Burtscher M, Faulhaber M, Gatterer H, Rausch L, Eliasson A, Netzer NC. *Endurance Training in Normobaric Hypoxia Imposes Less Physical Stress for Geriatric Rehabilitation*. *Front Physiol*. 2017 Jul 20; 8:514.
547. Gatterer H, Haacke S, Burtscher M, Faulhaber M, Melmer A, Ebenbichler C, Strohl KP, Högel J, Netzer NC. *Normobaric Intermittent Hypoxia over 8 Months Does Not Reduce Body Weight and Metabolic Risk Factors--a Randomized, Single Blind, Placebo-Controlled Study in Normobaric Hypoxia and Normobaric Sham Hypoxia*. *Obes Facts*. 2015;8(3):200-9.
548. Morishima T, Kurihara T, Hamaoka T, Goto K. *Whole body, regional fat accumulation, and appetite-related hormonal response after hypoxic training*. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014 Mar;34(2):90-7.
549. Dale EA, Ben Mabrouk F, Mitchell GS. *Unexpected benefits of intermittent hypoxia: enhanced motor function*. *Physiology*. 2014 29: 39-48.
550. Hamlin MJ, Marshall HC, Hellemans J, Ainslie PN. *Effect of intermittent hypoxia on muscle and cerebral oxygenation during a 20-km time trial in elite athletes: a preliminary report*. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2010 Aug;35(4):548-59.
551. Quintero P, Milagro FI, Campión J, Martínez JA. *Impact of oxygen availability on body weight management*. *Med Hypotheses*. 2010 May;74(5):901-7.
552. Urdampilleta A, González-Muniesa P, Portillo MP, Martínez JA. *Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity*. *J Physiol Biochem*. 2012 Jun;68(2):289-304.
553. Wee J, Climstein M. *Hypoxic training: Clinical benefits on cardiometabolic risk factors*. *J Sci Med Sport*. 2015 Jan;18(1):56-61.

