



Utilisation du préconditionnement ischémique pour optimiser la performance aérobie chez l'athlète

Thèse

Pénélope Paradis-Deschênes

Doctorat en kinésiologie
Philosophiæ doctor (Ph. D.)

Québec, Canada

Résumé

L'optimisation de la performance sportive et sa fascinante complexité suscitent l'intérêt et la passion des scientifiques qui tentent depuis des décennies de percer les mystères de la machine humaine. Cette curiosité entourant les multiples facteurs pouvant permettre l'atteinte de niveaux d'excellence a donné lieu à l'émergence de recherches s'intéressant à des thématiques diversifiées comme l'optimisation des méthodes d'entraînement et de récupération ainsi que l'impact potentiel des aides ergogéniques. Dans les dernières années, une nouvelle stratégie vint s'ajouter à cette liste et sollicita l'attention de la communauté sportive, le préconditionnement ischémique (*ischemic preconditioning*, en anglais, IPC). Cette technique consiste à induire des épisodes d'ischémie et de reperfusion via la compression de brassards positionnés sur les membres inférieurs et/ou supérieurs.

Cette méthode, initialement testée pour ses effets protecteurs sur le myocarde, rendrait différents tissus du corps, incluant le muscle squelettique, plus résistants aux effets d'une réduction indésirable d'oxygénation telle que retrouvée durant l'exercice maximal ou dans des environnements hypoxiques. En fait, l'IPC agit par l'entremise d'une diversité de mécanismes et de réponses physiologiques vasculaires, métaboliques et neurales. Ceci suggère que l'IPC pourrait non seulement être considéré comme une aide ergogénique, mais pourrait également s'intégrer à différents contextes, encore peu examinés, permettant une optimisation globale de la performance sportive. Ainsi, le présent travail de thèse s'inscrit dans une logique d'optimisation générale de la performance aérobie en évaluant l'intérêt d'utiliser l'IPC à différents moments clés du calendrier annuel des sports d'endurance.

Le **projet #1** de cette thèse a évalué l'efficacité ergogénique de l'IPC en situation de compétition en altitude. Un devis randomisé contrôlé a permis de démontrer que l'IPC améliore la performance chronométrique et la puissance mécanique développée lors de contre-la-montre (CLM) de 5 km effectués à des altitudes simulées faible (~1200 m) et modérée (~2400 m), comparativement à une manoeuvre placebo. L'effet était plus marqué en altitude modérée avec une amélioration concomitante de la perception de l'effort, de la saturation pulsée en O₂ (S_pO₂) et de la désaturation musculaire, suggérant une optimisation de la réponse oxydative avec l'amplification de l'hypoxémie artérielle après l'IPC.

Au cours du **projet #2**, nous nous sommes intéressés à la récupération des capacités physiologiques et de la performance aérobie maximale aérobie chez l'athlète. À l'aide d'un devis randomisé contrôlé, nous avons démontré que l'IPC s'avère tout aussi efficace que l'électrostimulation neuromusculaire ou la récupération active pour maintenir la performance aérobie maximale lors de deux CLM de 5 km répétés à moins d'une

heure d'intervalle. Les trois modalités de récupération ont par ailleurs induit des effets similaires sur la perfusion musculaire, l'élimination des déchets métaboliques et les réponses physiologiques pendant l'effort.

Suite à ces deux premiers projets sur l'impact aigu de l'IPC, il devenait nécessaire d'examiner davantage les effets chroniques sur la performance en endurance. Le **projet #3** a utilisé un devis avant-après avec groupe témoin pour démontrer que l'ajout de l'IPC avant des entraînements de sprints par intervalles (SIT), effectués pendant 4 semaines, optimise les adaptations à l'entraînement. En effet, seul le groupe combinant l'IPC et le SIT avait une amélioration de l'indice de fatigue au test de Wingate, de la performance au CLM de 5 km, du volume sanguin musculaire et de l'extraction d'O₂ musculaire. L'évaluation des marqueurs sanguins n'a pas mis en évidence d'effet de l'IPC sur l'angiogenèse, la réponse hypoxique ou la fonction immunitaire chez ces athlètes entraînés.

En somme, ces projets de recherche ont mis en évidence le potentiel aigu et chronique de l'IPC pour améliorer la performance aérobie. Cette technique non invasive semble particulièrement efficace avant un effort en altitude modérée et lors d'une application chronique combinée à l'entraînement de haute intensité. L'IPC représenterait également une option supplémentaire pour les athlètes d'endurance en période de récupération. Les données physiologiques des trois études indiquent que l'amélioration de la performance aérobie est corrélée à des changements de la perfusion sanguine et d'extraction musculaire d'O₂, suggérant que l'IPC agit essentiellement sur les réponses et les adaptations périphériques.

Abstract

The fascinating complexity of athletic performance has aroused the interest and passion of the scientific community which has tried to unravel the mysteries surrounding human performance for decades. This curiosity and the multiple factors associated with this quest resulted in a diversity of research themes including the optimization of training and recovery methods, as well the identification and potential impact of ergogenic aids. Recently, a new strategy has gained the attention of the sports community, ischemic preconditioning (IPC). This technique alternates episodes of muscle ischemia and reperfusion by the compression of cuffs around the lower and/or upper limbs.

Originally studied for its clinical relevance in myocardial infarction, this technique may render different tissues within the body, including the skeletal muscle, more resistant to subsequent ischemic-hypoxic insults such as those found during maximal effort or hypoxic environment exposure. Indeed, IPC operates via various mechanisms and vascular, metabolic and neural physiological responses. The complexity of this phenomenon underlies the potential of IPC integration in a diversity of contexts, still poorly investigated, to improve sports performance. Thus, this thesis is focused on the global optimization of aerobic performance through the utilization of IPC during key moments of endurance athletes' training and competition schedule.

Project #1 evaluated the ergogenic potential of IPC for competition at altitude. A randomized crossover study demonstrated that IPC enhances time to complete 5-km cycling time trials (TT) and power output at simulated low (~1200 m) and moderate (~2400 m) altitudes compared to a SHAM procedure. IPC has a more convincing impact at 2400 m than at 1200 m, and was associated with a lower perception of effort and an increase in pulse O₂ saturation (S_pO₂) and peripheral O₂ extraction at this altitude suggesting an optimization of the oxidative response with the increase of arterial hypoxemia.

During **project #2**, we focused on the post-exercise recovery of physiological abilities and maximal aerobic performance in athletes. A randomized controlled design demonstrated that IPC is as effective as neuromuscular electrical stimulation or active recovery to maintain performance during two 5-km TT interspaced by less than 1 hour of recovery. The three recovery modalities induced similar effects on muscle perfusion, metabolic by-products clearance, and physiological responses during exercise.

After the previous studies investigating the acute responses to IPC, there was a scope to examine the potential chronic effects of this technique. **Project #3** used a randomized controlled trial to investigate if the addition of IPC before sprint-interval training (SIT), performed for 4 weeks, induced greater training adaptations. Indeed, IPC combined to SIT was the only condition shown to increase fatigue resistance during

a Wingate test, completion time during a 5-km TT, muscle blood volume and O₂ extraction. Blood markers analyse did not reveal any effect of IPC on angiogenesis, hypoxic signaling and immune function in endurance athletes.

In summary, these projects highlight some of the acute and chronic effects of IPC on aerobic performance. This non-invasive technique was particularly relevant for maximal exercise at moderate altitude and after its combination with chronic high-intensity interval training. IPC also represents an alternative for endurance athletes to promote recovery. The physiological data from these studies indicate an association between performance enhancement and perfusion and muscle O₂ extraction changes, suggesting that IPC essentially influenced peripheral responses and adaptations.

Table des matières

Résumé	ii
Abstract.....	v
Table des matières	vii
Liste des tableaux	xi
Liste des illustrations.....	xiii
Liste des abréviations	xiv
Remerciements.....	xix
Avant-propos	xxi
Introduction	1
Chapitre 1 : Préconditionnement ischémique	4
1.1 Historique de l'IPC.....	5
1.2 Mécanismes d'action de l'IPC	7
Transmission du signal de l'IPC.....	8
Principaux déclencheurs et médiateurs de l'IPC.....	10
Effecteurs finaux de l'IPC.....	20
1.3 IPC et fonction neuromusculaire	23
1.4 IPC et fonction endothéliale.....	26
1.5 IPC et fonction oxydative.....	28
1.6 Variables influençant l'efficacité de l'IPC	30
Aspects techniques de l'IPC	31
Caractéristiques des participants	34
1.7 IPC et performance sportive.....	37
Chapitre 2 : Performance aérobie.....	43
2.1 Mise en contexte	44
2.2 Déterminants de la performance aérobie	46
Consommation maximale d'O ₂	46
Endurance aérobie.....	51
Efficacité de mouvement.....	54
Capacité anaérobie.....	56
2.3 Effets de l'exposition aiguë à l'altitude.....	58
Réponses physiologiques à l'exposition aiguë à l'altitude.....	58

Performance en altitude	65
IPC et altitude.....	66
2.4 Récupération	68
Récupération active	69
Électrostimulation neuromusculaire	71
IPC et récupération	73
2.5 Méthodes d'entraînement de la performance aérobie	75
L'entraînement par intervalles.....	75
Chapitre 3: Ischemic Preconditioning Improves Time Trial Performance at Moderate Altitude	87
3.1 Résumé	88
3.2 Abstract	90
3.3 Version complète de l'article.....	91
Introduction	91
Materials and Methods.....	92
Results	96
Discussion.....	97
Conclusions.....	100
Acknowledgments	100
Conflict of Interest	101
Author Contributions	101
References.....	102
Tables	105
Figures	107
Chapitre 4: Similar Recovery of Maximal Cycling Performance after Ischemic Preconditioning, Neuromuscular Electrical Stimulation or Active Recovery in Endurance Athletes.....	111
4.1 Résumé	112
4.2 Abstract	114
4.3 Version complète de l'article.....	115
Introduction	115
Methods	117
Results	122
Discussion.....	124
Conclusion	127

Acknowledgments	127
References	128
Tables	131
Figures	135
Chapitre 5: Ischemic Preconditioning Enhances Aerobic Adaptations to Sprint-Interval Training in Athletes Without Altering Systemic Hypoxic Signaling and Immune Function	139
5.1 Résumé	140
5.2 Abstract	142
5.3 Version complète de l'article	143
Introduction	143
Materials and Methods	144
Results	151
Discussion	154
Data Availability Statement	158
Ethics Statement	158
Declaration of Interest Statement	158
Author contributions	158
Funding	158
References	159
Tables	164
Figures	170
Chapitre 6 : Discussion générale	173
Perspectives et applications pratiques	179
Conclusion	181
Bibliographie	182

Liste des tableaux

Tableau 1-1 : Protocoles d'application et effets de l'IPC sur la performance lors de tests progressifs maximaux	38
Tableau 1-2 : Protocoles d'application et effets de l'IPC sur la performance lors de tests menés jusqu'à épuisement	39
Tableau 1-3 : Protocoles d'application et effets de l'IPC sur la performance lors de sprints et de CLM de durée/distance préétablie.....	40
Tableau 2-1 : Effets de l'entraînement SIT sur la performance	78

Liste des illustrations

Figure 1-1 : Représentation schématique des deux phases de protection de l'IPC.....	7
Figure 1-2 : Schéma représentant les voies humorales (en rouge) et neuronales (en vert)	9
Figure 1-3 : Schéma représentant les principaux déclencheurs et médiateurs de l'IPC incluant les voies de signalisations RISK, NO/PKG et SAFE.....	12
Figure 1-4 : Schéma représentant la boucle de communication entre les canaux K_{ATP} , les ROS et la PKC au niveau de la mitochondrie après l'IPC	13
Figure 1-5 : Schéma représentant les voies de signalisation NO/PKG (en vert), RISK (en jaune) et SAFE (en rouge)	14
Figure 1-6 : Représentation schématique des médiateurs et des déclencheurs de la phase tardive de l'IPC..	16
Figure 1-7 : Représentation schématique de la synthèse protéique induite par l'IPC lors de la phase tardive.	18
Figure 1-8 : Représentation schématique des voies de signalisation et des facteurs pouvant influencer l'ouverture des mPTP	21
Figure 1-9 : Graphique des effets du nombre de cycles et de la masse musculaire impliquée lors de l'IPC pour la protection de la FMD lors de blessures d'IR	33
Figure 1-10 : Photo de l'emplacement des brassards à tension artérielle lors de l'IPC	34
Figure 2-1 : Figure de la contribution des systèmes énergétiques pendant un effort de 300 secondes	44
Figure 2-2 : Graphique de la contribution des systèmes énergétiques selon l'intensité d'effort	45
Figure 2-3 : Installation de l'ergocycle Excalibur de Lode pour l'évaluation de la VO_2max	46
Figure 2-4 : Graphiques de la variation du DC (gauche) et du VES (droite) chez des sujets non entraînés, entraînés et de niveau élite.....	47
Figure 2-5 : Représentation de la cascade d' O_2	48
Figure 2-6 : Représentation schématique des facteurs centraux et périphériques pouvant limiter la VO_2max .	51
Figure 2-7 : Représentation schématique des déterminants de la performance aérobie.....	54
Figure 2-8 : Représentation schématique des facteurs modulant l'efficacité de mouvement	56
Figure 2-9 : Graphiques des changements de la vitesse de course et de la performance à 2100 m d'altitude chez des sujets entraînés ayant une désaturation artérielle en O_2 différente (LoSat, <91%; HiSat, >93%) au niveau de la mer	62
Figure 2-10 : Représentation de la régulation entre l'accumulation de métabolites, les groupes afférents et la commande motrice	64
Figure 2-11 : Graphique du pourcentage de diminution de la VO_2max à partir du niveau de la mer à différentes altitudes	65
Figure 2-12 : Installation des équipements du projet 1 dans la chambre hypoxique du PEPS de l'Université Laval	67
Figure 2-13: Positionnement des électrodes cutanées de l'appareil VeinoplusSport sur les mollets d'un participant	71
Figure 2-14: Installation du participant lors du projet #2 pendant les CLM de 5 km	74
Figure 2-15: Représentation schématique des mécanismes responsable des adaptations après les HIIT	81
Figure 2-16: Représentation schématique des voies de signalisations et des adaptations pouvant découler des SIT	82
Figure 2-17: Installation pour les séances d'entraînement sur les vélos d'entraînement intérieurs Keiser.....	86

Liste des abréviations

ADP : adénosine diphosphate

Akt : protéine kinase B

AMP : adénosine monophosphate

ATP : adénosine triphosphate

Ca²⁺ : calcium

Canaux K_{ATP} : canaux potassiques sensibles à l'adénosine triphosphate

CaO₂ : contenu artériel en oxygène

CLM : contre-la-montre

CO₂ : dioxyde de carbone

CVM : contraction volontaire maximale

D(a-v)O₂ : différence artério-veineuse en oxygène

DC : débit cardiaque

eNOS : isoforme endothélial de la synthase de l'oxyde nitrique

EPCs : cellules progénitrices endothéliales « endothelial progenitor cells »

Erk : kinases extracellulaires à régulation de signal

ES : taille d'effet de Cohen « effect size »

ESM : électrostimulation neuromusculaire

FC : fréquence cardiaque

FiO₂ : fraction inspirée en oxygène

FMD : vasodilatation dépendante du flux sanguin

H⁺ : hydrogène

Hb : hémoglobine

HCO³⁻ : bicarbonate

[HHb]: concentrations micromolaires de la désoxyhémoglobine

HIF-1 α : facteur de transcription inductible par hypoxie

HIIT : entraînement par intervalles de haute intensité « high-intensity interval training »

IC : intermittent court

IL : intermittent long

IL-6 : interleukine-6

IMP : inosine monophosphate

iNOS : isoforme inductible de la synthase de l'oxyde nitrique

IPC : préconditionnement ischémique « ischemic preconditioning »

IR : ischémie/reperfusion

JAK : Janus kinase

LT : seuil de lactatémie « lactate threshold »

mPTP : pores de perméabilité transitionnelle de la mitochondrie « mitochondrial permeability transition pore »

Na⁺ : sodium

NF- κ B : facteur nucléaire-kappa β

NO : oxyde nitrique (nitric oxide)

O₂ : oxygène

PAM : puissance aérobie maximale

PAO₂ : pression alvéolaire en oxygène

PaO₂ : pression artérielle en oxygène

PCr : phosphocréatine

PGC-1 α : récepteurs gamma 1 activés par les proliférateurs de peroxysomes « peroxisome proliferator-activated receptor gamma 1-alpha »

Pi: phosphate inorganique

PI3k : phosphoinositide 3-kinase

PiO₂: pression inspirée en oxygène

PKC: protéine kinase C

PKG : protéine kinase G

PLC : phospholipase C

PLD : phospholipase D

P38 MAPK : protéine kinase activé par mitogène p38 « p38 mitogen activated protein kinase »

P_{\max} : puissance maximale

P_{moy} : puissance moyenne

RA : récupération active

RIPC : préconditionnement ischémique à distance « remote ischemic preconditioning »

RISK : kinase de survie à une blessure de reperfusion « reperfusion injury survival kinase »

ROS : dérivés réactifs de l'oxygène « reactive oxygen species »

RPE : échelle de perception de l'effort « rate of perceived exertion »

SAFE : « survivor activating factor enhancement »

S_aO_2 : saturation artérielle en oxygène

SDF-1 α : facteur dérivé des cellules stromales « stromal cell-derived factor 1 »

SIT : sprints par intervalles « sprint interval training »

SNC : système nerveux central

S_pO_2 : saturation pulsée en oxygène

STAT : transmetteurs du signal et activateurs transcriptionnels « signal transducer and activator of transcription »

$T@VO_2\max$: temps passé à $VO_2\max$

TAS : tension artérielle systolique

[THb]: concentrations micromolaires de l'hémoglobine totale

TNF- α : facteur de nécrose tumorale « tumor necrosis factor »

TSI : saturation tissulaire en oxygène « tissue saturation index »

VAM : vitesse aérobie maximale

VCO_2 : élimination du dioxyde de carbone

VE : ventilation

VEGF : facteur de croissance vasculaire endothélial « vascular endothelial growth factor »

VES : volume d'éjection systolique

VO₂max : consommation maximale d'oxygène

Remerciements

L'aboutissement d'une thèse demande toujours une part d'acharnement et de travail solitaire, mais dépend par-dessus tout du support, de l'accompagnement et de la collaboration de plusieurs individus qui font de cette expérience une réussite et un cheminement autant personnel que professionnel.

Pour tes questionnements constants, ta passion contagieuse de la recherche, ton support au cours de toutes ces années à travailler ensemble et les opportunités dont tu m'as fait bénéficier en congrès, en rédaction et en enseignement, merci Dr Billaut. Un directeur de recherche présent comme toi fait toute la différence dans un tel projet où les défis sont nombreux et je t'en remercie sincèrement.

Pour ta perspective et ton expertise complémentaire, ton soutien dans l'ensemble de mes projets, les opportunités et ta confiance en mes capacités, merci Dr Joanisse pour ta codirection de cette thèse et ton accompagnement des dernières années.

Pour ta collaboration sans faille et ton implication dans notre projet entraînement, de même que ta patience à m'apprendre de nouveaux concepts, merci Dr Mauriège, pour ton aide précieuse.

Pour m'avoir appris avec Pascale des nouvelles techniques de laboratoire et ton aide dans les dosages sanguins, merci Michel Lacaille.

Pour votre aide dans la réalisation de nombreuses expérimentations, votre présence parfois très matinale, vos échanges et votre support lorsque votre implication a fortement été mise à contribution, merci à tous mes collègues étudiants et stagiaires ayant participé aux projets. Au risque d'en oublier à cause du passage du temps, high-five Phil, merci Marie, Julien, Emma, Shannon, Fred, Charles-Antoine, Hubert, Stéphan...

Pour votre implication absolue afin d'être de bons « cobayes », merci aux athlètes dévoués.

Pour votre amour, vos encouragements, votre confiance inébranlable, votre compréhension et votre appui, merci à mon amoureux, mes parents d'amour, mes sœurs et mon frère chéri, mes amis...

Avant-propos

Le premier article inséré dans cette thèse (Chapitre 4 : *Ischemic Preconditioning Improves Time Trial Performance at Moderate Altitude*) a été réalisé en collaboration avec le Dr Denis R. Joanisse et le Dr François Billaut qui ont contribué à chacune des étapes du projet, et particulièrement à l'élaboration du protocole de recherche et à l'interprétation des données. J'étais responsable de la rédaction du protocole de recherche, l'obtention du certificat d'éthique, le recrutement des participants, la collecte et l'analyse des données. J'ai écrit l'article en tant qu'auteure principale et celui-ci a été révisé par l'ensemble des collaborateurs de ce projet. L'article a été soumis à la revue *Medicine & Science in Sports & Exercise* le 21 juillet 2017, a été accepté le 24 octobre 2017 et publié en mars 2018 (DOI: 10.1249/MSS.0000000000001473) sous la forme présentée dans cette thèse.

Le second article inséré dans cette thèse (Chapitre 5 : *Similar Recovery of Maximal Cycling Performance after Ischemic Preconditioning, Neuromuscular Electrical Stimulation or Active Recovery in Endurance Athletes*) a été réalisé en collaboration avec Julien Lapointe, le Dr Denis R. Joanisse et le Dr François Billaut. Denis R. Joanisse et François Billaut ont contribué à chacune des étapes du projet, et particulièrement à l'élaboration du protocole de recherche et à l'interprétation des données. J'étais responsable de la rédaction du protocole de recherche, l'obtention du certificat d'éthique, le recrutement des participants, la collecte de données, conjointement avec Julien Lapointe à la maîtrise de 2018 à 2020 dans notre équipe de recherche, et l'analyse des données. J'ai écrit l'article en tant qu'auteure principale et celui-ci a été révisé par l'ensemble des collaborateurs de ce projet. L'article a été soumis à la revue *Journal of Sports Science & Medicine* le 17 septembre 2020, a été accepté le 10 novembre 2020 et publié en novembre 2020 (PMID : 33239951) sous la forme présentée dans cette thèse.

Le troisième article inséré dans cette thèse (Chapitre 6 : *Ischemic Preconditioning Enhances Aerobic Adaptations to Sprint-Interval Training in Athletes Without Altering Systemic Hypoxic Signaling and Immune Function*) a été réalisé en collaboration avec le Dr Denis R. Joanisse, la Dre Pascale Mauriège et le Dr François Billaut qui ont contribué à chacune des étapes du projet, et particulièrement à l'élaboration du protocole de recherche et à l'interprétation des données. J'étais responsable de la rédaction du protocole de recherche, l'obtention du certificat d'éthique, le recrutement des participants, la collecte et l'analyse des données. J'ai écrit l'article en tant qu'auteure principale et celui-ci a été révisé par l'ensemble des collaborateurs de ce projet. L'article a été soumis à la revue *Frontiers in Sports and Active Living* le 30 janvier 2020, fut accepté le 25 mars 2020 et publié en avril 2020 (DOI : 10.3389/fspor.2020.0041) sous la forme présentée dans cette thèse.

Introduction

L'optimisation de la performance sportive et sa fascinante complexité suscitent l'intérêt et la passion des scientifiques qui tentent depuis des décennies de percer les mystères de la machine humaine. Cette curiosité a donné lieu à l'émergence de recherches s'intéressant à des thématiques diversifiées (ex. : les stratégies nutritionnelles, les méthodes d'entraînement et de récupération, les équipements et les aides ergogéniques) et pourrait entre autres expliquer l'évolution constante des athlètes et l'apparition de nouveaux records mondiaux dans de nombreuses disciplines sportives [1]. Or, une nouvelle stratégie vint s'ajouter à cette liste et sollicita l'attention de la communauté sportive dans les dernières années, le préconditionnement ischémique (« *ischemic preconditioning* », IPC).

L'IPC fut introduit pour la première fois en 1986 par Murry et ses collègues qui démontrèrent que l'alternance de brefs cycles d'occlusion artérielle et de reperfusion chez le modèle canin permet de réduire l'infarctus du myocarde observé après une ischémie prolongée [2]. Par la suite, différentes études confirmèrent cet effet « cardio-protecteur » de l'IPC rendant différents tissus du corps, incluant le muscle squelettique, plus résistants à une réduction subséquente d'oxygénation telle que retrouvée au cours de l'exercice. Cet élément combiné à la découverte d'une deuxième phase de protection, des effets systémiques de la technique et de l'évolution de cette dernière vers un modèle d'application non invasif a permis d'élargir le champ d'investigation de l'IPC [3-5]. Toutefois, ce fut en 2010 que de Groot et son équipe présentèrent la première étude s'intéressant aux effets de l'IPC en contexte sportif. Ils démontrèrent que trois cycles de 5 minutes de compression suivis de 5 minutes de relâchement de brassards positionnés autour des jambes permettaient d'augmenter la consommation maximale d'oxygène (VO_2max) de 3% et la puissance aérobie maximale (PAM) de 1,6% lors d'un test maximal incrémenté chez des individus entraînés [6].

Ces résultats provoquèrent un engouement pour l'IPC dans la recherche en sciences du sport, et plus particulièrement pour ses effets aigus sur la capacité physique. En ce sens, trois à quatre cycles d'IPC augmentent la distance parcourue sous l'eau [7], la force lors de contractions volontaires maximales (CVM) [8], la puissance lors d'un sprint de 60 secondes [9], ainsi que la performance lors d'un sprint de 100 m en natation [10] et d'un contre-la-montre (CLM) de 5 km [11]. Les réponses physiologiques et les adaptations moléculaires qui découlent de l'IPC sont encore méconnues, mais incluraient entre autres une amélioration du recrutement musculaire, du métabolisme énergétique, de la vasodilatation, du flux sanguin, et de l'extraction d'oxygène (O_2) [8, 9, 12, 13]. En fait, la diversité des réponses physiologiques observées suite à cette technique et la multitude de mécanismes y étant associés incluant l'activation du facteur de transcription inductible par hypoxie (HIF-1 α) et la libération de vasodilatateurs tels que l'adénosine, la bradykinine, et l'oxyde nitrique (NO) [5, 14] laissent penser que l'IPC pourrait non seulement être considéré comme une aide

ergogénique, mais pourrait également s'intégrer à différents contextes permettant une optimisation de la performance sportive dans son ensemble. Toutefois, les effets de son application dans les contextes variés de la préparation d'un athlète d'endurance sont encore peu examinés. Le présent travail de thèse s'inscrit dans une logique d'optimisation générale de la performance aérobie chez l'athlète d'endurance, en examinant les effets aigus et chroniques de l'IPC à des moments clés des sports d'endurance soit lors d'une exposition aiguë en altitude, lors de la récupération et à l'entraînement.

Le premier chapitre (**Chapitre 1**) présentera l'historique de l'IPC, ses mécanismes d'actions et leurs influences sur les fonctions musculaire, endothéliale et oxydative avant d'aborder les variables influençant l'efficacité de cette technique et ses effets sur la performance. Afin de mieux comprendre les impacts potentiels de l'IPC sur ce type d'efforts et l'implication de ces changements, le second chapitre (**Chapitre 2**) s'intéressera à différents aspects de la performance aérobie. Une brève mise en contexte (*Section 2.1*) sera effectuée avant d'aborder les principaux facteurs déterminants de ce type d'effort (*Section 2.2*). Puis, le premier contexte auquel les athlètes sont souvent confrontés, l'exposition aiguë à l'altitude (*Section 2.3*) sera présenté. Nous verrons de quelles façons cet environnement affecte la cascade d'O₂, les réponses physiologiques pendant l'effort et la performance. Par la suite, nous poursuivrons avec l'étude des processus de récupération (*Section 2.4*), et la présentation de deux modalités fréquemment utilisées par les athlètes d'endurance pour améliorer la récupération, soit la récupération active (RA) et l'électrostimulation neuromusculaire (ESM). Cet aspect est particulièrement important en situation d'entraînement et de compétition lorsque l'athlète doit exécuter plus d'un effort maximal, et ce dans un laps de temps limité restreignant le retour à l'homéostasie. Ainsi, les deux premières thématiques s'intéresseront davantage aux effets aigus de l'IPC, notamment sur l'apport et l'utilisation d'O₂, pour améliorer la performance immédiatement après la manœuvre. La dernière section de ce chapitre s'intéressera plutôt aux effets chroniques de cette technique. Nous y aborderons les méthodes d'entraînement de la performance aérobie (*Section 2.5*), en particulier l'entraînement de haute intensité (« *High-intensity interval training* », HIIT) et les sprints par intervalles (« *sprint-interval training* », SIT). Enfin, les sections 2.3, 2.4 et 2.5 se termineront par une synthèse de la littérature concernant chaque thématique et l'IPC, puis d'une énonciation des objectifs et des hypothèses de recherche en lien avec cette dernière.

Par la suite, les articles scientifiques associés à chaque projet seront présentés (**Chapitres 3, 4 et 5**). Notre premier projet (**Chapitre 3**) a démontré que l'IPC permet d'améliorer la performance lors de CLM de 5 km exécutés à faible et moyenne altitude, mais avec un effet accentué à 2400 m. À cette altitude, l'amélioration de la performance s'accompagnait d'une augmentation de la saturation artérielle en O₂ (S_pO₂) et de la désaturation musculaire suggérant une augmentation de la fonction oxydative musculaire. Notre seconde étude (**Chapitre 4**) a permis de démontrer que l'IPC est aussi efficace que l'ESM et la RA pour moduler le volume sanguin musculaire et l'élimination des déchets métaboliques en période de récupération. La

détérioration de la performance aérobie maximale était similaire après les trois modalités de récupération. Le dernier projet (**Chapitre 5**) a démontré que l'ajout de l'IPC avant des séances de SIT augmente les adaptations de la performance aérobie à l'entraînement par rapport à un entraînement contrôlé. Ces améliorations s'accompagnaient d'une augmentation du volume sanguin musculaire et de l'extraction d'O₂ pendant l'effort sans modification des marqueurs de l'angiogenèse, de la réponse hypoxique et de la fonction immunitaire. Le dernier chapitre (**Chapitre 6**) effectuera un retour sur l'ensemble de ces projets en synthétisant les pistes de réflexion, les éléments communs entre les études et les limitations avant de conclure sur cette thèse.

Chapitre 1 : Préconditionnement ischémique

1.1 Historique de l'IPC

Le concept de l'IPC, soit l'alternance de cycles d'occlusion artérielle et de reperfusion, a été introduit pour la première fois par Murry et ses collègues en 1986 alors qu'ils s'intéressaient aux effets protecteurs d'occlusions sanguines sur la tolérance myocardique d'un modèle canin à une ischémie prolongée [2]. Brièvement, la réduction de la production d'adénosine triphosphate (ATP) par voie aérobie pendant l'ischémie prolongée peut engendrer une acidose cellulaire, une production délétère de dérivés réactifs de l'O₂ (ROS) et la détérioration de l'efficacité des pompes sodium/calcium (Na⁺/Ca²⁺) de la mitochondrie, entraînant le dysfonctionnement et même l'apoptose cellulaire. De plus, les conséquences provoquées par l'ischémie vont s'amplifier lors du retour sanguin, autrement dit lors de la reperfusion, vu la réponse inflammatoire qui en découle et la mise en circulation des métabolites cytotoxiques incluant les ROS [14, 15]. Ces dommages sont communément appelés les blessures d'ischémie/reperfusion (IR). Or, cette première étude de l'équipe de Murry a démontré que quatre cycles de 5 minutes d'occlusion de l'artère coronarienne canine, entrecoupés de 5 minutes de reperfusion, permettaient de réduire l'infarctus du myocarde d'environ 75% après une ischémie prolongée de 40 minutes [2]. Les auteurs ont suggéré que cet effet protecteur de l'IPC serait en partie associé à une diminution de la déplétion de l'ATP et de l'accumulation de catabolites pendant l'ischémie subséquente [2]. Ils démontrèrent cette hypothèse peu de temps après [16]. Ce phénomène « cardio-protecteur », maintenant considéré comme un avancement majeur dans la recherche cardiovasculaire, fut ensuite démontré sur d'autres espèces animales, sur divers organes, puis sur un modèle humain avant un pontage [4, 5, 17].

Deux autres constats furent déterminants pour permettre l'évolution de l'IPC et sa transition vers des contextes variés. Tout d'abord, les premières études avaient mis en lumière la phase de protection engendrée immédiatement après l'IPC, la phase précoce. Puis, Marber et ses collègues identifièrent une seconde phase de protection, la phase tardive, qui agit 12 à 24 heures plus tard [18], élargissant le champ d'applications de cette technique pouvant avoir des effets aigus et chroniques [5, 19]. Deuxième avancée notable, Przyklenk et ses collègues montrèrent que l'IPC de l'artère circonflexe canine réduisait les territoires myocardiques infarcis irrigués par l'artère interventriculaire antérieure [20] mettant en perspective la possibilité que l'IPC puisse induire une protection plus large. Plusieurs études s'intéressèrent à cette propriété assez remarquable de l'IPC et démontrèrent la faculté de l'IPC d'agir de façon systémique, communément appelé le « *remote ischemic preconditioning* » (RIPC), ou préconditionnement à distance, entre autres en effectuant l'IPC sur un site vasculaire distant du myocarde et en évaluant les effets protecteurs induits sur celui-ci [4, 21, 22].

Toutefois, l'application de cette méthode demeurait limitée puisque les occlusions devaient être effectuées directement sur les vaisseaux sanguins. Le développement progressif des méthodes d'application vers un modèle non invasif fut essentiel pour permettre la transition de l'IPC dans des contextes cliniques [4, 23]. La

première étude chez l'humain avec un protocole non invasif fut publiée en 2001 et confirmait le potentiel de cette technique pour atténuer les dommages d'IR [24]. Plus précisément, trois cycles de compression à 200 mmHg d'un brassard autour des membres supérieurs, alternés de cycles de reperfusion (relâchement du brassard), et effectués avant une ischémie de 20 minutes, permettaient d'atténuer le dysfonctionnement endothélial et l'activation systémique des neutrophiles [24]. De plus, il fut démontré que l'application de cette technique d'un seul côté permettait de protéger le membre opposé et induisait également deux phases de protection [25] suggérant une égalité entre la méthode invasive et indirecte. L'accumulation de ces connaissances sur l'IPC favorisa rapidement la diversification des études cliniques étant donné la simplicité de la procédure.

La première application clinique de l'IPC parut en 2006. Dans cette étude, l'IPC effectué avant une intervention chirurgicale chez des enfants portant un défaut congénital du myocarde modulait la réponse inflammatoire et réduisait l'incidence des atteintes cardiaque et pulmonaire d'IR [26]. Puis, en 2010, l'intérêt clinique pour ce conditionnement physiologique permettant à l'organisme de se préparer au manque d'O₂ se propagea au domaine sportif où son application est considéré comme sécuritaire [27]. De Groot et son équipe [6] émirent l'hypothèse que les effets de l'IPC sur les substrats énergétiques, l'apport en O₂ et la fonction musculaire pourraient favoriser une amélioration de la capacité physique lors d'un effort maximal. Ils démontrèrent que trois cycles de 5 minutes de compression à 220 mmHg appliqués aux deux jambes, et alternés de cycles de reperfusion, augmentaient la VO₂max et la PAM mesurées lors d'un test maximal incrémenté réalisé immédiatement après la procédure [6]. À ce stade du chapitre d'introduction, il devient essentiel de mieux comprendre les mécanismes de ce phénomène pour en évaluer les impacts physiologiques et les applications possibles.

1.2 Mécanismes d'action de l'IPC

Les mécanismes d'action sous-jacents de l'IPC sont complexes et intègrent au-dessus d'une centaine de molécules de signalisation, et donc une multitude de processus dont plusieurs sont encore controversés ou méconnus, d'autant que ce phénomène induit une protection sur deux fenêtres temporelles distinctes [14]. La première phase implique des voies de signalisation variées induisant des adaptations métaboliques aiguës [28] et permettant un conditionnement qui est effectif immédiatement après l'IPC, et ce pendant une période pouvant aller jusqu'à 8 heures [3, 29]. La seconde phase de protection induit des effets prolongés plus constants, mais dans une moindre mesure sur le plan de l'intensité [19]. Plus précisément, la phase tardive agit 12 à 24 heures après l'intervention, délai avant lequel l'IPC n'a plus aucun effet, et peut perdurer entre 72 et 96 heures (figure 1-1) [18, 30].

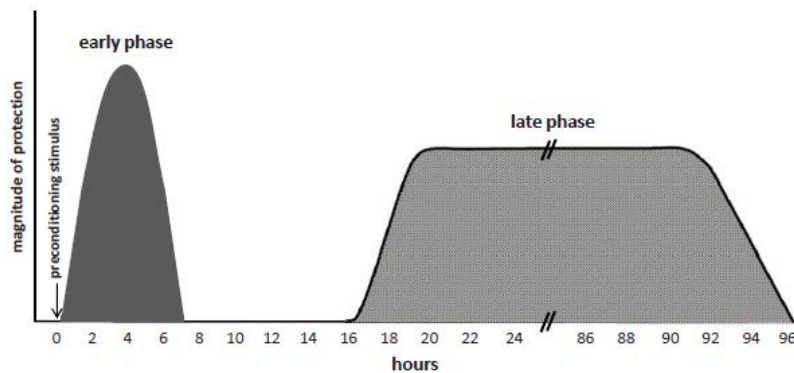


Figure 1-1 : Représentation schématique des deux phases de protection de l'IPC

(Tirée de Berger et coll., 2015) [3]

© The American Physiological Society (permission non requise)

Bien que distinctes, ces phases ont plusieurs mécanismes communs et dans les deux cas, les cascades métaboliques impliquées convergeraient toutes, ou du moins en grande partie, vers la mitochondrie [14]. Brièvement, les cycles d'ischémie et de reperfusion vont entraîner la libération de signaux, les « déclencheurs », qui vont stimuler l'activation de leurs voies de signalisation respectives incluant plusieurs « médiateurs » et se terminant par un « effecteur final ». Dans la phase aiguë, ces voies de signalisations vont activer des protéines existantes dont les effets peuvent perdurer quelques heures en raison de l'effet de « mémoire » de certains composés. La phase tardive quant à elle est un phénomène polygénique où les déclencheurs et les médiateurs libérés lors de l'IPC auront pour rôle d'activer des facteurs de transcription pour induire une synthèse protéique permettant des effets prolongés [5, 28, 31].

Ainsi, l'IPC agirait comme un « signal d'alarme » pour déclencher un phénotype « défensif » permettant une protection à plus long terme lors de la phase tardive, ou lorsque l'IPC est répété dans le temps (IPC chronique) [28, 30, 32]. Étant donné les liens indissociables et méconnus entre ces dernières, les voies mécanistiques seront abordées conjointement, mais avec une attention particulière pour souligner les différences connues. En ce qui concerne le RIPC, comme celui-ci nécessite une transmission du signal du membre préconditionné à l'organe cible, nous aborderons d'abord les différentes hypothèses pouvant expliquer les effets systémiques de cette manoeuvre. Par la suite, les principaux déclencheurs, médiateurs et effecteurs finaux, qui sont souvent conjoints aux deux phases de protection, seront présentés. Il est également pertinent de mentionner que la plupart des études sur ces mécanismes physiologiques ont été réalisées sur le muscle cardiaque, mais ces régulations sont présumées similaires pour le muscle squelettique [14, 33-35].

Transmission du signal de l'IPC

Les conséquences des cycles de compression induits à même l'organe cible, ou à distance, ont été suggérés comme ayant des voies mécanistiques et des effets semblables [36], mais incluent une composante additionnelle encore énigmatique, la transmission du signal [5]. Trois hypothèses, qui pourraient agir conjointement et de façon non exclusive, ont été émises pour expliquer la propagation du signal de l'organe préconditionné à l'organe cible, soit la transmission par voie humorale, neuronale et par l'activation d'une réponse systémique protectrice [22, 37].

La voie humorale implique que la substance endogène soit relâchée localement et puisse atteindre les organes cibles via la circulation sanguine (figure 1-2). L'identification de la nature exacte de(s) la molécule(s) responsable(s) est encore un sujet d'actualité puisque cette dernière n'a pas encore été identifiée [5]. Parmi les substances examinées, on retrouve entre autres l'adénosine [38], la bradykinine [39], les opioïdes [40] et HIF-1 α [41]. Les études en faveur de l'hypothèse hormonale, qui est assurément impliquée dans le RIPC, ont montré un transfert de la protection d'un animal préconditionné à un autre n'ayant jamais subi la procédure, via une transfusion sanguine [42], une transplantation d'organe [43], ou d'effluent coronaire [44]. L'impact de la reperfusion dans les voies de signalisation de l'IPC vient également renforcer l'importance de la circulation sanguine dans la transmission du signal [21, 45].

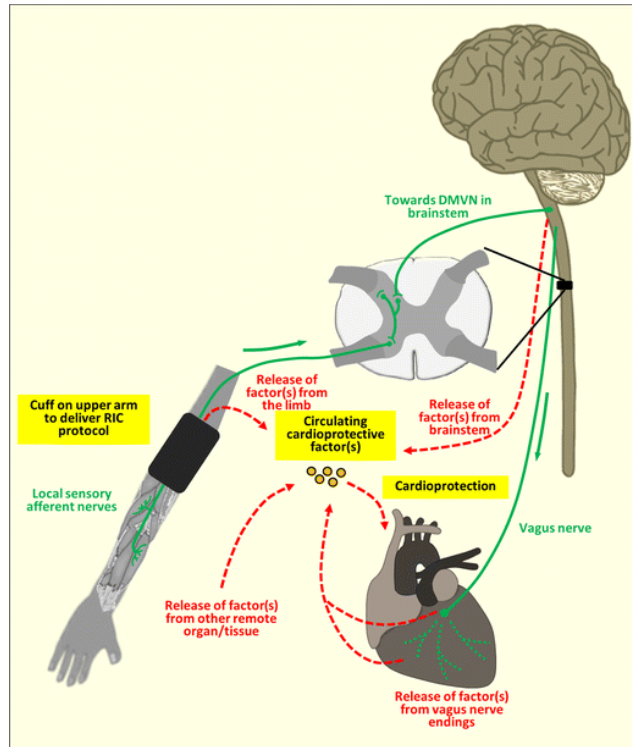


Figure 1-2 : Schéma représentant les voies humorales (en rouge) et neuronales (en vert)

(Tiré de Pickard et al., 2015) [46]

© Springer Nature (permission non requise)

En ce qui concerne la voie neuronale, le transfert du signal exigerait des fibres sensorielles périphériques intactes et impliquerait le système somato-sensoriel, la moelle épinière et le système nerveux autonome (figure 1-2) [22, 46]. Les évidences impliquant le système nerveux autonome proviennent d'études démontrant que l'utilisation de bloqueurs de ganglions, comme l'hexamethonium pour la bradykinine, inhibe la réponse protectrice normalement observée après l'IPC [39, 47]. Les études ayant démontré que les effets de l'IPC sont atténués chez les patients souffrant de neuropathies périphériques [48], ou abolis avec le sectionnement de nerfs [49], ou la transection de la moelle épinière [50] viennent aussi corroborer l'importance des fibres sensorielles. Ceci étant dit, la transmission neuronale ne serait pas l'unique option de l'IPC et pourrait se combiner aux autres voies puisque la résection d'un seul nerf de la jambe, soit le nerf sciatique ou fémoral, ne bloque que partiellement les effets du RIPC [51]. L'activation de la voie neuronale serait entre autres modulée par l'adénosine [47, 49], les opioïdes [52], et la bradykinine [39, 46]. En effet, ces autacoïdes stimuleraient les nerfs afférents locaux qui pourraient ainsi transmettre le signal jusqu'au système nerveux central (SNC) qui activerait à son tour les voies efférentes jusqu'aux différents organes. À ce titre, les récepteurs ionotropiques impliqués dans les mécanismes nociceptifs et localisés dans les fibres afférentes de types III et IV pourraient être impliqués [46, 53].

Finalement, la dernière voie de transmission est la réponse systémique inflammatoire. Cette réaction est normalement augmentée lors des blessures d'IR et serait également modulée avec l'IPC qui agirait sur la transcription de gènes anti-inflammatoires et anti-apoptotiques [37, 54]. Les données sur ce phénomène sont encore controversées [3, 55] et ces effets sont davantage associés à la phase tardive et à l'IPC chronique [28]. À ce titre, certaines études rapportent une diminution des cytokines, de l'apoptose et des processus inflammatoires avec l'IPC, alors que d'autres rapportent des résultats inverses [54, 56-58]. Par exemple, Konstantinov et son équipe ont démontré que l'IPC diminuait les niveaux de certains marqueurs inflammatoires incluant le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) [56], celle de Pavione niait les effets de l'IPC sur l'expression de gènes inflammatoires [59], et celle d'Albrecht observait une augmentation des niveaux de TNF- α ainsi que de l'infiltration de neutrophiles [57]. Ces différences pourraient découler des effets multifactoriels de l'IPC ainsi que des différences méthodologiques associées à la prise de mesure unique qui pourraient bénéficier de mesures répétées dans le temps. De plus, les marqueurs inflammatoires, tels que TNF- α , pourraient suivre un modèle similaire aux ROS. Plus précisément, il a été suggéré que l'IPC induirait une augmentation initiale temporaire non dommageable qui serait suivie d'une modulation à la baisse, après la transcription de gènes, par exemple [14, 54]. Malgré les incertitudes à ce propos, les prochaines sections présenteront tout de même quelques composantes associées à la réponse systémique inflammatoire. Ainsi, les voies humorales, neuronales et la réponse inflammatoire pourraient se combiner à différents degrés pour participer à la transmission du signal lors d'un préconditionnement à distance. Étant donné les voies mécanistiques et les effets semblables de l'IPC et du RIPC, seul le terme IPC sera utilisé au cours des prochaines sections par souci de simplification [36].

Principaux déclencheurs et médiateurs de l'IPC

L'atteinte du seuil d'activation de l'IPC dépend de la combinaison de plusieurs déclencheurs puisque l'inhibition d'un seul signal chimique n'est pas suffisante pour abolir complètement les effets de cette technique lorsque le préconditionnement est accentué (ex. : augmentation du nombre de cycles) [14, 60]. Cet élément explique la robustesse de ce phénomène, mais complexifie également sa compréhension puisque différentes cascades vont en découler. De plus, l'importance relative de ces dernières varie selon les espèces et l'organe ciblé [37].

De façon générale, le degré de participation d'un composé est évalué en injectant l'agoniste, ou la molécule en soi pour confirmer son importance dans l'apparition des effets protecteurs de l'IPC [38, 45]. À l'inverse, son antagoniste sera utilisé pour valider que son inhibition bloque les voies de signalisation [34, 40, 47, 49, 60]. Par exemple, on sait que l'adénosine et ses récepteurs A₁ et A₃ sont impliqués dans l'IPC classique et tardif

puisque l'infusion de leurs agonistes mime les effets de l'IPC pour les deux phases [38, 61, 62] et que l'utilisation de l'antagoniste non sélectif permet d'abolir la protection [38]. Une autre méthode pour évaluer l'implication d'un composé consiste à mesurer sa concentration après l'IPC [33, 57]. Si l'on poursuit avec l'exemple de l'adénosine, l'IPC augmente les niveaux d'adénosine plasmatique dans le muscle squelettique [33]. Ainsi, parmi les principaux déclencheurs qui ont été identifiés on retrouve l'adénosine, la bradykinine, les opioïdes, les ROS, le NO, TNF α , l'interleukine 6 (IL-6) et HIF-1 α . Ceux-ci, ainsi que certains médiateurs essentiels, seront abordés avec leurs voies de signalisation respective au cours des prochains paragraphes. Nous débuterons avec l'adénosine, la bradykinine, et les opioïdes qui font partie des premières substances identifiées comme déclencheurs de l'IPC et qui sont toutes des autacoïdes. Les autacoïdes sont des hormones produites dans l'organisme qui agissent surtout localement, mais qui peuvent avoir des effets systémiques en étant libérées dans le sang lors des cycles d'ischémie et de reperfusion [14, 61].

Adénosine et la voie de signalisation RISK

L'adénosine est générée par la dégradation de l'ATP et s'accumule dans le tissu privé d'O₂, comme le muscle squelettique lors des compressions de brassards [33, 63]. Cette hormone vasodilatatrice est considérée comme étant l'un des déclencheurs essentiels de l'IPC classique [38] et contribue à assurer une perfusion sanguine adéquate aux muscles actifs [64, 65], à préserver l'intégrité mitochondriale ainsi qu'à améliorer la respiration cellulaire, soit l'efficacité de la mitochondrie [66]. L'adénosine est également un déclencheur de l'IPC tardif puisqu'elle participe, de façon conjointe avec les opioïdes, les ROS et NO, à l'activation de kinases et de facteurs de transcription nécessaires à la phase tardive (figure 1-6) [19]. Toutefois, son implication y est moins bien connue et moins critique qu'en phase aiguë où elle joue un rôle prédominant [14, 30].

Lors de l'IPC classique, l'adénosine va agir en se fixant à ses récepteurs A₁ et A₃ sur la surface interne de la membrane cellulaire et qui sont couplés à la protéine G [38, 61]. Cette liaison va activer les phospholipases C (PLC) et D (PLD), qui elles stimulent la protéine kinase C (PKC). En fait, les récepteurs de l'adénosine vont participer à la protection de l'IPC indépendamment de la formation de ROS, ou de l'activation des canaux potassiques sensibles à l'ATP (canaux K_{ATP}), et vont activer directement la PKC [5, 63]. L'adénosine va favoriser l'activation de la voie de signalisation « reperfusion injury survival kinase » (RISK) et NO/PKG (voir Bradykinine, opioïdes et la voie de signalisation NO/PKG) [67]. Plus précisément, l'activation de la PKC va augmenter l'affinité des récepteurs à l'adénosine A_{2B} et ainsi débiter la voie RISK [68]. Comme son nom l'indique, cette cascade métabolique se produit pendant les cycles de reperfusion, d'où l'importance d'alterner les cycles de compression et de relâchement, et entraîne l'activation en cascade de kinases pro-survie incluant la phosphoinositide 3-kinase (PI3k), la protéine kinase B (Akt) et les kinases extracellulaires à régulation de signal (Erk) [69]. Ces dernières vont stimuler l'isoforme endothélial de la synthèse de l'oxyde

nitrique (eNOS) qui va catalyser la production de NO, mais indépendamment de l'activation de la protéine kinase G (PKG) de la prochaine voie de signalisation. Cette production va permettre de phosphoryler la kinase glycogène synthase 3 (GSK-3 β), une kinase essentielle dans l'IPC qui inhibe l'ouverture des pores de perméabilité transitionnels de la mitochondrie (mPTP) (figures 1-3 et 1-5) [5, 70, 71]. En fait, cette inhibition est considérée comme l'étape finale de cette cascade et sera abordée dans la dernière section sur les effecteurs finaux. La voie de signalisation RISK est l'une des plus détaillées des mécanismes de l'IPC, mais ne serait pas l'unique voie impliquée puisque son importance varie selon les espèces [14]. En ce sens, la sphingosine-1-phosphate, produite par l'isoforme de la sphingosine kinase 1 pendant l'IPC [72], interagit dans la voie RISK [73, 74], mais également dans la voie de signalisation « survivor activating factor enhancement » (SAFE) via une interaction avec PI3k et les transmetteurs du signal et activateurs transcriptionnels (STAT3) qui seront abordés ultérieurement [74-76]. En revanche, l'interaction de la sphingosine-1-phosphate dans ce système complexe est moins connue d'où sa représentation moins bien détaillée dans la figure 1-3 qui provient d'une revue de littérature synthèse parue en 2016 sur 30 ans de recherche sur l'IPC. Cette figure permet également de visualiser la voie de signalisation associée à la libération de la bradykinine et des opioïdes.

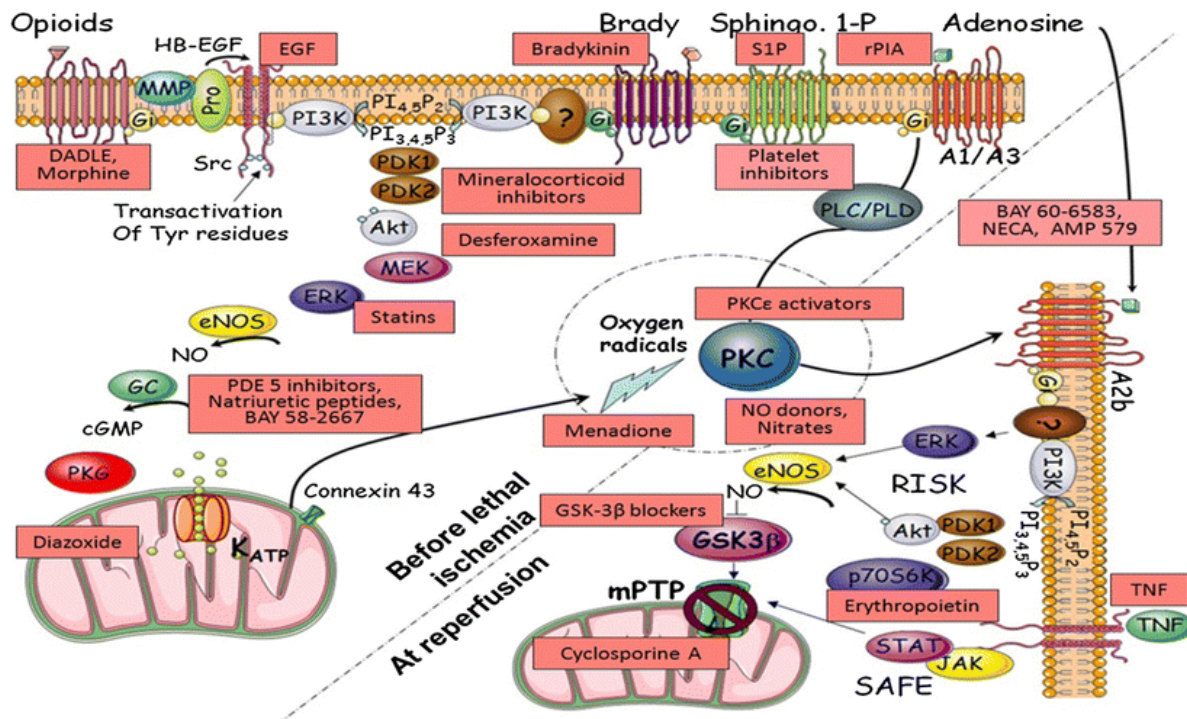


Figure 1-3 : Schéma représentant les principaux déclencheurs et médiateurs de l'IPC incluant les voies de signalisations RISK, NO/PKG et SAFE

(Tiré de Hausenloy et al., 2016) [5]

© Springer Nature (permission non requise)

Bradykinine, opioïdes et la voie de signalisation NO/PKG

Les opioïdes, activant leurs récepteurs $\kappa 1$ et $\delta 1$ [34, 77], et la bradykinine, une autre hormone vasodilatatrice, ont plusieurs caractéristiques communes avec l'adénosine. En effet, elles participent également à l'atteinte du seuil métabolique en se fixant à leurs récepteurs respectifs couplés aux protéines G pour activer la PI3K qui va phosphoryler Akt, stimuler eNOS et augmenter la production de NO [14, 78]. Les opioïdes pourraient également être partie prenante de l'activation des kinases responsables de la phase tardive (figure 1-6) [19]. Toutefois, les cascades métaboliques découlant de ces déclencheurs vont se poursuivre en ischémie, comparativement à la voie RISK qui se déroule lors de la reperfusion. Plus précisément, l'accumulation de NO découlant de la libération de la bradykinine et des opioïdes va activer la guanylate cyclase, une enzyme catalysant la production de la guanosine monophosphate cyclique, puis l'activation de la PKG (figures 1-3 et 1-5), un autre incontournable de l'IPC [5, 79]. En effet, cette activation est déterminante pour l'ouverture des canaux K_{ATP} et la formation subséquente de ROS [14, 79]. Les étapes de transmission du signal de la PKG cytosolique aux canaux K_{ATP} à l'intérieur de la mitochondrie sont encore méconnues, mais pourraient être attribuables à l'activation d'un isozyme de la PKC que l'on retrouve dans la mitochondrie (PKC ϵ). L'ouverture des canaux K_{ATP} pourrait alors entraîner la production de ROS qui activerait à son tour un autre isozyme de la PKC, formant ainsi une boucle de communication entre les canaux K_{ATP} , les ROS et la PKC dont les liens sont indéniables, mais méconnus (figure 1-4) [80]. Parallèlement à ces voies de signalisation, la bradykinine et les opioïdes pourraient également participer à l'activation du TNF- α impliqué dans la voie SAFE [81]. En somme, malgré les différences dans leurs voies de signalisation, ces trois autacoïdes ont tous un lien plus ou moins direct avec la voie SAFE, participent à l'accumulation de NO, au potentiel vasodilatateur de cette technique et à l'atteinte du seuil d'activation de la PKC qui est un point convergent de leurs cascades métaboliques pour l'inhibition des mPTP [14].

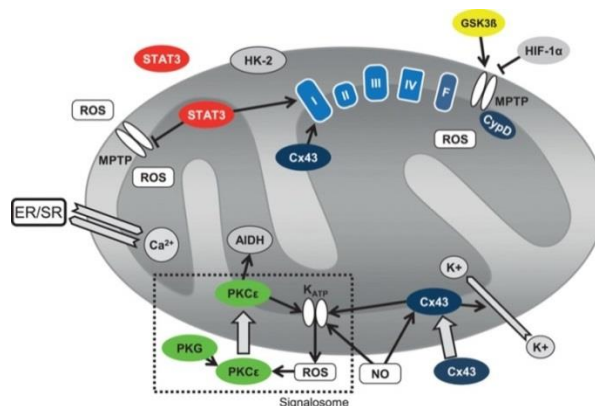


Figure 1-4 : Schéma représentant la boucle de communication entre les canaux K_{ATP} , les ROS et la PKC au niveau de la mitochondrie après l'IPC

(Tiré de Heusch et al, 2015) [14]

Reproduit avec l'autorisation de Wolters Kluwer Health Inc. © Wolters Kluwer Health

Protéine kinase C et canaux potassiques sensibles à l'ATP

La combinaison des différents déclencheurs pour atteindre le seuil d'activation permet d'activer la PKC, qui est un médiateur clé dans la signalisation de l'IPC en phase aiguë (figures 1-3 et 1-5) et tardive (figure 1-6) [14, 19, 60, 82]. Toutefois, l'implication exacte de la PKC dans les différentes voies de signalisation comporte toujours des zones grises puisque ces isoformes diffèrent d'une espèce à l'autre et ont des fonctions variées [14, 83, 84]. Ceci étant dit, l'activation de cette protéine est centrale dans les voies de signalisation RISK et NO/PKG notamment en permettant l'ouverture des canaux K_{ATP} . Les canaux K_{ATP} sont présents sur le sarcolemme et la membrane interne de la mitochondrie. Ceux situés sur le sarcolemme auraient un rôle à jouer dans l'IPC tardif, mais conjointement à ceux de la membrane interne de la mitochondrie qui eux ont un rôle central et sont également impliqués dans l'IPC précoce [14, 85]. L'ouverture des canaux K_{ATP} est la cible de NO [86, 87], est dépendante de l'activation de la PKG et de la PKC [88, 89], et est une étape cruciale dans la signalisation aiguë et chronique de cette technique (figure 1-4) [22, 43, 90].

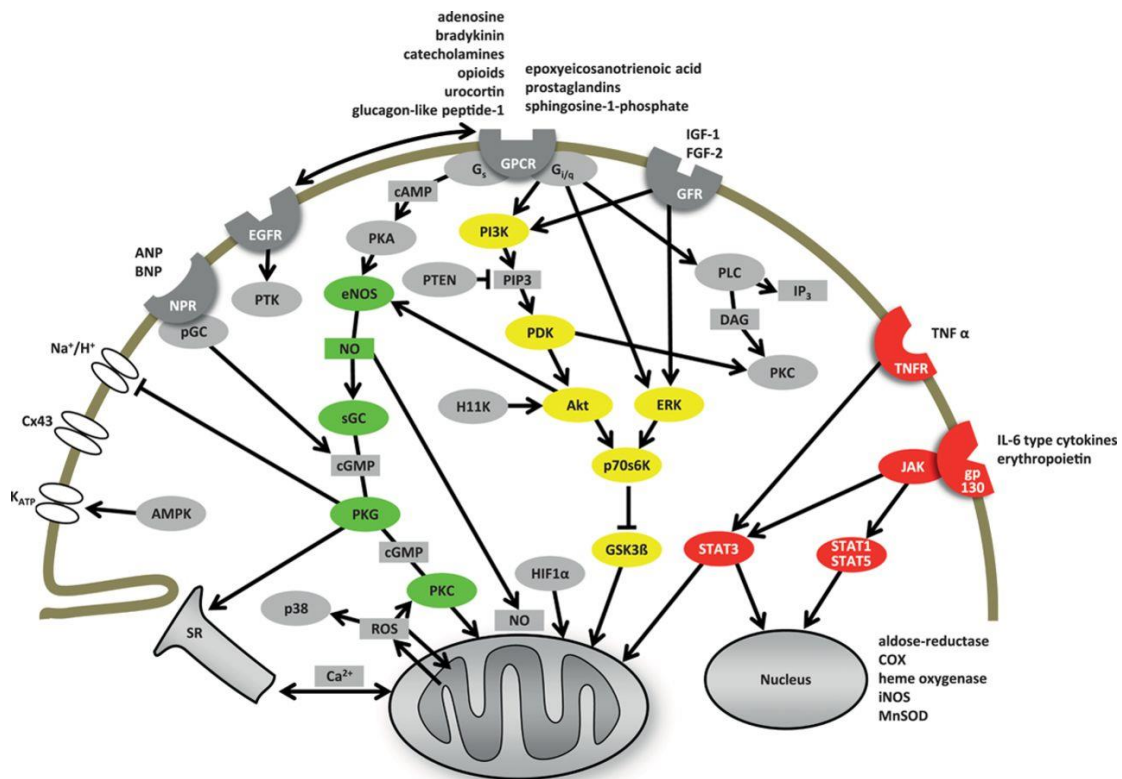


Figure 1-5 : Schéma représentant les voies de signalisation NO/PKG (en vert), RISK (en jaune) et SAFE (en rouge) (Tiré de Heusch, 2015) [14]

Reproduit avec l'autorisation de Wolters Kluwer Health Inc. © Wolters Kluwer Health

L'ouverture des canaux K_{ATP} dépolarise la membrane mitochondriale et inhibe l'ouverture des mPTP [91] entre autres en diminuant la concentration en Ca^{2+} intracellulaire [92], dont le contenu est également modulé à la baisse par la PKC [93]. En fait, l'IPC agirait à la fois sur la modulation de ces canaux évitant une surcharge d'ions Ca^{2+} dans la cellule et améliorant la tolérance mitochondriale à l'accumulation de cet ion [94]. Les canaux K_{ATP} ont aussi été associés à la sympatholyse fonctionnelle, une réponse intégrative durant l'exercice qui entraîne une distribution du flux sanguin de manière à répondre aux besoins métaboliques [95, 96]. De plus, rappelons qu'il y a une boucle de communication positive entre l'ouverture des canaux K_{ATP} , l'augmentation initiale de la production de ROS et l'activation subséquente de la PKC pour inhiber l'ouverture des mPTP [80]. Ces étapes et l'activation des kinases subséquentes vont mener à la modulation de l'effecteur final pour le maintien de l'intégrité mitochondriale [89] en plus de participer à l'IPC tardif étant donné leurs implications dans les voies de signalisation de plusieurs déclencheurs associés à cette phase [30, 97]. La figure 1-5 permet une fois de plus de visualiser les voies de signalisations RISK, NO/PKG ainsi que l'importance des canaux K_{ATP} , de la PKC et des ROS en leur sein.

Dérivés réactifs de l' O_2

Les ROS (ex. : anion superoxyde, radical hydroxyle) ont un double rôle au sein de l'IPC. Ils vont participer à l'atteinte du seuil métabolique lors de la phase aiguë en activant directement la PKC (déclencheur), et vont également agir en étant libérés après l'ouverture des canaux K_{ATP} (médiateur) [30, 37, 63, 82]. Autrement dit, la libération des ROS participe d'une part à l'activation subséquente des kinases intracellulaires qui débouche entre autres sur l'augmentation de la production de NO et l'inhibition de l'ouverture des mPTP avec la voie RISK [37], et de l'autre aux mécanismes de « mémoire » et à la transcription de protéines protectrices pour la phase tardive (figure 1-6) [37, 82, 98].

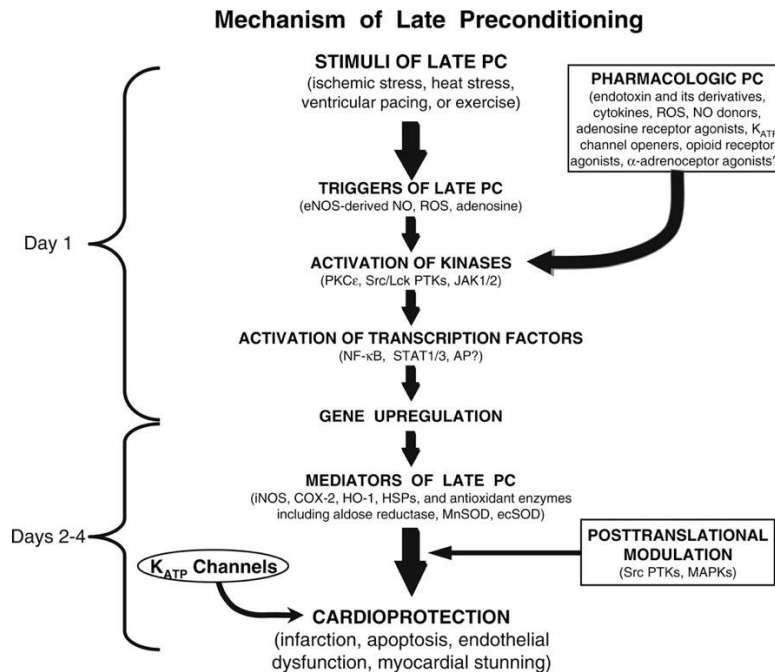


Figure 1-6 : Représentation schématique des médiateurs et des déclencheurs de la phase tardive de l'IPC

(Tirée de Bolli et al., 2007) [19]

Reproduit avec l'autorisation de Springer Nature © Springer Science Business Media, LLC

L'atténuation de la production de ROS est particulièrement intéressante et souligne leur complexité. Effectivement, lorsque ceux-ci sont présents en petites quantités, ils participent au seuil d'activation de l'IPC qui va induire une protection aux blessures d'IR, notamment en atténuant leur production subséquente par l'inhibition de l'ouverture des mPTP [37, 45]. À l'inverse, une concentration trop élevée va contribuer au développement de dommages locaux et systémiques, conjointement avec l'activation des neutrophiles, et peut même mener à l'apoptose cellulaire [15, 99]. Il a donc été suggéré que l'IPC provoque une augmentation initiale transitoire des ROS qui est essentielle aux deux phases de protection en participant au déclenchement de l'IPC classique et en atténuant sa production lors d'une exposition subséquente [100]. Cette augmentation transitoire permet également d'augmenter les niveaux d'antioxydants [90], soulignant son potentiel lors d'un protocole chronique. En ce sens, l'administration d'un seul antioxydant, ou d'une combinaison de ceux-ci durant la phase classique, prévient le développement de la phase tardive [101]. D'ailleurs, il a été suggéré que l'atténuation de la production de ROS et une augmentation des niveaux d'antioxydants pourraient faciliter le travail de la chaîne de transport d'électrons pendant un effort intense, tel que représenté sur la figure 1-4, optimisant la respiration mitochondriale et l'optimisation de l'utilisation de l'O₂ [102, 103]. Dans le même ordre d'idées, une quantité optimale de ROS favorise la libération de Ca²⁺ par le réticulum sarcoplasmique ce qui peut améliorer la force musculaire alors qu'un déséquilibre de cette concentration aura l'effet inverse sur ce déterminant qui pourrait alors diminuer la force et la vitesse lors d'un exercice fatiguant [104].

Oxyde nitrique

Le NO est également une molécule réactive dont le rôle est ambivalent puisqu'une quantité limitée améliore la fonction ventriculaire [105] et l'appariement de la consommation d'O₂ avec la fonction contractile [106], alors qu'à l'inverse celle-ci sera amoindrie avec une concentration trop élevée [107]. Les données actuelles sur l'IPC suggèrent que l'accumulation de NO qui en découle pourrait diminuer la déplétion d'ATP [108] et atténuer la consommation d'O₂ par la mitochondrie, notamment en modulant l'activité des canaux ioniques, ce qui optimiserait l'efficacité mitochondriale [109, 110]. Les modifications au niveau de la respiration mitochondriale seraient encore plus évidentes lorsque la concentration en O₂ est réduite comme en condition d'hypoxie [102]. De plus, ce puissant vasodilatateur, également impliqué dans la régulation de la vasodilatation par l'adénosine [111], contribuerait aux réponses endothéliales favorables à l'amélioration de la perfusion sanguine [112, 113]. Son augmentation s'expliquerait à la fois par une production enzymatique et non enzymatique [80, 114].

En phase aiguë, la production de NO sans synthase va participer à l'atteinte du seuil d'activation de l'IPC (déclencheur) et serait possible via les cycles d'ischémie qui vont provoquer une accumulation de NO exogène [30, 114]. Cette production va initier une cascade métabolique menant entre autres directement à l'activation des canaux K_{ATP} [115]. D'ailleurs, cette relation entre la libération de NO, l'activation des canaux K_{ATP}, et la génération des ROS qui s'en suit est déterminante (figure 1-4) [14]. Pour sa part, la production endogène de NO (médiateur) va s'effectuer via la stimulation de l'isoforme neuronale, exprimée dans les cellules nerveuses, cardiaques et musculaires ainsi que l'isoforme eNOS stimulée par la libération des autacoïdes et leurs voies de signalisation respectives abordées précédemment (figures 1-3 et 1-5) [14, 80]. Aspect intéressant, eNOS est également activé par les forces de cisaillement qui seront produites par les compressions et les changements de débit sanguin lors de l'IPC avec entre autres l'hyperhémie associée à la reperfusion [116]. L'accumulation de NO qui en découle est déterminante pour la phase tardive (figure 1-6) et l'IPC chronique, mais pas pour la phase aiguë [30, 114, 117].

Les cascades métaboliques de la phase tardive impliquant NO sont encore méconnues. Brièvement, l'accumulation de NO pourrait initier la phase tardive indépendamment de la guanosine monophosphate cyclique de la voie NO/PKG et modulerait deux voies en activant PKC ϵ . Plus précisément, cette protéine kinase activerait d'une part les kinases Src/Lck et IKK α /IKK β et de l'autre Raf-1, MEK1/2 et Erk1/2 qui permet d'augmenter l'expression d'eNOS [118]. De plus, ces deux voies entraînent respectivement la migration du facteur nucléaire-kappa β (NF-k β) et du STAT1/STAT3 à l'intérieur du noyau cellulaire [30, 119, 120]. Ces facteurs de transcription qui interviennent dans les processus inflammatoires, apoptotiques et immunitaires pourraient alors initier la synthèse de gènes codants pour des éléments protecteurs [121]. Ce déclenchement

de la synthèse protéique est représenté dans la figure 1-7 et concerne la synthèse inductible de NO (iNOS) [19, 122], la cyclo-oxygénase [123], l'hème oxygénase [124], l'aldose réductase [125] et la superoxyde dismutase extracellulaire [126] qui seraient des médiateurs essentiels de l'IPC tardif [14, 120]. Or, les modulations de NF- κ B et de STAT3 vont également dépendre de la cascade métabolique SAFE et de l'activation de HIF-1 α .

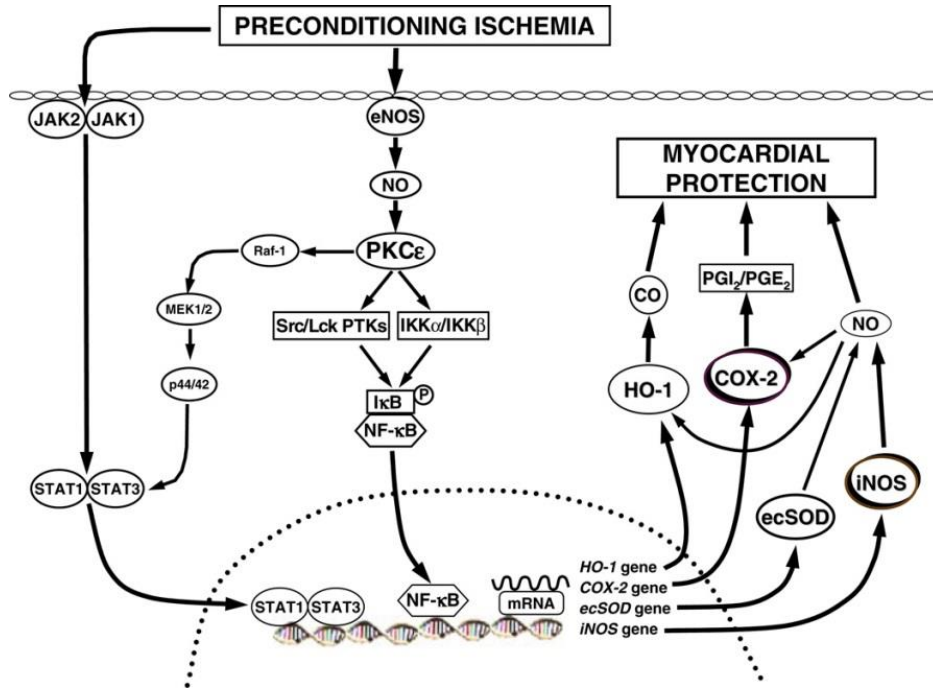


Figure 1-7 : Représentation schématique de la synthèse protéique induite par l'IPC lors de la phase tardive

(Tirée de Bolli et al., 2007) [19]

Reproduit avec l'autorisation de Springer Nature © Springer Science Business Media, LLC

Facteur de nécrose tumorale, interleukine 6 et la voie de signalisation SAFE

Les évidences supportant cette voie sont convaincantes, quoique fragmentaires, et la cascade métabolique précise impliquée est méconnue [14, 55]. Ce que l'on sait, c'est que cette voie serait indépendante des kinases de la voie RISK, mais que ces dernières communiqueraient entre elles et auraient des cibles communes [14, 55, 74]. L'initiation de cette voie serait possible à la fois par l'activation de la cytokine TNF- α , qui est entre autres influencée par la bradykinine et les opioïdes, ainsi que par la libération de l'IL-6 (figures 1-3 et 1-5) [14, 81]. Ces deux cytokines sont impliquées dans la régulation des processus inflammatoires systémiques. Toutefois, leurs niveaux plasmatiques seraient augmentés après l'IPC selon une dose non dommageable et préparant le corps au stress à venir [14, 55, 76].

L'accumulation de TNF- α agirait lors des deux phases de protection, mais serait particulièrement déterminante pour la phase tardive [14, 127, 128]. La protection induite dans la phase classique serait possible via une activation de son récepteur 2, des canaux K_{ATP} et de la STAT3 [127-129]. Par la suite, l'activation de la STAT3 atténuerait la formation de ROS [130], inhiberait l'ouverture des mPTP [55, 75, 81, 131], et tel que mentionné précédemment, participerait également à la synthèse protéique (figures 1-6 et 1-7) [14]. De plus, cette activation contribuerait au maintien des niveaux d'ATP cellulaires ainsi qu'à l'amélioration de la respiration mitochondriale en affectant l'efficacité de la chaîne de transport des électrons [132, 133]. D'ailleurs, les ROS, les canaux K_{ATP} et la PKC seraient également impliqués dans cette cascade dont l'enchaînement est cependant inconnu [14, 76].

L'IL-6 est essentiel à l'IPC [134]. Celle-ci agirait en se fixant à son récepteur membranaire combiné à la glycoprotéine 130 pour activer la protéine Janus kinase (JAK2) [14]. L'activation de JAK2 va permettre de phosphoryler les protéines STAT (c.-à-d. : STAT1, STAT3 et STAT5) (figures 1-6 et 1-7) et ainsi induire leur migration dans le noyau cellulaire pour stimuler la transcription des gènes spécifiques à la réponse au stress mentionnés précédemment, en plus de favoriser celle du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) [55, 81, 135].

Facteur de transcription inductible par hypoxie et facteur de croissance vasculaire endothélial

L'HIF, constitué de deux sous-unités, l'une constitutive (HIF-1 β) et l'autre inductible (HIF-1 α), est un facteur de transcription clé pour la régulation de l'homéostasie cellulaire lors des changements de concentration en O_2 [14]. La sous-unité HIF-1 α serait en partie responsable des adaptations observées en condition d'ischémie lors de l'IPC [54, 136]. D'ailleurs, la bradykinine et les opioïdes, via leurs effets sur l'activation de la PI3K et de la phosphorylation d'Akt, seraient impliqués dans la voie mécanistique permettant le déclenchement de ce facteur de transcription [137]. En fait, plusieurs données supportent l'influence de ce facteur de transcription, mais celles-ci sont encore controversées puisque les mécanismes qui en découlent sont complexes et variés étant donné le fait qu'HIF-1 α régule l'expression d'une centaine de gènes impliqués dans l'homéostasie cellulaire en O_2 [14]. Plus précisément, les épisodes d'ischémie vont entraîner la formation d'un hétérodimère qui pourra être transféré à l'intérieur du noyau cellulaire et ainsi activer la transcription de gènes affectant la production d'érythropoïétine, le métabolisme anaérobie et la vasodilatation [136, 138]. En fait, la stabilisation de HIF-1 α en hypoxie, tout comme les voies de signalisation abordées dans la section de NO, activerait la synthèse de gènes protecteurs comme iNOS [139] et l'hème oxygénase [140].

En phase aiguë, il a été démontré que la protection myocardique induite par l'IPC s'accompagne d'une augmentation de l'acide ribonucléique messager et des niveaux circulants de HIF-1 α [57, 141], une hausse qui

est abolie en présence de son inhibiteur [142]. De plus, l'équipe de Sarkar attribuait un rôle essentiel à l'activité de HIF-1 α dans les cellules endothéliales [143]. D'ailleurs, il a été démontré que l'activation d'HIF-1 α favorise la glycolyse aérobie et atténue la formation de ROS, participant également à l'augmentation de l'efficacité de la chaîne de transport d'électrons [144], et l'inhibant l'ouverture des mPTP conduisant à une protection accrue contre les blessures d'IR (figure 1-4) [145]. Il y aurait également un lien entre HIF-1 α et la libération d'une chimiokine impliquée dans les processus aigus de l'IPC, la protéine « stromal cell-derived factor 1 » (SDF-1 α) [146]. Toutefois, HIF-1 α et SDF-1 α , qui jouent un rôle dans l'inflammation, l'angiogenèse et la migration des cellules progénitrices endothéliales (EPCs) [41, 136, 146], ne moduleraient pas uniquement la phase aiguë.

Tout d'abord, la libération de la SDF-1 α avec l'activation de HIF-1 α contribuerait à la régénération des tissus [142] et à l'angiogenèse (c.-à-d. formation de nouveaux vaisseaux sanguins) [147], conjointement avec un facteur de transcription associé aux réponses endothéliales, VEGF [64]. HIF-1 α pourrait réguler l'expression de ce facteur directement en augmentant sa concentration plasmatique [112], et indirectement en promouvant l'accumulation de NO [148]. Plus précisément, HIF-1 α pourrait activer le facteur de transcription NF- κ B qui agirait alors sur l'interleukine 10 dont l'augmentation des niveaux plasmatiques permettrait entre autres d'activer Akt et la cascade qui s'en suit incluant la production de NO [54, 149, 150]. Or, la production de NO, particulièrement via eNOS [151], va contribuer à la néovascularisation à la fois en activant VEGF et en inhibant une protéine qui bloque l'angiogenèse, l'angiostatine [54, 152]. En ce sens, il a été démontré que l'application chronique de l'IPC à l'aide d'un brassard (6x/jour) pendant un mois augmente la production de NO, des niveaux de VEGF et des EPCs [112] suggérant que VEGF participerait également aux effets protecteurs de l'IPC. Ce facteur de transcription favoriserait l'angiogenèse via une augmentation du nombre d'EPCs qui est associée à la fonction endothéliale [153] et qui va migrer vers les tissus hypoxémiques où ils vont favoriser l'angiogenèse [112, 150, 154].

Effecteurs finaux de l'IPC

Cette composante est l'étape finale des cascades métaboliques de l'IPC visant à améliorer la tolérance en condition d'ischémie. Cette catégorie regroupe entre autres les composés permettant l'atténuation du dysfonctionnement endothélial, de l'inflammation et favorisant la transcription de gènes responsables des réponses adaptatives, mais réfère surtout à l'inhibition de l'ouverture des mPTP [14, 155]. Mentionnons toutefois que l'IPC a un rôle paradoxal sur cette ouverture puisque cette technique induirait une ouverture transitoire des mPTP pour ensuite inhiber ce phénomène [156]. Les mPTP sont des canaux non spécifiques de la mitochondrie dont les effets protecteurs de l'IPC seraient principalement attribuables à ceux situés dans

la membrane interne de la mitochondrie [14, 91]. Lors des blessures d'IR, la déplétion d'ATP, l'acidose cellulaire, la concentration du phosphate inorganique (Pi), la production de ROS et le dysfonctionnement de la régulation du Ca²⁺ de la mitochondrie vont influencer l'ouverture des mPTP (figure 1-8) [91, 156, 157]. Plus précisément, l'accumulation des ions Ca²⁺ et des ROS pendant l'ischémie est propice à l'ouverture des mPTP lors de la reperfusion [91, 157]. Or, l'ouverture de ces canaux non sélectifs peut causer l'effondrement du potentiel membranaire mitochondrial, la désactivation de la chaîne de transport d'électrons ainsi que le gonflement et l'apoptose cellulaire [155]. Le consensus actuel est que la prévention de l'ouverture de ces pores est le point convergeant de plusieurs voies de signalisation incluant RISK et SAFE et représente l'étape finale pour induire les effets de l'IPC qui pourrait d'ailleurs agir à différents niveaux vu les mécanismes détaillés précédemment (ex. : atténuation de la production de ROS, préservation des niveaux d'ATP, etc.) [37].

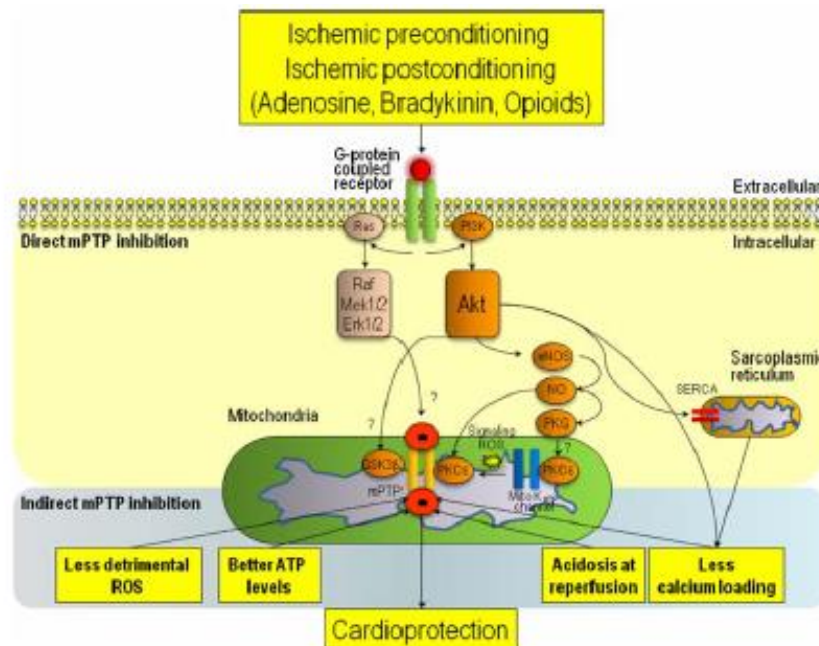


Figure 1-8 : Représentation schématique des voies de signalisation et des facteurs pouvant influencer l'ouverture des mPTP

(Tirée de Hausenloy et al., 2009) [155]

Reproduit avec l'autorisation de Springer Nature © Springer-Verlag

En somme, les cycles d'ischémie et de reperfusion lors de l'IPC entraînent la libération de plusieurs déclencheurs dont les effets s'additionnent pour atteindre le seuil métabolique et qui impliquent des cascades métaboliques variées incluant des voies anti-inflammatoires et anti-oxydatives. Or, malgré la variété de mécanismes associés à cette technique, plusieurs composantes de ces cascades partagent des caractéristiques communes et semblent toutes converger vers la mitochondrie. Certains effets seraient visibles

immédiatement après l'IPC (phase précoce) et vont durer quelques heures. Les effets perdurant dans le temps sont également associés aux déclencheurs libérés lors de la phase classique (ex. ROS, NO, adénosine, opioïdes) qui vont entraîner une synthèse protéique via l'activation de facteurs de transcription tels qu'HIF-1 α , STAT3 et NF- κ B. Plus précisément, nous avons pu constater que l'IPC met en jeu des substances pouvant affecter la demande énergétique de la cellule, l'acidose et le stress oxydatif produits lors d'une ischémie ainsi que la vasodilatation, la sympatholyse fonctionnelle, la phosphorylation oxydative via la modulation de la chaîne de transport d'électrons, les processus inflammatoires, l'efficacité mitochondriale et l'angiogenèse. Ces voies mécanistiques, initialement examinées dans un contexte clinique pour l'amélioration des blessures d'IR, pourraient également influencer les fonctions musculaire, endothéliale et oxydative et ainsi moduler la capacité physique à l'effort.

1.3 IPC et fonction neuromusculaire

Plusieurs composantes mécanistiques de l'IPC abordées précédemment soulignent le rôle potentiel de cette technique sur la fonction musculaire via une influence sur le métabolisme énergétique de la mitochondrie. En effet, il a été démontré que l'IPC atténue la déplétion d'ATP pendant une ischémie et il a été suggéré que cela serait principalement dû à une diminution de l'utilisation d'ATP plutôt qu'à une augmentation de sa production [34, 158]. Parmi les mécanismes suggérés, on retrouve entre autres l'influence des ROS, de NO et de STAT3 sur la chaîne de transport d'électrons et l'atténuation de l'activité des canaux ioniques de la mitochondrie ce qui diminuerait l'hydrolyse et préserverait l'ATP [102, 113, 130]. Dans le même ordre d'idée, l'IPC pourrait atténuer la dégradation de la phosphocréatine (PCr) et du glycogène pendant une ischémie prolongée en altérant les propriétés biochimiques des enzymes et leurs mécanismes de régulation [159, 160]. La modulation des enzymes serait en partie responsable de l'atténuation de la glycolyse anaérobie observée après l'IPC ce qui pourrait entraîner un ralentissement de la production de lactate [34, 35, 158, 160, 161]. De plus, une diminution progressive de l'acidose du myocarde a été observée lors de la répétition d'épisodes ischémiques et il a été suggéré que cette atténuation pourrait prévenir l'inhibition d'enzymes de la glycolyse sensibles au pH tout en participant à la préservation des niveaux d'ATP en diminuant l'activité des pompes ioniques régulant l'ion hydrogène (H^+) et le Ca^{2+} [162, 163]. Ainsi, ces études sur les effets de l'IPC lors d'une ischémie prolongée suggèrent que cette technique pourrait également influencer positivement la fonction musculaire à l'effort.

Parmi les études combinant l'IPC et l'exercice physique, plusieurs ont mesuré le lactate sanguin à titre d'indicateur de l'utilisation des processus métaboliques anaérobies. Toutefois, les données à ce propos sont encore controversées et donnent une idée peu précise de ce qui se produit réellement au niveau musculaire. Bailey et ses collaborateurs [164] font partie des premiers à avoir observé une atténuation de l'accumulation de lactate dans le sang lors d'un exercice progressif maximal précédé de quatre cycles de compression (220 mmHg) de 5 minutes aux deux jambes, mais d'autres études effectuées par la suite ont démontré une augmentation, ou aucun changement du lactate sanguin, malgré une amélioration de la performance [9, 10, 29]. Si les intensités sous-maximales semblent peu bénéficier de cette technique, il en serait autrement des efforts maximaux. En ce sens, il a été démontré que l'IPC effectué avant un effort à 110% de la vitesse aérobie maximale (VAM) chez des coureurs élites [165] et un sprint de 60 secondes chez des cyclistes amateurs [9] augmente le déficit en O_2 , parallèlement à l'amélioration du temps jusqu'à épuisement ainsi que de la puissance, suggérant une augmentation de la capacité glycolytique. En fait, les effets de l'IPC sur la préservation du pH cellulaire, la réduction du stress oxydatif ou du besoin en oxygène via des améliorations du métabolisme énergétique et de l'efficacité mitochondriale favoriseraient une fonction oxydative plus efficace (voir section 1.5). Néanmoins, les évidences à ce sujet chez l'humain pendant l'effort physique sont encore bien

peu nombreuses. En plus des mécanismes attribués à l'IPC pour l'épargne d'énergie, des études soulèvent également son potentiel sur le recrutement musculaire.

Effectivement, un autre aspect intéressant sur l'IPC et pouvant être bénéfique pendant l'effort concerne son influence possible sur les groupes afférents III et IV qui influencent le développement de la fatigue périphérique en régulant différentes réponses à l'exercice. Les groupes afférents III et IV détectent les stimuli mécaniques (ex. : étirement, tension, pression) et métaboliques (ex. : ATP, ROS, bradykinine) et renseignent le système nerveux central. Autrement dit, les perturbations métaboliques périphériques vont augmenter le taux de décharge des fibres afférentes et réguler l'intensité d'effort en diminuant la commande centrale [166]. Or, l'IPC pourrait altérer la boucle de communication entre ces métaborécepteurs et le système nerveux central, notamment via la libération des opioïdes et l'atténuation de la production de ROS [34, 167], et ainsi diminuer la perception de fatigue permettant un recrutement musculaire amplifié [168, 169]. Les résultats concernant cette possibilité demeurent toutefois encore controversés.

D'une part, certaines études ont observé une amélioration de la PAM sans changement concomitant de la $VO_2\text{max}$, ainsi qu'une augmentation de la force et du recrutement musculaire [8, 9, 13, 170, 171]. En effet, l'IPC exécuté avant une séance d'entraînement en résistance [172], ou un protocole de contractions effectuées à 20% de la CVM [173], 45% de la CVM [174] et 85% de la CVM [175] jusqu'à épuisement, prolonge le temps de travail et le nombre de répétitions chez des hommes actifs et entraînés en force. De plus, chez des sujets ayant subi un accident vasculaire cérébral, l'application de 5 cycles de compression à 225 mmHg sur la jambe parétique augmentait la force (16%) et l'amplitude EMG sans modifier la réponse musculaire au repos lors d'une stimulation électrique. Les auteurs de cette étude suggéraient une amélioration de l'activation neurale plutôt qu'une modification des propriétés contractiles du muscle [176]. Enfin, lors d'un sprint de 60 secondes sur ergocycle et un effort maximal exécuté à 100% de la puissance maximale (P_{max}), l'IPC augmente l'amplitude EMG et la performance de cyclistes [9, 170].

À l'inverse, certaines études rapportent aucune amélioration de la force [177, 178], alors que d'autres observent une amélioration de ce paramètre avec ou sans changement concomitant de l'EMG [173, 175]. De plus, des études récentes de Halley et ses collègues ont évalué les effets de l'IPC sur la commande centrale lors de contractions isométriques et dynamiques maximales et n'ont pas observé d'amélioration de la production de force et de la commande centrale évaluée par stimulation du nerf fémoral, ni de réduction de la fatigue neuromusculaire [179, 180]. Constat similaire sur l'inefficacité de l'IPC de modifier l'activation et l'excitabilité musculaire spinale pendant des sprints de cinq secondes [181] ou d'influencer les facteurs centraux et périphériques de la fonction neuromusculaire lors de contractions isométriques effectués à 20% CVM jusqu'à épuisement [182]. Les effets de l'IPC sur l'augmentation du recrutement musculaire via une

interaction sur les afférences inhibitrices demeurent largement méconnus et controversés et devront être examinés plus en détails pour affirmer ou infirmer le potentiel de cette technique en ce sens. Ceci étant dit, l'inhibition des fibres afférentes pourrait non seulement influencer la fonction neuromusculaire, mais également la fonction endothéliale. En effet, ces dernières sont également responsables du réflexe de pression à l'exercice [183]. De ce fait, une diminution du stimulus afférent par les substances endogènes pourrait atténuer la suractivation de la fonction neurale sympathique [167] et permettre les effets observés sur la vasodilatation à l'effort. D'ailleurs, un consensus semble apparaître dans la littérature quant aux effets de l'IPC sur la fonction endothéliale.

1.4 IPC et fonction endothéliale

Dans les dernières années, un bon nombre d'études s'est intéressé aux modifications de la fonction endothéliale engendrées par l'IPC étant donné la libération de substances vasodilatatrices (ex.: adénosine, bradykinine et NO) pendant les cycles d'ischémie et de reperfusion et leurs propriétés connexes pouvant favoriser la fonction endothéliale. En effet, l'adénosine est aussi connue pour son action sur le tonus vasculaire du muscle squelettique [65], les canaux K_{ATP} ont été associés à la sympatholyse fonctionnelle [95, 96] et le NO régule la fonction endothéliale et influence ainsi directement la microcirculation et le débit sanguin [113].

Au repos, il a été démontré que l'IPC prévient les atténuations de la vasodilatation dépendante du flux sanguin (FMD) à l'artère brachiale, l'un des paramètres les plus évoqués pour évaluer la fonction endothéliale, et de la réponse vasodilatatrice à l'acétylcholine normalement observée après une ischémie prolongée (20 minutes) [24]. Kharbanda et ses collègues ont également constaté une inhibition de l'activation des neutrophiles en circulation, suggérant que l'IPC pourrait protéger à la fois les conduits artériels et la microcirculation de façon locale en prévenant le dysfonctionnement endothélial et la réponse inflammatoire [24]. Concernant les effets systémiques, Cocking et son équipe rapportaient des effets locaux de l'IPC plus importants sur la vasodilatation (IPC versus RIPC) et ils n'observaient pas d'amélioration du flux sanguin malgré une augmentation de la vasodilatation de l'artère brachiale au repos et pendant un exercice de préhension de la main après l'IPC [184]. Toutefois, des études ont également démontré que l'application de cycles d'occlusion et de reperfusion au membre supérieur génère une vasodilatation des vaisseaux du bras controlatéral et une élévation de l'activité parasympathique cardiaque [12] ainsi qu'une amélioration du flux sanguin capillaire (35%) et de la S_pO_2 (29%) de la jambe évalués à l'aide d'un laser-doppler et de la spectrophotométrie [185]. En ce sens, notre laboratoire a démontré que l'IPC exécuté avant un protocole de 5 séries d'extensions maximales du genou augmente le volume sanguin local au repos et pendant les périodes de récupération de même que la force moyenne (13%) et maximale (12%) suggérant un effet positif de l'IPC sur la perfusion musculaire [8]. L'application répétée de l'IPC semble également abonder davantage en faveur d'une amélioration de la fonction endothéliale.

Jones et ces collègues ont appliqué l'IPC quotidiennement pendant une semaine au membre supérieur (4 x 5 minutes à 220 mmHg) et ont observé une amélioration de la FMD, de la microcirculation, évaluée par conductance vasculaire cutanée, et une augmentation du diamètre de l'artère brachiale, et ce dans les deux bras [32]. Ces adaptations vasculaires persistaient jusqu'à 8 jours après la fin de l'intervention [32]. La FMD était également améliorée après un protocole d'IPC appliqué pendant 4 semaines (IPC appliqué 6x/jour) [112] et 8 semaines (IPC appliqué 3x/semaine) [186]. Conjointement à leurs résultats sur l'amélioration de la

fonction endothéliale pendant un mois, Kimura et ses collègues ont observé une augmentation de la production de NO, et des niveaux de VEGF et des EPCs, des composés suspectés pour leur interaction dans l'IPC et qui sont impliqués dans l'angiogenèse [112]. Dans le même ordre d'idées, il a été démontré qu'un protocole d'IPC sur un mois augmente les niveaux plasmatiques de SDF-1 α , diminue la pression sanguine de sujets hypertendus, et améliore la fonction endothéliale [146]. Enfin, l'exécution de l'IPC quotidiennement pendant 300 jours améliore la perfusion cérébrale [187].

Une fonction endothéliale plus efficace pourrait être déterminante dans les sports qui requièrent le maintien d'une intensité élevée pendant un certain temps, ou de façon répétée, puisque celle-ci est un facteur tributaire de la régulation du flux sanguin pendant l'effort [184, 188]. En ce sens, l'IPC réalisé avant un test progressif jusqu'à épuisement suivi d'un CLM de 5 km prévient l'altération de la fonction endothéliale normalement observée en plus d'améliorer la performance chronométrique [11]. De plus, 3 cycles de compression (220 mmHg) aux membres inférieurs avant deux CLM de 5 km effectués en altitude augmentent le volume sanguin local et permettent un meilleur maintien de la performance [189]. Enfin, une amélioration de la sympatholyse fonctionnelle a été observée lors de contractions effectuées à 25% de la CVM lorsque celles-ci étaient précédées de 4 cycles à 220 mmHg au bras [190]. Or, ces évidences suggèrent que l'amélioration de la perfusion pourrait favoriser un meilleur apport en O₂ et optimiser son extraction pendant l'effort.

1.5 IPC et fonction oxydative

Après la première étude de de Groot et ses collègues sur l'amélioration de la $VO_2\text{max}$ lors d'un exercice maximal progressif suggérant une amélioration de l'apport en O_2 via les réponses associées à l'IPC [6], plusieurs se sont intéressés à ce paramètre. Toutefois, les résultats à ce propos sont toujours controversés avec certains rapportant une amélioration, et d'autres aucun changement de ce paramètre (voir Tableau 1.1 dans la section 1.7 IPC et performance sportive) [6, 11, 171, 191]. D'ailleurs, certaines études observaient une amélioration de la PAM, ou du temps jusqu'à épuisement, sans pour autant observer des changements de la $VO_2\text{max}$ [171, 191]. En ce sens, les cinétiques de la consommation d' O_2 pourraient être l'un des aspects modulés par l'IPC, mais les résultats actuels à ce propos sont aussi controversés. En effet, l'IPC a été rapporté comme pouvant accélérer les cinétiques d' O_2 lors d'un effort stable à intensité modérée et élevée [192] et diminuer [193], ou augmenter [170], l'amplitude de la composante lente de la consommation d' O_2 . Dans le même ordre d'idées, les études s'intéressant à l'efficacité de mouvement en évaluant le coût énergétique (c.-à-d. consommation d' O_2 en fonction du travail accompli) lors d'efforts sous-maximaux ont pour la plupart rapporté que l'IPC ne modifiait pas ce paramètre [193-196]. Par exemple, Kilding et ses collègues n'observaient pas de changement de l'efficacité de mouvement lors d'un effort sur ergocycle chez des cyclistes élités [193]. Ainsi, d'autres paramètres oxydatifs influençant la performance, particulièrement au niveau périphérique, pourraient bénéficier de l'IPC.

L'application de l'IPC peut permettre de prolonger le temps en apnée dynamique et statique [7] et certaines études ont observé une accélération de la cinétique de désoxygénation musculaire, un indice d'extraction d' O_2 , lors de contractions isométriques répétées et de protocoles sur ergocycle [173, 197]. Une amélioration de cet aspect pourrait en partie s'expliquer par une augmentation de l'apport sanguin au muscle squelettique, concordant avec les effets observés sur la fonction endothéliale et la vasodilatation [12, 185, 190]. En accord avec cette hypothèse, l'IPC permet un meilleur maintien de la saturation tissulaire en O_2 lors de sprints de 6 secondes dont la puissance était améliorée [198], et augmente la perfusion musculaire, l'extraction d' O_2 et la force lors de contractions maximales répétées [8]. Cet effet sur l'extraction d' O_2 a également été observé lors d'un protocole de contractions sous-maximales répétées où l'apparition de la fatigue était retardée [174] et lors d'efforts intenses aérobies de type CLM [199, 200]. Ces effets pourraient se combiner au potentiel de l'IPC sur la préservation du pH cellulaire et la réduction du stress oxydatif, favorisant la capacité oxydative de la mitochondrie et le fonctionnement des enzymes glycolytiques pour améliorer la capacité physique.

Effectivement, l'IPC augmente la capacité oxydative de façon aiguë [201] et son application quotidienne pendant 9 jours améliore le flux sanguin microvasculaire en plus de diminuer le métabolisme de repos et d'augmenter la capacité oxydative du muscle squelettique [202], un changement normalement attribué à une capacité physique supérieure [203]. Plus précisément, il a été démontré que l'IPC atténue la consommation d'oxygène pendant les contractions sous-maximales répétées et au repos, suggérant une meilleure efficacité mitochondriale [202]. Ces effets de l'IPC sur la fonction vasculaire et les cinétiques de la consommation d'oxygène pourraient se combiner à ceux rapportés sur la fonction neuromusculaire (voir section 1.2.1) pour optimiser la récupération en favorisant la resynthèse de phosphocréatine qui est directement liée à la présence et la quantité d'oxygène [204]. En effet, l'IPC ne modulerait pas uniquement la dégradation des phosphagènes lors de l'ischémie, mais accélérerait également leur resynthèse par la suite. À ce titre, l'IPC précédant une ischémie prolongée entraîne une amélioration dans la resynthèse de l'ATP et de la phosphocréatine chez l'animal [205, 206] et l'humain [201].

Andreas et collègues ont été les premiers à montrer que l'induction de trois cycles de compression à 200 mmHg (5 minutes) entraînait une augmentation de la consommation d'oxygène et de la production de phosphocréatine durant la reperfusion [201] et l'on sait maintenant que celle-ci est également augmentée après un sprint de 60 secondes sur ergocycle [9]. Dans le même ordre d'idées, l'IPC permet d'accélérer la cinétique de réoxygénation du muscle squelettique en période de récupération [202] et augmente la saturation tissulaire musculaire lors de repos actifs de 2 min effectués à 30% PAM entre des efforts intenses de 60 secondes répétés [207].

En somme, l'IPC peut affecter bon nombre de fonctions physiologiques pouvant influencer la performance sportive. Parmi les réponses suggérées, on retrouve notamment les améliorations du recrutement musculaire, de l'apport en O₂ et de l'extraction pendant l'effort. Toutefois, nous avons également constaté une disparité dans les effets rapportés, et cela émerge en grande partie des différences méthodologiques et des caractéristiques des participants.

1.6 Variables influençant l'efficacité de l'IPC

Le protocole idéal d'IPC pour optimiser les réponses physiologiques à l'exercice n'a pas encore été identifié puisque différents facteurs peuvent venir diminuer ou empêcher les effets attendus. Parmi ces éléments, certains vont influencer la résistance ou la réactivité d'un individu à l'IPC et d'autres vont moduler l'efficacité de la technique en influençant l'atteinte du seuil métabolique permettant de déclencher les voies de signalisation. Parmi les facteurs externes, on retrouve des facteurs de risques de la maladie cardiovasculaire comme l'hyperlipidémie et le diabète de type I et II, ainsi que certains médicaments tels que les bêtabloqueurs et l'aspirine ont été identifiés comme pouvant bloquer ou inhiber partiellement les effets de l'IPC de par leur interaction avec certaines composantes des voies de signalisation [208]. Toutefois, ces conditions déjà abordées dans des revues de littératures [5, 208-210] ne seront pas décrites en détail dans ce chapitre puisqu'elles sont rarement en cause dans les études en performance sportive et sont davantage à considérer en milieu clinique.

Ceci étant dit, d'autres facteurs externes pouvant être retrouvés en milieu sportif peuvent également atténuer les effets de l'IPC. En ce sens, les mécanismes précis sont méconnus, mais le tabagisme pourrait diminuer l'efficacité de l'IPC de par ces effets délétères sur le système cardiovasculaire, la fonction endothéliale et l'activation inflammatoire systémique [211, 212]. Il en va de même pour la caféine, un antagoniste compétitif non sélectif des récepteurs de l'adénosine qui est une hormone ayant un rôle majeur comme déclencheur de l'IPC [22, 213]. Il a d'ailleurs été démontré qu'une concentration de caféine d'environ 6,0 mg/L, soit l'équivalent de 2 à 4 tasses de café par jour, comparativement à une concentration de 0,2 mg/L, abolit les effets protecteurs de l'IPC [214]. Considérant le fait que la caféine a une demi-vie d'environ 5,5 heures [215], il serait pertinent de contrôler cet alcaloïde pour une durée de minimum 24 heures. Or, une revue de littérature soulignait que certaines études ne restreignaient pas ce paramètre, ou de façon insuffisante (délai <12 heures) [27]. Pour ce qui est de l'alcool, les effets de l'IPC seraient abolis avec une concentration d'éthanol entre 16 et 34 mg/L (~3 consommations standards d'alcool) [216]. Ainsi, il a été suggéré qu'un délai de 24 à 48 heures serait approprié pour s'assurer de l'efficacité de l'IPC vu le taux de clairance de l'alcool d'environ 13 mg/dL/h [27, 217]. Mis à part ces facteurs confondants, l'atteinte du seuil métabolique ainsi que l'efficacité de l'IPC dépendent également des modalités d'application de l'IPC et des caractéristiques des participants qui seront détaillées dans les prochaines sections.

Aspects techniques de l'IPC

Nombre et durée des cycles

La majorité des études suggèrent que pour atteindre le seuil métabolique, les compressions devraient être répétées trois à quatre cycles [5, 27, 218]. En fait, une méta-analyse récente sur les études concernant l'IPC et la performance sportive révélait que l'application de trois cycles, comparativement à quatre, aurait un petit effet bénéfique légèrement supérieur ($ES = 0.35$) [13]. Toutefois, cet élément doit être considéré avec précautions puisque les performances et les protocoles différaient sur de nombreux aspects et que la littérature s'est vue enrichie de plusieurs études dans les dernières années. Par ailleurs, si aucune étude ne s'est intéressée à confirmer ce léger avantage possible, d'autres modalités ont été comparées pour tenter de déterminer le protocole idéal. L'une des études pertinentes à ce propos est celle de Cocking et ses collègues qui ont évalué les effets de différents aspects techniques de l'IPC sur la performance en vélo lors de CLM de 16,1 km. Ces auteurs ont démontré que l'approche traditionnelle (4 cycles x 5 minutes) permet des gains en performance, mais que l'augmentation du nombre de cycles n'a pu les mêmes effets [219] confirmant ainsi les résultats observés chez le modèle animal où six et huit cycles, comparativement à quatre, n'entraînaient pas d'effet supplémentaire sur la réduction de l'infarctus du myocarde [220]. En fait, il a été suggéré qu'un hyperconditionnement pourrait à l'inverse entraîner des effets délétères, mais la dose exacte demeure inconnue [221].

Autre aspect important, il a également été suggéré que des cycles d'une durée minimale de 5 min seraient optimaux pour observer des effets bénéfiques après l'IPC [4, 220]. À ce titre, l'étude de Mattei et ses collaborateurs a démontré que seul le protocole avec trois cycles d'ischémie et de reperfusion de 5 minutes chacun permettait d'améliorer la fonction des fibres lentes et rapides, ce qui n'était pas le cas avec des cycles plus courts [222]. En performance sportive, la majorité des études a reproduit cette durée de cycles [27], en accord avec la plupart des observations sur les modèles animaux, mais également pour utiliser un protocole similaire à celui de de Groot et ses collègues qui a démontré les premiers effets positifs de l'IPC sur la performance [6]. Parmi les études qui ont dérogé de ce critère en raccourcissant les cycles à 3 minutes et qui ont observé des effets bénéfiques, sur la récupération et la PAM respectivement, on retrouve celles de Beaven [223], et celle de Crisafulli qui a précédé l'IPC d'un effort sur vélo pour augmenter le stress ischémique [171]. Toutefois, les protocoles avec des périodes d'occlusion réduites sont encore très peu examinés. Les cycles prolongés ont également eu peu d'attention, mais ne semblent pas permettre de gains supplémentaires en performance et pourraient même les limiter [13, 200]. Plusieurs autres facteurs doivent également être considérés dont notamment le choix de la pression à induire lors des cycles d'occlusion.

Pression induite

La compression devant être appliquée au moyen du brassard à tension artérielle pour induire une pression intramusculaire suffisante pour bloquer l'apport en O₂ du membre concerné, et ainsi permettre d'enclencher les différentes voies de signalisation associées à l'IPC, est l'un des facteurs déterminants de cette manœuvre. En ce sens, des critères tels que l'atteinte d'un plateau de la désoxyhémoglobine, un indice d'extraction d'oxygène, ou l'absence de pouls distal, ont été utilisés pour identifier les pressions efficaces ou confirmer le blocage d'apport en O₂ au membre préconditionné. Toutefois, il n'y a pas encore de consensus sur la pression minimale et plusieurs éléments à ce propos sont encore méconnus. Jusqu'à présent, il a été démontré que la pression intramusculaire permettant la réduction du débit sanguin varie selon le site d'application de la manœuvre. On estime qu'une pression moindre serait nécessaire pour bloquer l'apport sanguin artériel lorsque les cycles de compressions sont pratiqués sur les membres supérieurs plutôt qu'inférieurs [224], principalement en raison de la différence de circonférence [225]. Plus précisément, des pressions minimales respectives de 30 mmHg et de 55 mmHg au-dessus de la tension artérielle systolique (TAS) devraient être appliquées [224] suggérant que certaines études pourraient avoir sélectionné une pression insuffisante [226, 227]. D'ailleurs, des auteurs ont observé qu'une pression de 250 mmHg était parfois inadéquate et ne permettait pas une occlusion complète du débit sanguin [197, 225]. Ceci étant dit, il est généralement accepté qu'une pression d'environ 220 mmHg aux membres inférieurs ou supérieurs, tel qu'appliquée dans la majorité des études, est suffisamment importante pour induire les effets de l'IPC [8, 202, 219].

Site d'application

Cet aspect technique de l'IPC va influencer deux paramètres, soit l'importance des masses musculaires soumises à l'intervention et le type de préconditionnement (c.-à-d. local ou à distance). Concernant le premier aspect, il a été suggéré que des occlusions de masses musculaires plus importantes faciliteraient l'atteinte du seuil métabolique minimal permettant de bénéficier de l'IPC. Effectivement, deux cycles d'IPC aux membres inférieurs sont suffisants pour diminuer les blessures d'IR (figure 1-9), mais ce bénéfice disparaît lorsque les cycles sont appliqués aux membres supérieurs [218]. Dans le même ordre d'idées, il a été démontré que les puissances lors de tests Wingate étaient améliorées uniquement après des cycles d'occlusions induits de façon bilatérale, comparativement à un protocole unilatéral [228] suggérant qu'un protocole effectué sur une masse musculaire supérieure serait préférable [219, 228].

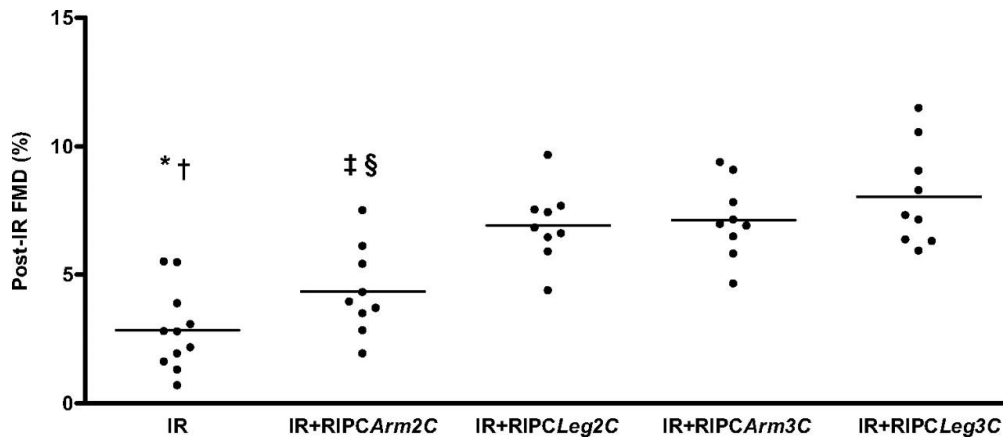


Figure 1-9 : Graphique des effets du nombre de cycles et de la masse musculaire impliquée lors de l'IPC pour la protection de la FMD lors de blessures d'IR

(Tiré de Loukogeorgakis et al., 2007) [218]

Reproduit avec l'autorisation de Wolters Kluwer Health Inc. © Wolters Kluwer Health

Pour ce qui concerne le deuxième aspect, soit le type de préconditionnement, celui-ci ne semble pas influencer la performance directement en ce sens que l'IPC local et distant pourraient tous deux entraîner des effets [13, 219]. À titre d'exemple, Cocking et ses collègues n'ont pas observé de différence sur la performance au CLM à vélo lorsque celui-ci était précédé de 4 cycles d'occlusions aux membres inférieurs, ou supérieurs [219]. Similairement, l'étude précédente de Loukogeorgakis avait démontré une protection similaire de la fonction endothéliale avec l'induction de trois cycles aux bras, ou aux jambes (figure 1-9) [218]. En contrepartie, cet aspect pourrait avoir une incidence indirecte sur le délai d'attente préférable après l'IPC.

Délai après l'application de l'IPC

Cet aspect de l'IPC s'ajoute aux critères encore méconnus permettant d'optimiser les effets de cette technique. En effet, les délais utilisés dans les études en performance sportive s'échelonnent sur une vaste période de temps étant donné la présence de deux phases de protection après l'IPC, dont l'une agirait de façon quasi immédiate, et l'autre 12 à 24 heures plus tard [5]. Initialement, il a été suggéré que cet aspect technique ne serait pas déterminant pour l'amélioration de la performance aérobie, mais pourrait l'être pour les efforts anaérobies [9, 13, 198] où des délais trop courts (10 à 15 minutes) pourraient expliquer l'absence de résultats lorsque l'IPC est effectué avant des efforts de 30 secondes [229, 230]. Plus précisément, des délais plus longs (45-60 minutes) après les cycles de compression pourraient permettre le retour des concentrations d'ATP et de PCr aux niveaux initiaux, particulièrement lorsque l'IPC est appliqué sur les muscles qui sont également sollicités par la suite [13, 35, 224, 231]. D'ailleurs, certaines conditions pourraient bénéficier de délais encore plus longs puisqu'il a été démontré que l'IPC aigu permet d'améliorer la performance deux et

huit heures après l'effort [29]. Toutefois, la majorité des études effectuées jusqu'à maintenant se sont principalement intéressées aux effets de l'IPC dans des délais restreints (<1 heure) limitant les conclusions à ce propos.

En somme, l'application de l'IPC comprend plusieurs aspects techniques (c.-à-d., le nombre et la durée des cycles, la pression induite, le choix du membre, et le délai prescrit avant l'effort) qui doivent être considérés et qui peuvent expliquer la disparité des résultats observés. L'application de 3 à 4 cycles d'ischémie d'une durée de 5 minutes via le gonflement de brassards à tension artérielle à environ 220 mmHg placés bilatéralement sur les membres inférieurs, ou supérieurs, semble induire un stress ischémique suffisant pour bénéficier des effets protecteurs associés à l'IPC. Dans cette thèse, nous avons choisi de limiter ces effets confondants potentiels en utilisant toujours le même protocole d'application (figure 1-10). Un autre élément qui peut moduler la réponse observée et les variations entre les individus concerne les caractéristiques des participants [27, 28, 232].



Figure 1-10 : Photo de l'emplacement des brassards à tension artérielle lors de l'IPC

(source personnelle)

Caractéristiques des participants

Sexe

La considération du sexe est l'un des facteurs primordiaux, mais également l'un des plus négligés dans la littérature. En effet, très peu d'études, que ce soit chez l'animal ou l'humain, en clinique ou en sport, vont inclure des sujets féminins dans leurs études, et bien souvent, les données des deux sexes, qui pourraient pourtant expérimenter des réactions différentes à l'IPC, sont évaluées sans distinction [233]. On soulignera que certains protocoles permettant d'induire des effets protecteurs chez l'homme vont s'avérer inefficaces chez le sexe opposé [234, 235], suggérant un seuil de stimulation physiologique supérieur chez la femme qui peut tout de même réagir positivement à l'IPC [236]. Cette différence pourrait s'expliquer par les variations observées au niveau des réponses des voies de signalisation qui sont communes aux blessures d'IR et à

l'IPC. En ce sens, des études ont démontré que les femmes préménopausées ont des mécanismes de protection contre les blessures d'IR plus efficaces, en partie grâce aux estrogènes [233, 235]. Ces hormones sexuelles moduleraient différemment les réponses des canaux K_{ATP} , des ROS et des synthèses de NO, des mécanismes également impliqués dans l'IPC et qui influencent la fonction endothéliale et les processus inflammatoires [234, 237]. Une différence de proportion des types de fibres I et II entre les sexes (voir statut d'entraînement) [238, 239] ainsi qu'une différence au niveau des mécanismes de perception de la douleur incluant les groupes afférents III et IV [240] pourraient également contribuer aux inégalités sexuelles.

En performance sportive, la méta-analyse de Salvador regroupait 21 études, dont 8 incluaient des femmes et celles-ci représentaient 17% de l'échantillon total soulignant la quasi-inexistence des données considérant le sexe [13]. Nous avons démontré que l'IPC (3x5 min) permet d'augmenter la perfusion musculaire chez les hommes et les femmes, mais que ce changement s'accompagne d'une amélioration de l'extraction d'O₂ et de la production de force lors de contractions maximales chez l'homme uniquement [239]. Même constat sur la différence d'efficacité de l'IPC entre les sexes lors d'un protocole de contractions musculaires effectuées à 20% CVM où le temps jusqu'à épuisement était prolongé dans le groupe d'hommes seulement [240]. Tel que mentionné précédemment avec les études animales, un stimulus accentué pourrait être nécessaire puisqu'une étude rapportant un effet bénéfique dans une population de nageurs, après 4 cycles d'occlusions, avait un échantillon regroupant autant d'hommes que de femmes [10]. Quelques études ont également soulevé des effets délétères possibles chez la femme, mais avec un échantillon insuffisant et sans contrôle du cycle menstruel [223, 241] alors que les hormones sexuelles pourraient influencer les voies de signalisation de l'IPC [234, 237]. Plus récemment, une étude s'intéressant aux caractéristiques des participants répondants favorablement à l'IPC n'a toutefois pas trouvé de corrélation entre le sexe et la réponse individuelle à l'IPC [232]. Enfin, il a été démontré que l'IPC n'améliore pas la performance lors d'un effort « all-out » de trois minutes chez les femmes [242], soulignant le questionnement sur l'utilisation de cette technique chez ces dernières puisqu'une étude antérieure avait démontré les effets de l'IPC lors de ce type d'effort chez les hommes [243]. Ces deux études n'avaient pas de participants du sexe opposé [242, 243].

Statut d'entraînement

L'effet du niveau d'entraînement sur la performance après l'IPC est encore méconnu. Il a été suggéré que les sujets plus entraînés pourraient réagir différemment à cette technique [244]. En effet, plus une condition physique est élevée, plus il est difficile d'observer des changements de la performance [245] et l'exposition régulière aux entraînements de haute intensité, qui représente une forme alternative de préconditionnement, pourrait désensibiliser cette population à l'IPC [246]. En ce sens, une étude effectuée par notre groupe de recherche n'a pas constaté d'amélioration de la performance chez des patineurs de vitesse de haut niveau

[247, 248] et une revue systématique publiée en 2019 concluait que l'IPC semble moins efficace chez les athlètes [249]. Ceci étant dit, deux revues systématiques antérieures concluaient que l'IPC permet d'améliorer la performance peu importe le niveau d'entraînement [13, 27] et une étude récente a démontré que les individus ayant une $VO_2\text{max}$ supérieure (57 versus 50 ml/kg/min) répondaient davantage à l'IPC de façon favorable [232]. Ainsi, étant donné le manque d'études chez les athlètes de haut niveau, des investigations supplémentaires sont nécessaires pour conclure sur l'importance du statut d'entraînement.

Un autre aspect encore bien peu connu, mais qui pourrait influencer l'efficacité de cette technique concerne les caractéristiques histologiques musculaires. Tout d'abord, chez le modèle animal, il a été démontré que la protection induite par l'IPC nécessiterait une stimulation moindre et serait plus constante sur les muscles majoritairement composés de fibres rapides, comparativement à ceux riches en fibres lentes [222]. En fait, les fibres de type II, étant moins bien perfusées au repos, ont une grande capacité d'ajustement aux changements de perfusion sanguine ce qui leur permet d'extraire un plus grand pourcentage d' O_2 avec des cinétiques accélérées [250]. Ainsi, étant donné l'augmentation supérieure de l'extraction d' O_2 des fibres de type II lorsque celles-ci sont bien perfusées [251], il a été suggéré que ces fibres, comparativement aux fibres de type I, pourraient davantage bénéficier d'une augmentation de la perfusion et de la sympatholyse fonctionnelle [8, 252]. En revanche, très peu d'études se sont attardées à l'effet des variations de perfusion sanguine, selon la typologie musculaire, sur l'extraction d' O_2 qui dépendra également de l'apport et de la pression intracellulaire en O_2 dans le muscle squelettique. Ainsi, les niveaux d'entraînement et les profils musculaires pourraient tous deux expliquer certaines variations individuelles observées en performance.

1.7 IPC et performance sportive

Les sections précédentes nous ont permis de découvrir l'évolution des connaissances sur l'IPC, les mécanismes d'action, les réponses physiologiques, ainsi que les variables influençant son efficacité. Tout d'abord, en ce qui concerne les efforts de courte durée (<10 secondes) et de haute intensité, plusieurs études abondent dans le sens de la méta-analyse de Salvador et ses collègues qui concluait que les sprints et les exercices de puissances ne semblaient pas bénéficier d'une telle approche [13]. Effectivement, la performance après l'IPC demeurait inchangée lors de sprint de 10 à 30 m en course [241, 253, 254], ou lors de l'exécution de 5 à 6 sprints de 6 secondes sur ergocycle [230, 255]. Toutefois, l'accentuation du stress causé par l'effort pourrait permettre à l'IPC d'apporter des bénéfices à ce type d'efforts puisque cette manœuvre augmente la P_{max} et la puissance moyenne (P_{moy}) lors de l'exécution de 12 sprints sur ergocycle [198] et atténue la détérioration de la performance lorsque les sprints sur 15 m sont répétés pour plusieurs séries [256]. Dans le même ordre d'idées, l'IPC augmente la P_{moy} lors de la répétition de quatre Wingates avec une amélioration de la P_{max} à partir du 4^e Wingate uniquement [228], mais n'a pas d'effet [230, 257], et peut même détériorer la performance [229] lors de l'exécution d'un seul effort supramaximal de 30 secondes. Aspect intéressant, l'une de ces études rapportait la perception de la douleur des participants qui se situait environ à 4 sur 10 sur une échelle de douleur [230].

Considérant les résultats précédents et l'intérêt initial d'utiliser l'IPC pour améliorer la tolérance à l'ischémie, il n'est pas surprenant que les études s'intéressant aux exercices continus sous-maximaux n'observent pas d'amélioration de la performance après l'IPC [10, 13, 192, 195]. En revanche, il en serait tout autrement lors d'efforts éreintants entraînant une hypoxémie prononcée ressemblant davantage aux stress métabolique et oxydatif d'une limitation de l'apport en O_2 lors de périodes d'ischémie. En fait, alors que les avantages de l'IPC lors d'efforts typiquement anaérobies sont très controversés avec peu d'effets bénéfiques rapportés, une majorité des études sur les sprints en natation de 25 secondes à 1 minute ont observé des effets positifs de l'IPC [10, 29, 258, 259]. Dans le même ordre d'idées, l'IPC pourrait également favoriser les efforts intenses sur une durée prolongée [9-11, 29, 243]. Les tableaux ci-dessous permettent de visualiser en ordre chronologique l'ensemble des études s'étant intéressées à ce type d'efforts avec une section sur les tests progressifs maximaux (tableau 1-1) et les tests menés jusqu'à épuisement (tableau 1-2). Enfin, le dernier tableau présente les résultats selon la durée d'effort pour les CLM et les sprints (>100 m) d'une durée, ou d'une distance préétablie (tableau 1-3). Étant donné l'influence du protocole IPC et des caractéristiques des participants, le nombre et la durée des cycles, la pression induite, le délai, la modalité et le site d'application, la condition de comparaison ainsi que le nombre de participants et leur sexe sont également indiqués.

Tableau 1-1 : Protocoles d'application et effets de l'IPC sur la performance lors de tests progressifs maximaux

Études	Sujets	Protocole d'IPC				Comparatif	Modalités d'exercice	Résultats
		# x D (min)	Pression (mmHg)	Site	Délai			
De Groot et al., 2010 [6]	3 F, 12 H 57 ml/kg/min	3x5	220	MI (B)	5 min	Contrôle	Ergocycle	↑ VO ₂ max 3% (p=0,003) ↑ PAM 1,6% (p=0,05)
Crisafulli et al., 2011 [171]	17 H : 40 ml/kg/min	3x5	50 > TAS	MI (B)	5 min	Contrôle EIP*	Course à pieds	IPC & EIPC: ↑ PAM 4% (p<0,05)
Bailey, Birk et al., 2012; Bailey, Jones et al., 2012 [11, 164]	13 H : 51 ml/kg/min	4x5	220	MI (B)	Immédiat	20 mmHg	Course à pieds	↔
Hitttinger et al., 2015 [226]	15 H : 61 ml/min/kg	4x5	10-20 > TAS	MI (B)	45 min	Contrôle	Ergocycle	↔
James et al., 2016 [196]	11 H : 58 ml/kg/min	4x5	220	MI (B)	5 min	50 mmHg	32°C Course à pieds	↔
Sabino-Carvalho et al., 2018 [260]	4F : 57 ml/kg/min 14H : 66 ml/kg/min	4x5	220	MI (B)	Immédiat	Ultrasons Contrôle	Test discontinu Course à pieds	↔
Tomschi et al., 2018 [261]	10 H actifs	4x5	200	MS (U)	5 min	120 mmHg 10 mmHg	Ergocycle	↔
Kilding et al., 2018 [193]	9 H : 4,4 L/min	4x5	200	MI (B)	5 min	50 mmHg	Ergocycle	↔
Slysz & Burr, 2018 [257]	12 H : 48 ml/kg/min	3x5	220 220+EMS 220+marche	MI (B)	35 min	Contrôle	Ergocycle	IPC : ↔ IPC/ESM & IPC/marche: ↑ PAM 4% et 5% (≤0,05)
Cheung et al., 2019 [191]	8 F : 41 ml/kg/min 8 H : 43 ml/kg/min	4x5	191	MI (B)	Immédiat	Ultrasons Contrôle	Ergocycle	↑ 0,7% TTE (p=0,02)

Abréviation : ↔, aucun changement; ↑, augmentation; #, nombre de cycles; B, bilatérale; D, durée des cycles; EIPC, exercice combiné à l'IPC; ESM, électrostimulation neuromusculaire; F, femmes; H, hommes; MI, membre inférieur; MS, membre supérieur; PAM, puissance aérobie maximale; TAS, tension artérielle systolique; TTE, temps total jusqu'à épuisement; U, unilatérale; VO₂max, consommation maximale d'oxygène.

Tableau 1-2 : Protocoles d'application et effets de l'IPC sur la performance lors de tests menés jusqu'à épuisement

Études	Sujets	Protocole d'IPC				Comparatif	Modalités d'exercice	Résultats
		# x D	Pression (mmHg)	Site	Délai			
Crisafulli et al., 2011 [171]	10 H : 40 ml/kg/min	3x5	50 > TAS	MI (B)	5 min	Contrôle EIPC	130%PAM Ergocycle	↔
Clevidence et al., 2012 [195]	12 H Cyclistes	3x5	220	MI (B)	5 min	Contrôle	30-90%PAM Ergocycle	↔
Kido et al., 2015 [197]	15 H : 3,19 L/min	3x5	>300	MI (B)	5 min	Contrôle	70-90%VO ₂ max Ergocycle	↑ 15% TTE (p<0,001)
Cruz et al., 2015 [170]	12 H actifs	4x5	220	MI (B)	90 min	20 mmHg	100%PAM Ergocycle	↑ 8% TTE (p=0,01)
Paull & Van Guilder, 2019 [165]	4 F, 6 H 65 ml/kg/min	4x5	220	MS (U)	15 min	20 mmHg	110%VO ₂ max Course à pieds	↑ 22% TTE (p=0,01)

Abréviation : ↔, aucun changement; ↑, augmentation; #, nombre de cycles; B, bilatérale; D, durée des cycles; EIPC, exercice combiné à l'IPC; F, femmes; H, hommes; MI, membre inférieur; MS, membre supérieur; PAM, puissance aérobie maximale; TAS, tension artérielle systolique; TTE, temps total d'exercice; U, unilatérale; VO₂max, consommation maximale d'oxygène.

Tableau 1-3 : Protocoles d'application et effets de l'IPC sur la performance lors de sprints et de CLM de durée/distance préétablie

Études	Sujets	Protocole d'IPC				Comparatif	Modalités d'exercice	Résultats
		# x D	Pression (mmHg)	Site	Délai			
Jean-St-Michel et al., 2011 [10]	8 F, 8 H Nageurs élités	4x5	15 > TAS	MS (U)	45 min	10 mmHg	100-200 m Nage	↑ 1,1% P _{chrono} (p=0,04)
Marocolo et al., 2015 [262]	15 nageurs	4x5	220	MS (B)	5 min	20 mmHg Contrôle	100 m Nage	↔
Williams et al., 2018 [259]	6 F, 14 H Nageurs élités	4x5	160-228	MI (B)	2 h 24 h	15 mmHg	100-200 m Nage	↔
Cruz et al., 2016 [9]	15 H actifs	4x5	220	MI (B)	33 min	20 mmHg	1 min Ergocycle	↑ 2,1% P _{moy} (p=0,001)
Mota et al., 2020 [242]	20 F saines	3x3	50 > TAS	MS (B)	8 min	20 mmHg	3 min « all-out » Ergocycle	↔
Griffin et al., 2018 [243]	12 H (4,2 L/min)	4x5	220	MI (B)	Immédiat	20 mmHg	3 min « all-out » Ergocycle	↑ 2,9% puissance critique (p=0,01)
Kjeld et al., 2014 [7]	4 F, 10 H Rameurs/plongeurs	4x5	40 > TAS	MS (U)	30 min	Contrôle	1 km Aviron – ergomètre	↑ 0,4% P _{chrono} (p<0,05)
Richard & Billaut, 2018 [248]	2 F, 7 H Patineurs vitesse	3x5	30 > TAS	MS (B)	90 min	10 mmHg	1 km Patin	↔
Halley et al., 2020 [263]	8 H : 55 ml/kg/min	4x5	220	MI (B)	40 min avant le TT1 et 20 min avant le TT2	Contrôle	1 km (2x) Kayak - ergomètre	IPC _{1x} : ↑ 2,8% P _{chronoTT1} (p<0,001) IPC _{2x} : ↑ 3,5% P _{chronoTT1} (p=0,01), ↑ 2,5% P _{chronoTT2} (p=0,03)
Turnes et al., 2018 [200]	16 H : 67 ml/kg/min	3x10 3x5	220	MI (B)	30 min	Contrôle	2 km Aviron – ergomètre	↔

Kilding et al., 2018 [193]	9 H : 4,4 L/min	4x5	200	MI (B)	5 min	50 mmHg	4 km Ergocycle	↔
Foster et al., 2011 [227]	2 F, 6 H 53 ml/kg/min	4x5	20 > TAS	MI (U)	90 min	Contrôle	100kj (~4-5 km) Ergocycle	↔
Montoye et al., 2020 [264]	7 F, 5 H 52 ml/kg/min	3x5	220	MI (B)	NA	20 mmHg	2,4 km Course à pieds	↔
Wiggins et al., 2018 [199]	13 H : 63 ml/kg/min	4x5	220	MI (B)	10 min	20 mmHg	5 km Ergocycle	↑ 0,9% P _{chrono} (p<0,05)
Slysz et al., 2019 [232]	12 H : 55 ml/kg/min	3x5	180-290	MI (B)	15 min	Contrôle	5 km Ergocycle	↑ 1,8% P _{chrono} (p<0,05)
Slysz & Burr, 2021 [265]	5 F, 8H : 55 ml/kg/min	3x5	>pression systolique fémorale	MI (B)	>pression systolique fémorale	Contrôle	5 km Ergocycle	↔
Bailey, Birk et al., 2012; Bailey, Jones et al., 2012 [11, 164]	13 H : 51 ml/kg/min	4x5	220	MI (B)	45 min	20 mmHg	5 km Course à pieds	↑ 2,3% P _{chrono} (p=0,03)
Tocco et al., 2015 [244]	11 H : 62-75 ml/kg/min	3x5	50 > TAS	MI (B)	5 min	10 mmHg	5 km Course à pieds	↔
Seeger et al., 2016 [266]	2 F, 10 H Coureurs	4x5	220	MI (B)	1 h 24 h	20 mmHg	5 km Course à pieds	↔
Cocking et al., 2016 [267]	14S : 50 ml/kg/min	4x5	220	MS & MI (B)	Immédiat	20 mmHg	1 heure Ergocycle	↔
McIlvenna et al., 2019 [268]	10 H : 55 ml/kg/min	3x5	50>TAS 50>TAS+ NO	MI (B)	10 min	Contrôle	16,1 km Ergocycle	↔

Abréviation : ↔, aucun changement; ↑, augmentation; #, nombre de cycles; B, bilatérale; D, durée des cycles; F, femmes; H, hommes; MI, membre inférieur; MS, membre supérieur; NO, supplément d'oxyde nitrique; P_{chrono}, performance chronométrique; P_{moy}, puissance moyenne; TAS, tension artérielle systolique; U, unilatérale.

Ces tableaux mettent en évidence la controverse persistante des effets de l'IPC sur les efforts aérobies ainsi que la difficulté de comparer ces derniers étant donné la variabilité des caractéristiques des participants, des modalités d'exercices ainsi que des protocoles d'IPC (ex. : pression induite, délai, etc.). Néanmoins, ils soulignent également l'intérêt d'examiner le potentiel de l'IPC sur ces différents types d'efforts considérant l'absence de résultats négatifs et les bénéfices observés pour plusieurs études, dont certaines effectuées chez des sujets très entraînés. À cet argument s'ajoute le fait que cette technique est simple, peu coûteuse et que les effets suggérés sur les différentes fonctions physiologiques sont variés. En fait, une récente méta-analyse concluait que l'IPC permet des améliorations lors d'efforts anaérobies (10 à 90 secondes) ($ES = 0.23$, intervalle de confiance à 90% $-0.12 - 0.58$) et aérobies (>90 secondes) avec un effet plus marqué pour ce dernier type d'efforts ($ES = 0.51$, $0.35 - 0.67$) [13]. Dans le même ordre d'idées, des revues de littérature récentes rapportait une amélioration de la performance principalement lors d'efforts aérobies [27, 249] avec entre autre des bénéfices lors d'efforts de type CLM de 10 à 75 secondes et de >75 secondes avec 70% et 74% des participants, respectivement, qui répondaient favorablement à l'IPC [27]. Ce chapitre démontre les effets positifs, bien que parfois controversés, de l'IPC sur les performances de type aérobie. Toutefois, on ne peut s'empêcher de conclure que la grande majorité de ces études a examiné les effets relativement immédiats de l'IPC sur les performances, sans tenir compte du contexte sportif réel. C'est dans cette perspective que nous avons pensé nos questions de recherche et développé les protocoles expérimentaux retrouvés dans les trois articles de cette thèse. Le second chapitre propose donc de mettre en valeur des contextes particuliers auxquels les athlètes d'endurance sont fréquemment exposés et pour lesquels l'IPC pourrait induire une optimisation des réponses physiologiques et de la performance.

Chapitre 2 : Performance aérobie

2.1 Mise en contexte

Les épreuves d'endurance consistent généralement à parcourir une distance le plus rapidement possible et demandent l'optimisation de la production et de l'utilisation d'une énergie chimique, l'ATP. L'hydrolyse d'une molécule d'ATP ($\text{ATP} \rightarrow \text{adénosine diphosphate (ADP)} + \text{Pi} + \text{H}^+ + \text{énergie}$) est au centre de la production d'énergie, mais celle-ci devra être synthétisée puisque ses réserves musculaires sont limitées ($\sim 5 \text{ mmol/kg}$ de masse maigre) et peuvent fournir de l'énergie pour un effort d'environ 1 à 2 secondes seulement [269, 270]. Ainsi, le maintien d'une intensité d'effort quasi maximale exigera la combinaison de processus métaboliques qui vont agir conjointement et de façon continue pour fournir l'énergie nécessaire (figure 2-1) [231, 270, 271].

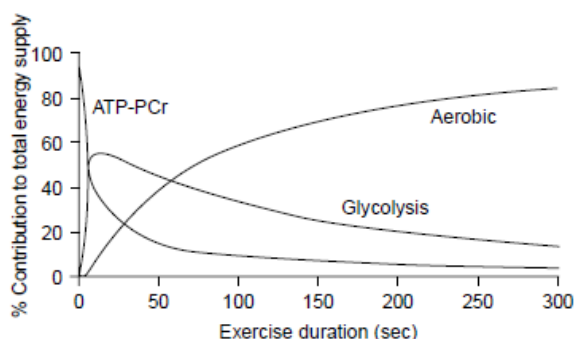


Figure 2-1 : Figure de la contribution des systèmes énergétiques pendant un effort de 300 secondes

(Tirée de Gastein 2001) [271]

Reproduit avec l'autorisation de Springer Nature © *Adis International Limited*

L'une de ces voies est la dégradation d'un phosphagène hautement énergétique, la PCr, via l'enzyme créatine kinase ($\text{PCr} + \text{ADP} + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{ATP} + \text{créatine}$). Cette filière énergétique fait partie du métabolisme anaérobie alactique, agit rapidement en début d'exercice lors d'une intensité élevée, suit un modèle exponentiel et ne nécessite pas la présence d' O_2 . Tout comme l'ATP, la quantité de PCr intramusculaire ($\sim 80 \text{ mmol/kg}$ de masse maigre) peut fournir de l'énergie rapidement lors d'un effort intense, mais pour une période de temps restreinte [272, 273]. La glycolyse anaérobie, communément appelée le système lactique, s'effectue également sans présence d' O_2 et lors d'efforts à haute intensité [271]. Cette dernière entraînera la production d'ions H^+ et de lactate ($\text{Glycogène} + 3 \text{ ADP} + 3 \text{ Pi} \rightarrow 3 \text{ ATP} + 2 \text{ lactate} + 2 \text{ H}^+$). D'ailleurs, le lactate pourra être métabolisé en glucose via le métabolisme aérobie, ou alors être oxydé en pyruvate, et est un marqueur fréquemment utilisé pour estimer la contribution du système anaérobie pendant l'effort [271]. Ces deux voies permettent une production rapide d'ATP pour soutenir les puissances de travail lors d'intensités élevées, sont limitées par la quantité d'énergie disponible (ex. : déplétion de la PCr) et entraînent l'accumulation de métabolites participant à la fatigue neuromusculaire [271]. De plus, ces deux voies permettant la resynthèse

de l'ATP sans la présence d'O₂ seront complétées par l'enzyme adénylate cyclase (2 ADP ↔ ATP + adénosine monophosphate (AMP)) qui entraînera une production d'ammoniac lorsque l'AMP sera désaminée (AMP + H⁺ ↔ inosine monophosphate (IMP) + NH⁴⁺). La contribution des voies anaérobies va varier en fonction de la durée et de l'intensité de l'effort. L'augmentation de la durée va favoriser le métabolisme aérobie alors que l'augmentation de l'intensité va demander un apport grandissant du métabolisme anaérobie [271].

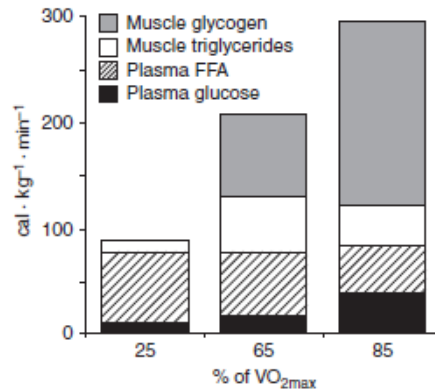


Figure 2-2 : Graphique de la contribution des systèmes énergétiques selon l'intensité d'effort

(Tiré de Romijn et al., 1993) [274]

© The American Physiological Society (permission non requise)

Effectivement, la voie aérobie est la principale filière énergétique lors d'un effort prolongé et produit une quantité d'énergie avec un grand rendement, mais avec une vitesse de synthèse d'une puissance moindre. La phosphorylation oxydative peut synthétiser l'ATP à partir du glucose ($\text{Glucose} + 6 \text{ O}_2 + 36 \text{ ADP} \rightarrow 6 \text{ CO}_2 + 6 \text{ H}_2\text{O} + 36 \text{ ATP}$), des acides gras ($\text{Acide gras} + 23 \text{ O}_2 + 130 \text{ ADP} \rightarrow 16 \text{ dioxyde de carbone (CO}_2) + 16 \text{ eau} + 130 \text{ ATP}$) et des acides aminés, avec une contribution plus importante du glucose lorsque l'intensité est élevée [275]. La figure 2-2 est l'un des exemples démontrant l'apport croissant des acides gras libres avec la diminution de l'intensité [274, 275]. Dans les deux cas, les cascades métaboliques vont découler sur la production d'acétyl-coenzyme A pour alimenter le cycle de Krebs. Le cycle de Krebs comporte huit réactions chimiques qui vont aboutir à la production de coenzymes d'oxydoréduction qui vont fournir des équivalents réducteurs à une série de réactions dans la chaîne de transport d'électrons et permettre la production d'ATP [271, 275]. À partir de 60 secondes d'effort, on parle souvent d'efforts aérobie étant donné la prédominance de cette filière énergétique, mais également d'efforts intensifs d'endurance afin de considérer la contribution de l'ensemble des voies énergétiques. Ainsi, les efforts d'une durée ≥ 1 minute seront considérés lors de cette thèse [271, 276]. La prochaine section présentera les principaux facteurs limitants de ce type d'efforts sollicitant en majeure partie la filière aérobie.

2.2 Déterminants de la performance aérobie

Consommation maximale d'O₂

La consommation d'O₂, qui sert principalement à la production aérobie d'ATP pendant l'effort physique, augmente avec la masse musculaire impliquée (ex. : course à pied versus kayak) [277, 278] et de façon linéaire avec la demande énergétique, jusqu'à environ 80% de l'intensité maximale que l'on peut atteindre [279]. Le volume d'O₂ consommé peut être évalué grâce à l'équation de Fick (consommation d'O₂ = débit cardiaque x différences artérioveineuses en O₂) [278], et sert d'indicateur de la vitesse de production d'ATP par le métabolisme aérobie. La VO₂max, une mesure étalon de la capacité aérobie, est atteinte lorsque la consommation d'O₂ n'augmente pas avec l'intensité, ou lorsque le sujet est dans l'incapacité de poursuivre l'effort malgré l'absence de plateau (VO₂pic) [280, 281]. Ce phénomène où l'individu rencontre sa capacité maximale au test d'effort, sans pour autant atteindre la limite physiologique de sa consommation d'O₂ est fréquent chez les athlètes d'endurance [280]. D'autres critères d'évaluation sont fréquemment utilisés lors de ces tests d'efforts incluant un quotient respiratoire $\geq 1,1$, une fréquence cardiaque (FC) < 90%FC maximale théorique (220 – âge), ou une lactatémie > 8 mmol/L [282, 283]. Chez les athlètes d'endurance ayant optimisé cette cascade, la VO₂max peut atteindre des valeurs entre 70 et 85 ml/kg/min [277, 283, 284]. Celle-ci peut être évaluée par un test progressif maximal tel que présenté sur la figure 2-3. Au cours de cette thèse, nous utiliserons seulement le terme VO₂max lors de la comparaison des études par souci de simplification. Ce déterminant est souvent évalué puisqu'il représente la limite supérieure d'utilisation de l'O₂ à l'effort et intègre l'ensemble des étapes nécessaires à la consommation d'O₂ [282].



Figure 2-3 : Installation de l'ergocycle Excalibur de Lode pour l'évaluation de la VO₂max
(source personnelle)

Le cheminement de l'O₂ pour atteindre la cellule musculaire implique plusieurs systèmes. Brièvement, cette chaîne débute avec la contraction des muscles inspiratoires, principalement du diaphragme, qui va diminuer la pression alvéolaire (PAO₂), comparativement à la pression barométrique, favorisant l'entrée d'air dans les poumons puisque celui-ci se déplace des zones de haute pression vers les zones de basses pressions [272]. Puis, l'air inspiré, et l'O₂ qui s'y retrouve, diffuse des alvéoles jusqu'aux capillaires pulmonaires (pression artérielle en O₂, PaO₂) en traversant la membrane alvéolo-capillaire selon la loi de Fick. L'O₂ sera alors principalement transporté sous forme combinée à l'hémoglobine (Hb), qui est mesurée par la saturation des globules rouges en O₂ (S_aO₂), et est conditionnée par la pression de dissolution des gaz. L'autre partie de l'O₂ sanguin sera transporté sous forme dissoute (PaO₂) et est surtout influencée par la pression en O₂ du sang, mais également par la température, le pH, la pression en CO₂ et la concentration de l'acide 2,3-diphosphoglycérique, un intermédiaire de la glycolyse [285]. Par la suite, le transport de l'O₂ dépend de l'augmentation du débit cardiaque (DC = FC x volume d'éjection systolique, L/min) où la FC augmente proportionnellement avec l'intensité jusqu'à l'atteinte de la FC maximale, et le volume d'éjection systolique (VES) augmente jusqu'à une intensité d'effort d'environ 50% du VO₂max pour plafonner par la suite. La figure 2-4 présente les variations du DC et du VES lors d'un test incrémenté maximal en fonction du niveau d'entraînement des individus [286].

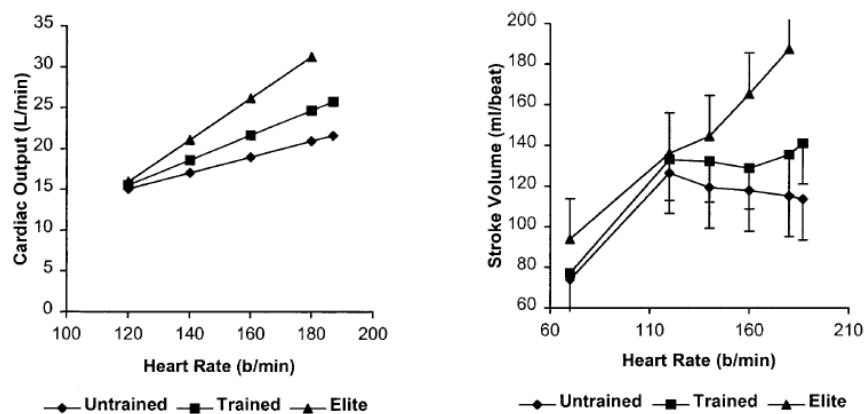


Figure 2-4 : Graphiques de la variation du DC (gauche) et du VES (droite) chez des sujets non entraînés, entraînés et de niveau élite

(Tirés de Zhou et al., 2001) [286]

Reproduit avec l'autorisation de Wolters Kluwer Health Inc. © Lippincott Williams

À l'effort, cette hausse de la réponse cardiovasculaire et la capacité de transport du sang sont déterminantes pour permettre l'acheminement de l'O₂ jusqu'aux capillaires musculaires. Une fois à destination, l'O₂ va pouvoir diffuser à travers des capillaires musculaires pour atteindre les mitochondries, où l'extraction d'O₂ est souvent estimée par la différence artérioveineuse en O₂ (D(a-v)O₂), complétant ainsi la cascade d'O₂

représentée à la figure 2-5 de la page suivante. Ainsi, chaque étape de la cascade d'O₂ peut constituer un facteur limitant de la VO₂max malgré une prédominance des facteurs centraux [282].

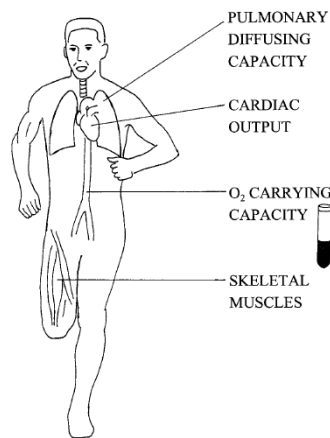


Figure 2-5 : Représentation de la cascade d'O₂

(Tirée de Bassett & Howley, 2000) [282]

Reproduit avec l'autorisation de Wolters Kluwer Health Inc. © Lippincott Williams

Facteurs centraux

La capacité de diffusion pulmonaire est l'un des facteurs pouvant limiter la VO₂max. En effet, près de la moitié des athlètes d'endurance peuvent expérimenter une désaturation artérielle en O₂ lors d'un effort à intensité élevée [287, 288]. Pour ces athlètes, cette restriction au niveau de l'oxygénation du sang entraîne une diminution de la VO₂max et est particulièrement problématique lors d'efforts exécutés en altitude [278]. Il a été démontré que chez les individus expérimentant une désaturation artérielle en O₂, l'hyperoxie permet d'augmenter la SaO₂ et la VO₂max alors que la même approche n'entraîne pas d'effet bénéfique supplémentaire chez les sujets sains [287, 288]. Cette différenciation au niveau de la capacité de diffusion pulmonaire pourrait s'expliquer par une réponse ventilatoire inadéquate, une D(a-v)O₂ augmentée et le DC nettement supérieur des athlètes [282, 283, 287, 288]. Brièvement, différents mécanismes ont été suggérés pour la réponse ventilatoire inadéquate incluant une limitation mécanique des flux inspiratoire et expiratoire [289], des adaptations consécutives à l'entraînement (ex. : réponse émoussée des centres respiratoires au CO₂) [290] et une fatigue accrue des muscles respiratoires [291]. Pour sa part, l'augmentation de la D(a-v)O₂, qui traduit également un trouble gazeux, pourrait mettre en cause une limitation de la diffusion alvéolo-capillaire, une inégalité du rapport ventilation/perfusion et les shunts pulmonaires [292].

Le dernier aspect concerne la capacité du cœur à livrer l'O₂ aux muscles. Celui-ci est le principal responsable des différences de valeurs de VO₂max entre les sujets sédentaires et entraînés [279, 282, 283, 293]. Or, son

augmentation majeure chez les athlètes pendant l'effort (30 à 40 l/min) pourrait diminuer le temps de transit du sang dans les capillaires pulmonaires, et donc la SaO₂ [287]. En plus d'expliquer en partie les limitations au niveau pulmonaire, le DC est le principal facteur limitant de la VO₂max de par son effet sur le transport d'O₂, particulièrement lors d'effort sollicitant de grandes masses musculaires [294]. En effet, il a été suggéré que les facteurs centraux prédomineraient sur les facteurs périphériques puisque lors d'efforts globaux, la capacité du muscle squelettique excéderait celle de la circulation centrale à fournir l'O₂ [294]. D'ailleurs, le DC augmente considérablement avec l'entraînement aérobie, contrairement à la FC maximale et l'extraction d'O₂ qui subissent des variations moindres [278, 282]. Celui-ci pourrait expliquer 70 % à 85% des variations de la VO₂max [282]. Avec l'entraînement, le DC serait principalement augmenté par un changement du VES, plus précisément par un accroissement du volume courant en fin de diastole, ainsi qu'une vitesse de remplissage et une compliance (c.-à-d. capacité d'élasticité) cardiaque supérieures chez les athlètes [278, 295, 296]. L'importance du DC pour ce déterminant de la performance est également supportée par les études qui ont démontré une corrélation positive entre ces deux éléments [297], ou qui ont modulé le DC par différentes interventions et observé des changements proportionnels de la VO₂max [282, 298].

L'apport en O₂ aux muscles actifs est également influencé par le volume sanguin et la quantité en Hb (généralement entre 13 et 18 g/L de sang chez l'homme) dont les changements sont corrélés avec la VO₂max [297]. D'ailleurs, une élévation du volume plasmatique diminue la concentration en Hb, mais n'altère pas la VO₂max puisque la diminution du contenu artériel en O₂ (CaO₂) est compensée par une augmentation du DC [282, 299]. Similairement, une augmentation de la quantité totale en Hb par dopage sanguin augmente la capacité de transport du sang et la VO₂max de 4% à 9% [300]. À l'inverse, certaines conditions pathologiques comme l'anémie altèrent la VO₂max et la performance [300]. Une amélioration de la distribution du flux sanguin pourrait également optimiser l'apport de sang aux muscles actifs chez les sujets entraînés et donc influencer la VO₂max [272, 301]. Celui-ci est déterminé par plusieurs facteurs qui vont interagir comme les signaux du système nerveux sympathique, la concentration des substances vasoactives et la structure microvasculaire [302, 303]. En somme, la VO₂max est influencée par trois principaux facteurs centraux soit la capacité de diffusion de l'O₂ du système pulmonaire et de livraison de l'O₂ aux muscles actifs qui est majoritairement déterminée par le DC, mais également par la capacité de transport du sang.

Facteurs périphériques

Malgré la prééminence des facteurs centraux, les facteurs périphériques doivent également être considérés étant donné la constitution en série des étapes de la consommation d'O₂ [282, 302, 304]. En ce sens, il a été démontré que l'inhibition d'enzymes au niveau de la chaîne de transport d'électrons s'accompagne d'une diminution de la VO₂max [305, 306]. Les patients présentant des défauts à cette même chaîne, et ayant un DC

normal, ont également une $VO_2\text{max}$ moindre [307]. En fait, l'amélioration de l'activité des enzymes mitochondriales est beaucoup plus importante que celle de la $VO_2\text{max}$ et celle-ci diffère largement chez des individus ayant une $VO_2\text{max}$ équivalente suggérant une contribution limitée de cet aspect [308]. Toutefois, cette dernière est tout de même supérieure chez les sujets entraînés comparativement aux individus sédentaires. Par exemple, les athlètes auraient des adaptations spécifiques du complexe I et des niveaux 2,5 fois plus élevés de l'activité de l'enzyme succinate déshydrogénase, le complexe II de la chaîne respiratoire, comparativement aux sujets non entraînés [308, 309]. De plus, la sensibilité mitochondriale à la concentration d'ADP, qui a un rôle stimulateur sur la glycolyse, diminuerait avec l'augmentation de la $VO_2\text{max}$ et la vitesse de respiration des fibres [310, 311], suggérant que ce facteur pourrait contribuer à l'amélioration de l'extraction d' O_2 et la $VO_2\text{max}$ [282, 308].

On sait aussi qu'en plus de moduler les enzymes mitochondriales à la hausse, l'entraînement en endurance augmente la densité des mitochondries et des capillaires des muscles squelettiques, une adaptation spécifique au muscle puisqu'elle n'est pas aussi malléable au niveau pulmonaire [306, 308, 312, 313]. Cette amélioration de la densité des capillaires musculaires favorise un temps de transit adéquat pour optimiser la $D(a-v)O_2$ malgré l'augmentation de la vitesse du flux sanguin [294]. De plus, de fortes corrélations linéaires ont été trouvées entre la densité mitochondriale et la $VO_2\text{max}$ [314], ainsi que la vitesse maximale de respiration des fibres musculaires *in situ* et la $VO_2\text{max}$ [310]. Ces corrélations mettent en évidence le rôle potentiel du muscle dans la détermination de la $VO_2\text{max}$. En fait, l'entraînement en endurance modifie les caractéristiques de la capacité oxydative musculaire en modulant non seulement les propriétés quantitatives, mais également qualitatives de la mitochondrie. En fait, sans modifier la $VO_2\text{max}$ *per se*, dont les facteurs centraux et périphériques sont résumés à la figure 2-6, une amélioration des facteurs périphériques pourrait tout de même influencer d'autres déterminants de la performance aérobie comme l'endurance aérobie.

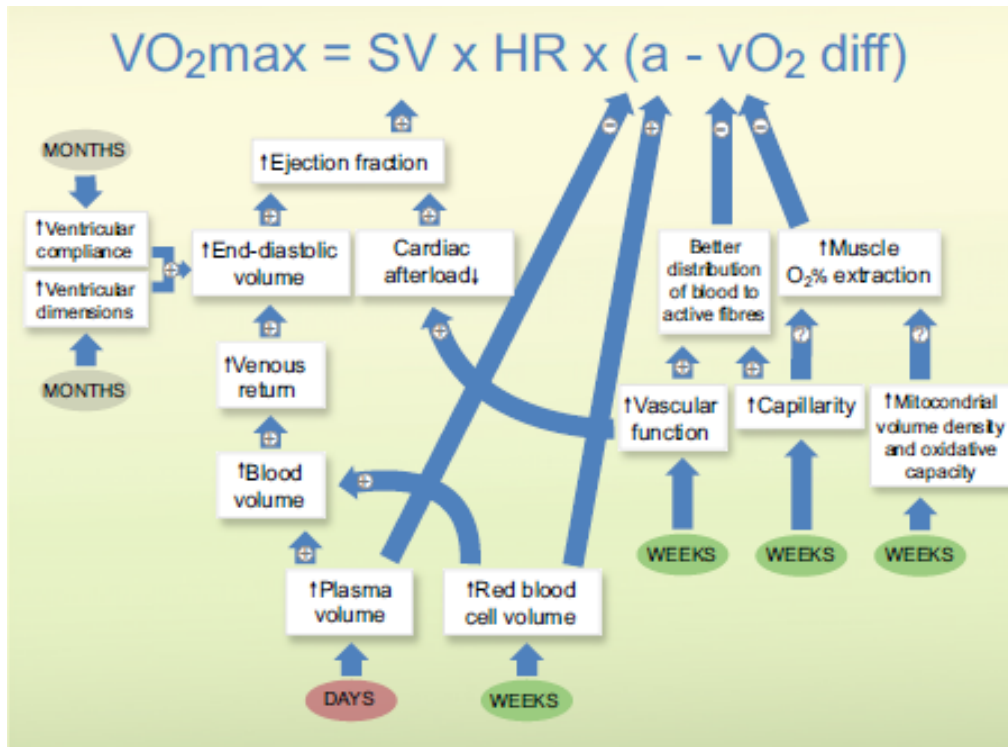


Figure 2-6 : Représentation schématique des facteurs centraux et périphériques pouvant limiter la VO_{2max}

(Tirée de Lundby, Montero, & Joyner, 2017) [302]

Reproduit avec l'autorisation de John Wiley and Sons © *Scandinavian Physiological Society*

Endurance aérobie

L'endurance se définit comme étant l'aptitude à maintenir une puissance donnée le plus longtemps possible, ou un haut pourcentage de la VO_{2max} ($\%VO_{2max}$) pour une période définie et indique l'apport des voies aérobies pendant l'effort [315]. Chez les athlètes d'endurance, ce paramètre devient un meilleur prédicteur de la performance aérobie notamment lors de CLM de 5 km [283, 316, 317]. En effet, des individus ayant une même VO_{2max} peuvent effectuer des performances différentes selon leur endurance et leur efficacité de mouvement [283, 318]. Or, l'endurance est indépendante de la VO_{2max} et est principalement associée à l'amélioration du deuxième seuil ventilatoire, aussi appelé seuil anaérobie ou seuil de lactatémie (LT) [316]. Ce seuil découle en grande partie des adaptations musculaires plutôt que centrales [282, 316].

Le premier seuil métabolique, ou ventilatoire, est caractérisé par une augmentation rapide de la ventilation (VE) et de l'élimination de CO_2 (VCO_2), comparativement à la consommation d' O_2 , et s'explique par le fait que la quantité de CO_2 augmente via le tamponnage des H^+ par les ions bicarbonates (HCO_3^-) et s'ajoute à la production métabolique de ce composé. On observe alors un rapport constant pour la ventilation (VE) comparativement à la VCO_2 (VE/VCO_2) et une augmentation du rapport VE / consommation d' O_2 . Pour sa

part, le LT correspond au moment où, au cours de l'effort, le lactate commence à s'accumuler dans le sang et s'identifie par une augmentation rapide de la VE (\uparrow rapport VE/VCO_2), une poursuite de l'augmentation du rapport VE / consommation d'O₂ et une baisse du pH [319]. L'acidose s'explique par la diminution de la concentration des ions HCO³⁻ qui ne peuvent plus effectuer un tamponnage aussi efficace des ions H⁺ en constante augmentation. De plus, le dépassement du seuil anaérobie indique que la production de pyruvate excède la capacité mitochondriale à l'oxyder, entraînant ainsi une accumulation de lactate dans le compartiment cellulaire qui diffusera dans le sang [283, 308, 320].

Ces seuils métaboliques permettent entre autre d'identifier les trois phases temporelles des cinétiques de consommation d'O₂ dont les composantes sont améliorées avec l'entraînement en endurance [321, 322]. Brièvement, les phases cardiodynamique (phase I, 0 à 15-20 secondes d'exercice) et fondamentale (phase II, 15-20 à 120-180 secondes d'exercice) correspondent à l'accroissement de la consommation d'O₂ principalement via celles du DC, et de la D(a-v)O₂ avec l'augmentation de l'extraction d'O₂ musculaire, respectivement, et se déroulent sous le LT [323, 324]. La consommation d'O₂ lors de la phase III (composante lente, <120-180 secondes d'exercice) est également davantage associé aux changements périphériques (ex. : augmentation du recrutement musculaire) et atteindra un état stable (intensité < LT), ou poursuivra lentement sa progression (intensité > LT), selon l'effort exécuté, jusqu'à l'atteinte de la VO₂max ou la fin de l'effort [325]. L'analyse des paramètres de ces cinétiques, abordés en détails dans différents articles [315, 321, 324, 326], fourni des indices sur l'évolution de l'endurance aérobie en permettant de caractériser les dynamiques des systèmes respiratoire, cardiovasculaire et musculaire. Par exemple, des changements tels qu'une accélération de la variable tau, obtenue à partir des pentes des phases cardiodynamique ou fondamentale, ou une diminution de l'amplitude de la composante lente, qui aurait un rôle important sur la tolérance à l'effort, peuvent influencer la performance aérobie, et ce indépendamment d'une augmentation de la VO₂max [324, 327]. D'ailleurs, la progression d'un effort au-dessus du LT est associée à une plus grande fatigue soit par les effets de l'acidose métabolique sur la fonction contractile, soit par une accélération de la déplétion de glycogène musculaire, dont le rôle dans la fatigue lors d'effort intense est maintenant bien accepté [270, 315]. En ce sens, le %VO₂max auquel survient ce seuil, soit environ 60%VO₂max chez des sujets sains et 75-90%VO₂max chez des athlètes d'endurance, est fortement corrélé avec la capacité respiratoire du muscle, l'endurance et la performance aérobie [282, 283, 308, 316].

Parmi les adaptations musculaires associées aux changements du LT et de l'endurance, on retrouve les adaptations à l'entraînement mentionnées précédemment soit l'amélioration de l'activité des enzymes utilisées dans les voies métaboliques comme le cycle de Krebs ainsi que des propriétés quantitatives (ex.: densité mitochondriale) et qualitatives de la mitochondrie [283, 308, 309, 311, 315]. Cette augmentation de la capacité oxydative de la mitochondrie améliore l'endurance de l'athlète en optimisant la respiration cellulaire dans les

fibres musculaires de type I et II ainsi que l'utilisation des substrats énergétiques. Par exemple, l'élévation du nombre de mitochondries facilitera l'extraction d'O₂, ce qui diminuera l'ADP cytosolique. Cette diminution activera d'autres voies de productions d'énergie et augmentera, conjointement avec l'augmentation de l'activité enzymatique mitochondriale, la capacité de l'athlète à utiliser les acides gras libres, épargnant du même coup les autres substrats énergétiques [282, 308]. Effectivement, les sujets entraînés, comparativement aux non entraînés, ont une déplétion moins rapide du glucose sanguin et du glycogène durant l'effort, en plus d'avoir une capacité musculaire de stockage supérieure du glycogène participant également à l'amélioration de l'endurance aérobie [282, 309, 328]. En ce sens, l'augmentation de cette capacité est corrélée avec la prolongation du temps jusqu'à épuisement lors d'un effort intense, une association maintenant bien établie dans la littérature [282, 328].

Autre aspect intéressant, l'équipe de Coyle a demandé à 14 cyclistes ayant une VO₂max et une activité enzymatique mitochondriale similaire, mais un LT différent (LT faible : ~65,8%VO₂max; LT élevé : ~81,5%VO₂max), d'exécuter un test de 30 minutes sur ergocycle à 79%VO₂max. Au cours de ce test, il a été observé que les athlètes ayant un LT élevé distribuaient la charge de travail sur une plus grande masse musculaire. Ce changement permettrait une « rotation » dans l'utilisation des fibres musculaires et une augmentation du nombre de mitochondries impliquées pour réduire le stress glycolytique et la production de lactate par fibre [283, 329]. Enfin, la proportion des fibres de type I est également l'un des facteurs augmentant le LT [282, 316].

En somme, l'endurance aérobie est principalement associée à une amélioration du second seuil ventilatoire et dépend principalement des adaptations musculaires permettant l'amélioration de la capacité oxydative, l'optimisation de l'utilisation des substrats énergétiques et une sollicitation adéquate de la masse musculaire dont la proportion des fibres de type I pourra être déterminante. Or, les propriétés du muscle affectent également un autre déterminant de la performance aérobie, l'efficacité de mouvement, tel que représenté dans la figure 2-7 de la page suivante.

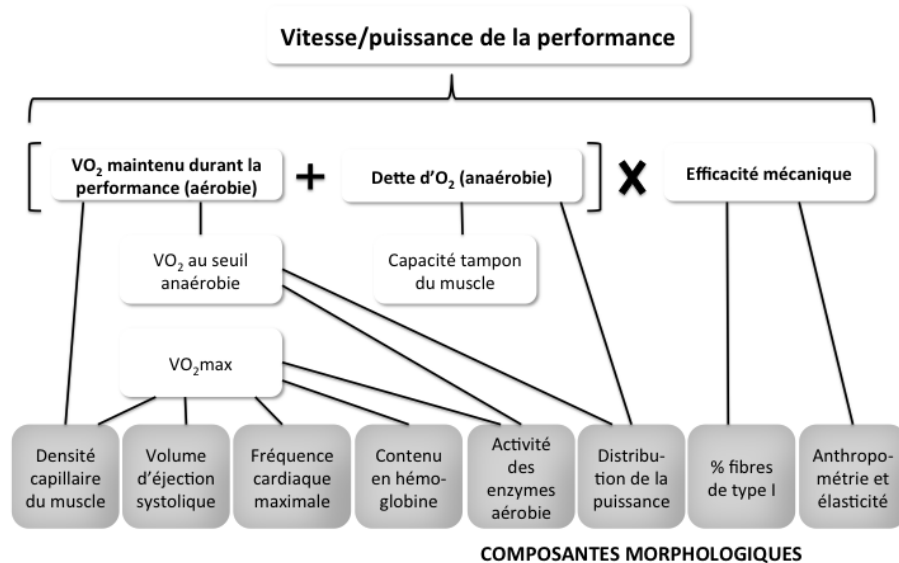


Figure 2-7 : Représentation schématique des déterminants de la performance aérobique

Traduite et adaptée de Joyner & Coyle [283]

Reproduit avec l'autorisation de John Wiley and Sons © *The Journal of Physiology*

Efficacité de mouvement

Ce déterminant de la performance se réfère à l'aptitude à transformer l'énergie chimique, produite par les filières énergétiques, en énergie mécanique (c.-à-d. le travail effectué). Plus cette conversion est efficace, plus l'athlète peut produire un travail important avec les ressources disponibles, comme par exemple diminuer le % VO_2 max nécessaire pour une même puissance de travail [330]. Le calcul de ce paramètre peut s'effectuer de plusieurs façons, mais il semble que les calculs les plus fiables soient ceux du coût énergétique (consommation d' O_2 / travail accompli) et du rendement brut (travail accompli / énergie dépensée x 100) [331, 332]. Même à l'intérieur d'un groupe homogène comme les athlètes de haut niveau, ce déterminant a une variabilité interindividuelle importante où le coût en O_2 lors d'un effort effectué à une même vitesse peut varier de 30 à 40% en course à pied et de 20 à 30% en cyclisme [283]. Lors d'une course à pieds de 10 km, les meilleurs coureurs ont une efficacité mécanique supérieure [333], et ce paramètre pourrait en partie expliquer la supériorité des Kenyans, qui auraient un coût en O_2 plus faible et des différences morphologiques par rapport aux Européens, dans les épreuves d'endurance [284]. Certaines études ont même observé une corrélation inverse entre la VO_2 max et l'efficacité de mouvement. Plus précisément, une VO_2 max plus faible chez les cyclistes professionnels et les coureurs élites pourrait être compensée par une meilleure efficacité mécanique [330, 334].

Tout comme l'endurance, ce paramètre a une meilleure valeur prédictive de la performance aérobie et permet d'expliquer en partie les différences de performances entre les athlètes ayant une même $VO_2\text{max}$ [282, 331]. L'entraînement permet de moduler à la fois les facteurs métaboliques et mécaniques qui ont été associés à l'amélioration de l'efficacité de mouvement [318, 335]. Coyle et son équipe ont suivi un champion du tour de France pendant 7 ans et ont observé que ce dernier avait amélioré son efficacité brute de 8,8% [336]. Dans le même ordre d'idées, il a été démontré que des cyclistes élites peuvent augmenter leur efficacité brute de 5% et que cette augmentation est corrélée avec le volume et l'intensité de l'entraînement suggérant un rôle déterminant des séances de hautes intensités [337]. Ainsi, l'entraînement permet la mise en place de certaines adaptations augmentant l'efficacité de l'athlète.

En ce sens, des études longitudinales s'intéressant au développement de l'efficacité mécanique chez les cyclistes ont démontré que l'entraînement permet une transition progressive des fibres de type IIX vers les fibres de type IIA, qui ont une plus grande capacité oxydative, puis vers les fibres de type I dans certains cas [331, 338]. De plus, le pourcentage de fibres de type I est plus élevé chez les cyclistes que les sujets peu entraînés [338], et celui-ci est proportionnel au coût énergétique d'un effort sur ergocycle [283, 318]. En fait, le pourcentage des fibres de type I, qui ont un meilleur rendement pour la conversion de l'ATP en énergie mécanique, pourrait expliquer 50% de la variance de l'efficacité de mouvement des cyclistes [318]. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les fibres de type II ont une vitesse de raccourcissement des sarcomères plus rapide et une régulation calcique intracellulaire supérieure aux fibres de types I, des caractéristiques qui vont entraîner une plus grande consommation d'ATP [339]. Dans le même ordre d'idées, une revue de littérature souligne que l'augmentation du recrutement des fibres de type I lors d'un exercice sur vélo où la cadence se situe entre 60 et 120 RPM permet d'augmenter l'efficacité mécanique [331].

En revanche, d'autres facteurs pourraient être impliqués puisque malgré l'efficacité mécanique supérieure des fibres de type I, qui serait le principal avantage fonctionnel, l'entraînement de type HIIT pendant plusieurs années chez les athlètes améliore l'activité mitochondriale de façon similaire dans les deux types de fibres [283, 340]. D'ailleurs, la figure 2-8 présente un schéma avec les facteurs modulant ce déterminant de la performance (c.-à-d. : l'entraînement et l'efficacité métabolique, cardiorespiratoire, biomécanique et neuromusculaire) avec une place particulière pour la génétique [341]. Les structures musculaires et tendineuses pourraient également influencer ce déterminant de la performance aérobie. Toutefois, cet aspect concerne principalement les exercices, comme la course à pieds, qui demandent d'alterner rapidement des phases d'étirement et de raccourcissement [342]. Plusieurs variables biomécaniques des cyclistes classés en deux groupes (élites versus bons) ont été évaluées, mais il n'y avait pas de différence au niveau de la technique de pédalage pour expliquer la disparité au niveau de l'efficacité, mis à part la différence de pourcentage des fibres de type I [283, 318]. Ainsi, la capacité oxydative du muscle a une importance majeure

étant donné son lien avec les trois déterminants de la performance en aérobie ($VO_2\text{max}$, endurance et efficacité de mouvement). Néanmoins, les épreuves d'endurance vont également demander à l'athlète de solliciter un tout autre système lors d'efforts plus intenses, le métabolisme anaérobie.

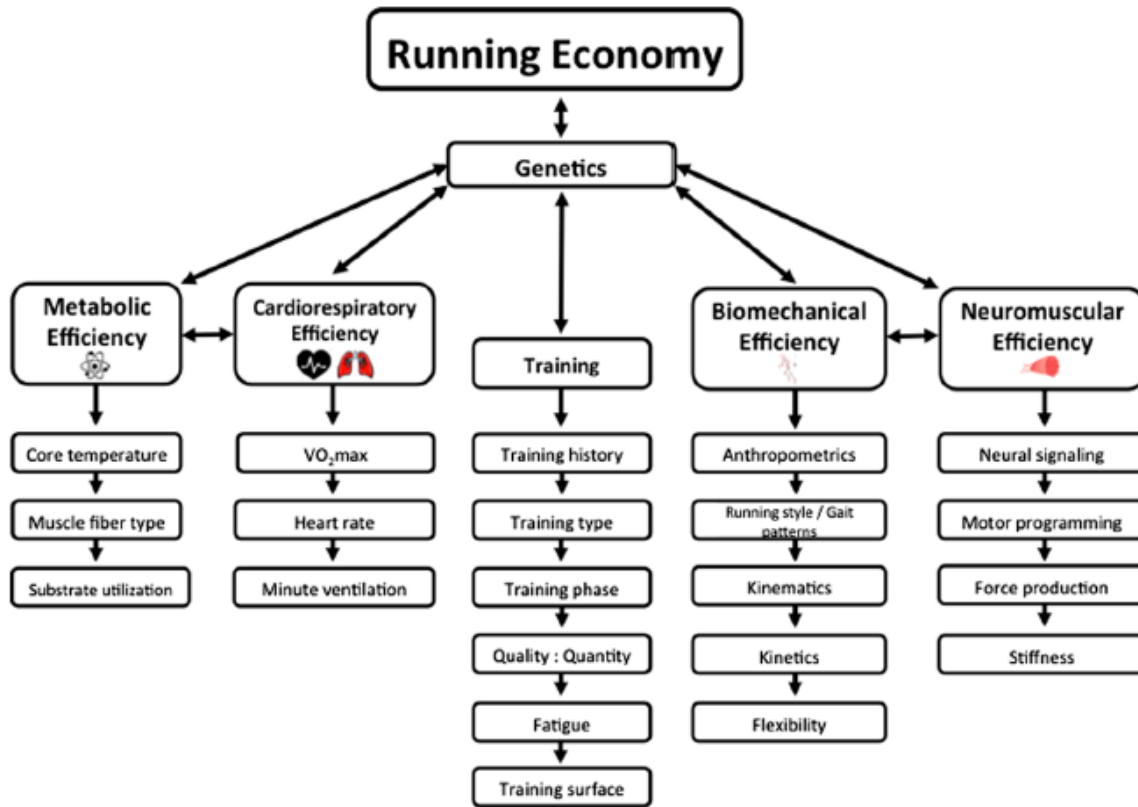


Figure 2-8 : Représentation schématique des facteurs modulant l'efficacité de mouvement

(Tirée de Barnes & Kilding, 2015) [341]

© Barnes and Kilding (permission non requise)

Capacité anaérobie

Ce déterminant de la performance, dont la contribution varie selon le type d'effort et les distances parcourues, ne doit pas être négligé dans les épreuves d'endurance. Par exemple, l'énergie nécessaire pour effectuer une course à pieds de 400 m, 800 m et 1500 m provient du système anaérobie à 50-60%, 30-40% et 14-23%, respectivement [343]. Lors d'un sprint de 600 m en ski de fond, cet apport est de 22-26%, et ce indépendamment de la technique [344]. Malgré son pourcentage de contribution variable selon les distances, les moments où le métabolisme anaérobie est sollicité sont souvent déterminants dans le résultat final de la course. Plus précisément, celui-ci est davantage mis à contribution lors des départs, des attaques fougueuses, des montées rapides et des sprints finaux qui demandent une intensité supérieure. Ainsi, dans des groupes

homogènes au niveau de la capacité aérobie, ce déterminant permet de faire la différence entre la victoire et la défaite [283, 345]. Par exemple, il a été démontré que la capacité anaérobie était un prédicteur important de la performance lors d'une course de cross-country de 8 km [345]. La capacité anaérobie est entre autres influencée par la densité des capillaires des muscles sollicités qui vont permettre une meilleure élimination des déchets métaboliques et une limitation de l'acidose musculaire [283].

L'un des aspects compliquant l'analyse du système anaérobie, et ayant retardé la connaissance approfondie de ce système, est le fait que son évaluation est plus complexe et encore débattue. Parmi les méthodes utilisées, on retrouve la biopsie musculaire, une méthode dispendieuse et invasive limitant son application, et la mesure du déficit en O_2 dont la fiabilité et la validité sont encore controversées puisque les taux de production et de consommation d'énergie sont difficiles à estimer de façon définitive. Pour l'instant, il s'agit néanmoins du meilleur indicateur indirect de la libération d'énergie du système anaérobie [346]. Enfin, l'épreuve la plus fréquemment utilisée est le test de 30 secondes de Wingate. Lors de ce test, on évalue la P_{max} atteinte dans les 10 premières secondes d'effort et la P_{moy} (30 secondes) obtenues lors d'une intensité maximale volontaire. Ces dernières sont considérées comme des indices de la puissance et de la capacité anaérobie, respectivement [269].

En somme, les déterminants de la performance aérobie sont modulés par plusieurs facteurs centraux (ex. : DC, volume sanguin, etc.) et périphériques (ex. : densité des capillaires et des mitochondries, proportion des fibres de type I, etc.), eux-mêmes modifiables par l'entraînement, et influencent par le fait même les déterminants de la performance en endurance. Or, l'un des contextes auxquels les athlètes d'endurance sont fréquemment confrontés en contexte de compétition, l'exposition aiguë à l'altitude, va profondément affecter la cascade d' O_2 et les déterminants de la performance aérobie.

2.3 Effets de l'exposition aiguë à l'altitude

La participation des athlètes à des compétitions en altitude est un phénomène fréquent dans les sports d'endurance [347]. Lorsque la période d'exposition à l'altitude est inférieure à une semaine, on parle généralement d'hypoxie aiguë, et le dépassement de ce seuil réfère à l'exposition chronique. L'altitude peut également être définie comme étant très faible (300-1000 m), faible (1000-2000 m), modérée (2000-3000 m), élevée (3000-5500 m) et très élevée (>5500 m) [347, 348]. Une attention particulière sera donnée à l'exposition aiguë et aux altitudes inférieures à 3000 m, seuil au-dessous duquel la plupart des compétitions vont se dérouler. Il est généralement recommandé à l'athlète d'arriver 14 jours avant l'événement décisif lorsque l'altitude est élevée, mais plusieurs raisons peuvent limiter son arrivée précoce en altitude (ex. : le travail, le calendrier chargé, le financement, etc.) [347, 348] d'où l'intérêt d'examiner différentes stratégies de préconditionnement ou de préacclimatation à cet environnement.

Au cours de cette thèse, l'hypoxie normobare sera utilisée pour simuler une exposition aiguë en altitude. Cette méthode est fréquemment employée étant donné le coût et les problèmes d'ordre logistique à effectuer des projets de recherche en altitude réelle. Lors d'une exposition aiguë en altitude naturelle, la phase d'ascension s'accompagne d'une diminution exponentielle de la pression barométrique qui peut être simulée dans une chambre hypoxique hypobare (espace étanche) et se répercute sur la PaO_2 . À l'inverse, la chambre normobare permet de moduler la fraction inspirée en O_2 (FiO_2) en remplaçant une partie de l' O_2 de l'air ambiant par un gaz inerte (ex. : azote) qui ne participe pas aux échanges gazeux. La diminution de la FiO_2 module par le fait même la pression en O_2 . Ainsi, l'hypoxie normobare est fréquemment utilisée vu sa plus grande accessibilité. Les prochaines sections présenteront les effets de l'hypoxie aiguë sur les principales réponses physiologiques et sur la performance en endurance. Enfin, on mettra en évidence l'impact potentiel de l'IPC sur les réponses physiologiques d'altitude avant d'aborder les objectifs et les hypothèses de travail du premier projet de recherche de cette thèse.

Réponses physiologiques à l'exposition aiguë à l'altitude

En altitude, la pression atmosphérique diminue et affecte la pression inspirée en O_2 (PiO_2) qui va modifier le flux d' O_2 et se répercuter tout au long de sa chaîne de transport, qui est principalement influencée par la capacité de diffusion de l' O_2 et les gradients de pression [272]. Plus précisément, la modulation de la FiO_2 va diminuer le gradient de pression ce qui va directement influencer la PiO_2 , qui est le principal facteur limitant de la diffusion de l' O_2 dans les poumons en altitude, puis la PAO_2 . La diminution de la PAO_2 va diminuer la force de pénétration de l' O_2 pour traverser la barrière alvéolo-capillaire, et ainsi défavoriser les échanges gazeux pulmonaires affectant du même coup la PaO_2 , la SaO_2 et le CaO_2 qui diminuent proportionnellement avec

l'altitude [272]. Autrement dit, lorsque la PiO_2 est diminuée, l' O_2 disponible pour les échanges gazeux et le transfert aux muscles actifs est également réduit. Pour compenser la diminution du CaO_2 et maintenir un apport constant, des réponses physiologiques se mettront en place rapidement pour maintenir le flux d' O_2 [272]. Toutefois, ces adaptations à court terme ne sont pas suffisantes pour empêcher la détérioration de la performance aérobie lors d'un effort maximal et les mécanismes sous-jacents expliquant cette détérioration sont encore méconnus [349, 350].

Ventilation et échanges gazeux pulmonaires

Une vasoconstriction pulmonaire sera observée en altitude avec la baisse de la PaO_2 où l'une des principale réponse pour limiter l'hypoxémie est l'augmentation de la VE [351]. La VE est la quantité d'air entrant dans les poumons par unité de temps (L/min) et est le produit du volume courant et de la fréquence respiratoire. Ces deux paramètres sont augmentés à l'exercice et peuvent permettre une VE entourant les 200 L/min chez les athlètes entraînés. Tant que la PAO_2 est égale, ou supérieure à 60 mmHg, soit environ jusqu'à 2500 m, le transport d' O_2 vers les tissus peut être conservé avec une SaO_2 supérieure à 90%. Par contre, au-dessus de ce seuil, les chémorécepteurs périphériques, plus précisément les chémorécepteurs carotidiens et aortiques, qui sont sensibles aux changements de la pression en O_2 et en CO_2 , au pH ainsi qu'à la SaO_2 , déclenchent une hyperventilation réflexe afin de limiter la chute de la SaO_2 [352, 353]. Il est vrai que l'hyperventilation initiale rapide est atténuée pour une brève période (20-30 minutes) après une exposition aiguë de quelques minutes puisque son élévation initiale diminue la pression artérielle en CO_2 et augmente le pH (alcalose respiratoire), des facteurs inhibant les chémorécepteurs centraux et limitant l'hyperventilation dans un premier temps [354]. Toutefois, la VE sera tout de même supérieure à celle observée au niveau de la mer [355, 356].

Cette augmentation s'effectue principalement via un travail accru des muscles respiratoires pour augmenter le volume courant [357]. L'amplification de cette réponse ventilatoire est essentielle pour contrer la désaturation artérielle en O_2 [358-360]. Effectivement, ce mécanisme va permettre d'augmenter la PAO_2 pour contrer la diminution de la FiO_2 , mais pas suffisamment pour pouvoir égaler les concentrations observées au niveau de la mer puisque l'amélioration de ce paramètre est limitée par l'espace mort anatomique et la PiO_2 [272, 361]. D'ailleurs, la hausse de la VE a une faible valeur prédictive sur la désaturation artérielle observée à l'effort maximal [362, 363] et serait limitée chez certains athlètes présentant une limitation mécanique du débit expiratoire en altitude [364]. La VE maximale peut également atteindre sa limite et devenir un facteur limitant aux altitudes sévères (>3000 m) [365]. Toutefois, ce constat est controversé pour les altitudes modérées puisque sous le seuil des 2800 m, Wehrin et Hallen observaient une hausse de la VE maximale de 2,1% tous les 1000 m [366] alors qu'à 3000 m d'altitude, la VE maximale chez des sujets sédentaires, moyennement

entraînés ($VO_2\text{max} \sim 50 \text{ mL/min/kg}$) et très entraînés ($VO_2\text{max} \sim 65 \text{ mL/min/kg}$), était augmentée, diminuée et inchangée, pour chaque groupe respectivement [360, 367].

L'altération de la FiO_2 et de la PAO_2 va diminuer le gradient de pression et limiter la diffusion entre les alvéoles et les capillaires pulmonaires via une diminution de la différence alvéolo-artérielle en O_2 [361, 368, 369]. Cette limitation est plus importante avec l'augmentation de l'intensité, de l'altitude (>4500 m), de la masse musculaire impliquée ainsi que du niveau d'activité physique [359, 365, 370]. Effectivement, l'oxygénation adéquate du sang serait d'autant plus affectée chez les athlètes de par leur capacité d'extraire l' O_2 qui entraîne une diminution plus importante de la saturation veineuse, et leur DC élevé qui diminue le temps de transit des globules rouges dans les capillaires pulmonaires [287, 347, 361, 371-373]. Ceci étant dit, le DC ne serait pas pour autant le facteur limitant des échanges gazeux en hypoxie aiguë aux altitudes modérées et faibles [272, 359]. En fait, il a été démontré qu'une augmentation du DC environnant les 10% en hypoxie sévère n'entraîne pas d'effet sur la différence alvéolo-capillaire. De plus, celle-ci serait plus élevée lors d'un exercice sous-maximal que lors d'extensions du genou, et ce malgré un DC identique dans les deux situations [272, 374]. Il a été proposé que l'augmentation du DC s'accompagne d'une sollicitation plus importante des capillaires pulmonaires ce qui augmente la surface de contact et atténue l'effet du DC sur le temps de transit [272]. Sans affecter les échanges gazeux comme tels, le DC pourrait tout de même jouer un rôle au niveau de la réponse cardiovasculaire à l'altitude durant l'exercice maximal.

Transport de l' O_2

Au repos, le transport de l' O_2 est relativement préservé avec un DC inchangé aux altitudes légères à modérées puisque la diminution du CaO_2 reste limitée. À l'exercice sous-maximal, l'hypoxie aiguë active le système nerveux sympathique augmentant entre autres la FC et le DC [351, 368, 375]. Cette compensation n'est plus possible au-dessus de 4000 m durant l'effort maximal où les augmentations du DC, proportionnelles à la diminution de la PaO_2 et du flux sanguin ne sont pas suffisantes pour maintenir l'apport d' O_2 [272]. En effet, un exercice maximal effectué à une altitude sévère entraîne une diminution du DC maximal, des échanges gazeux pulmonaires et du flux sanguin [365]. Une atténuation du DC maximal en altitude s'expliquerait davantage par la diminution du VES puisque celui-ci varie peu au repos et à l'exercice sous-maximal, mais diminue pendant l'exercice maximal [375, 376].

Aux altitudes légères à modérées, les résultats sont plus controversés avec des études rapportant une légère diminution, ou aucune modification du DC maximal [359, 375]. Par exemple, Peltonen et coll. ont observé une légère diminution des valeurs maximales du DC, de la FC et du VES en altitude modérée [375]. Un changement du VES s'expliquerait principalement par une élévation de la post-charge via la modulation des résistances vasculaires périphériques ou pulmonaires [351]. D'autres auteurs ont observé une diminution plus

précoce de la FC maximale chez les athlètes d'endurance, comparativement aux sujets sédentaires, avec des changements à partir de 1000 m et 2500 m, respectivement [359, 373], mais ce constat n'est pas partagé par l'ensemble des études [367, 372, 377]. D'ailleurs, l'augmentation de la FC maximale via la prise de médicament, ou la respiration d'un gaz hyperoxique, ne permet pas d'augmenter le DC maximal et la $VO_2\text{max}$ [355, 378] soulevant les contradictions sur la réponse cardiaque lors d'efforts aux altitudes légères à modérées.

En ce qui concerne la réponse vasculaire, l'exposition aiguë à l'altitude entraîne une vasoconstriction pulmonaire pour limiter l'hypoxémie et une vasodilatation des lits vasculaires coronaires, cérébraux, splanchniques et musculaires [351]. La vasodilatation permet d'augmenter le flux sanguin proportionnellement à la diminution de la SaO_2 [379] et cette réponse au niveau musculaire s'avère particulièrement intéressante puisque l'hypoxie envoie des signaux de vasoconstriction vers le muscle squelettique avec l'augmentation de l'activité sympathique [380]. Toutefois, la présence de substances vasodilatrices permet de surpasser les effets vasoconstricteurs [379]. NO serait l'un des principaux modulateurs de la vasodilatation en hypoxie, au repos et à l'exercice, et sa libération au niveau de l'endothélium pourrait être stimulée par les forces de cisaillement [381, 382]. Les érythrocytes pourraient également participer à la régulation et la distribution du flux sanguin en libérant de l'ATP qui stimulerait la production de NO [379, 383]. Enfin, l'adénosine fait également partie des substances examinées pour son rôle potentiel dans la vasodilatation en altitude, mais son rôle y est toujours controversé [379, 384].

La diminution de la FiO_2 se répercute également sur la capacité de transport de l' O_2 en diminuant la dissolution de l' O_2 dans le plasma et en modulant la SaO_2 . En fait, l'alcalose respiratoire (\uparrow pH) et l'hypocapnie (\downarrow pression en CO_2) vont permettre de déplacer la courbe de dissociation de l'Hb vers la gauche ce qui augmente l'affinité de l'Hb pour l' O_2 et facilite l'oxygénation dans les capillaires pulmonaires [357]. Toutefois, cette augmentation de la solubilité n'est pas suffisante puisque la PaO_2 et la SaO_2 sont légèrement diminuées au repos en altitude modérée. Cet effet est accentué lors d'un effort et est corrélé avec le niveau d'entraînement [272, 359]. Par exemple, à l'exercice sous-maximal, la SaO_2 d'athlètes d'endurance ($VO_2\text{max}$: 66 ml/kg/min) diminue à partir de 300 m et est de 86% à 800 m, et 76% à 2800 m [366], alors que celle de sujets sédentaires est affectée à partir de 1500 m [373] et atteint les 83% à une altitude de 3500 m [361]. Toutefois, à $VO_2\text{max}$ équivalente, les athlètes démontrant une désaturation en O_2 supérieure (LoSat, <91%) lors d'un effort effectué au niveau de la mer, comparativement à ceux expérimentant une moins grande désaturation (HiSat, >93%), ont également une détérioration plus importante de la SaO_2 , de la VO_2 et de la performance lors d'un CLM de 3 km en altitude (figure 2-9), soulignant l'importance et la variabilité de cet aspect chez les athlètes [358].

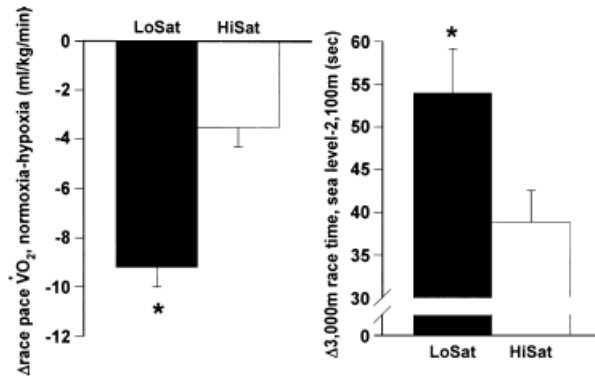


Figure 2-9 : Graphiques des changements de la vitesse de course et de la performance à 2100 m d'altitude chez des sujets entraînés ayant une désaturation artérielle en O_2 différente (LoSat, <91%; HiSat, >93%) au niveau de la mer

Tirés de Chapman et al., 2011 [358]

Reproduit avec l'autorisation de Wolters Kluwer Health Inc. © *The American College of Sports Medicine*

Cette diminution de la SAO_2 pendant l'exercice sous-maximal est plus abrupte entre 1800 et 2800 m, et suit une courbe curvilinéaire ressemblant à la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine [366]. À l'exercice maximal, cette forme sigmoïdale disparaît et la SAO_2 se met à changer de façon linéaire avec l'amplification de l'altitude. Il a été suggéré que cela s'expliquerait par l'effet combiné de l'hypoxémie induite par l'exercice et le décalage de la courbe de dissociation de l'hémoglobine en raison de l'acidification du sang durant l'effort intense [366]. La diminution de la SAO_2 est corrélée avec celle de la $\dot{V}O_{2max}$ [366, 367] et pourrait expliquer 70 à 86% de sa détérioration [366, 371]. En fait, lorsque la SAO_2 est inférieure à 92-93%, une diminution de 1% de cette dernière entraîne une diminution équivalente de la $\dot{V}O_{2max}$ [288]. Pour sa part, la CaO_2 diminue aussi proportionnellement avec l'altitude et la baisse de la $\dot{V}O_{2max}$ [385], avec une détérioration plus importante à l'effort à partir de 2500 m [359]. Le CaO_2 maximal en altitude est également moindre chez les athlètes [359]. En fait, 50% de la diminution de la CaO_2 à l'effort découle de la diminution de la PIO_2 [365, 386]. Cette accentuation affectant le transport d' O_2 chez les athlètes d'endurance pourrait s'expliquer par leurs limitations au niveau de la VE maximale et de la capacité de diffusion pulmonaire en altitude de même que par le temps de transit accéléré des globules rouges [359, 366], une particularité retrouvée chez les individus entraînés dont la CaO_2 peut déjà être affectée au niveau de la mer [287].

En somme, la réponse cardiaque étant peu ou inchangée en altitude légère à modérée et le flux sanguin musculaire étant maintenu, la diminution du transport d' O_2 est principalement associée à la baisse du CaO_2 avec la diminution proportionnelle de la PaO_2 et de la SAO_2 avec l'altitude au repos, quoique plus faible en hypoxie modérée, mais qui s'accroît durant l'effort maximal. Or, cette diminution du CaO_2 , plus importante chez les athlètes, va également affecter les échanges gazeux musculaires.

Échanges gazeux musculaires et utilisation de l'O₂

La pression veineuse en altitude est similaire, ou même inférieure, à celle observée au niveau de la mer et à l'inverse du phénomène observé dans les capillaires pulmonaires, il y a un transfert vers la droite de la courbe de dissociation de l'Hb à cause de l'augmentation de l'acidose, de l'hypercapnie et de la température, ce qui facilite la diffusion de l'O₂ [387]. Toutefois, la diminution du CaO₂ découlant des étapes antérieures peut altérer le gradient de pression entre les capillaires et les mitochondries, et ainsi limiter la capacité de diffusion et l'extraction d'O₂ musculaire [272, 304, 388]. Les effets d'une diminution de la FiO₂ sur l'utilisation, ou sur l'extraction d'O₂, au niveau des mitochondries sont encore bien peu connus, mais l'extraction d'O₂ semble décroître progressivement avec l'augmentation de l'intensité de l'exercice et l'augmentation de l'altitude [389]. Plus précisément, il a été démontré que les diminutions de la PaO₂, de la SaO₂ et du CaO₂ avec l'altitude ne s'accompagnent pas d'une augmentation de l'extraction d'O₂ au repos et à l'effort maximal et que celle-ci est même diminuée [390]. D'autres études ont également observé une diminution de l'apport en O₂ sans aucune compensation au niveau de l'extraction d'O₂ en altitude [355, 391].

Mis à part le gradient de pression entre les capillaires et les mitochondries, différentes raisons sont suggérées pour expliquer le fait que l'extraction ne soit pas augmentée. Tout d'abord, la limitation de la capacité de diffusion pourrait être exacerbée par la diminution du temps de transit du sang dans le muscle squelettique [304, 388]. Ensuite, il pourrait y avoir une incompatibilité entre la demande en O₂ et le flux sanguin qui aurait des patrons hétérogènes, ou encore celui-ci pourrait être redistribué loin des muscles actifs pour protéger les organes. Enfin, une altération du métabolisme cellulaire avec la diminution de la consommation en O₂ au niveau des mitochondries est également possible [390]. Un autre aspect intéressant au niveau de l'utilisation de l'O₂ est que les sédentaires ont une réserve diffusionnelle plus importante que les athlètes en altitude. Autrement dit, les athlètes, contrairement aux sujets sains qui peuvent augmenter leur extraction d'O₂ en altitude pour contrer la diminution de la SaO₂, du CaO₂ et de la VO₂max, ont une marge de manœuvre réduite en ayant déjà atteint une extraction quasi maximale en normoxie [272, 359, 365].

La limitation de l'apport d'O₂ aux muscles va également nuire à la resynthèse de PCr, dépendante de l'apport en O₂, ainsi qu'au couplage excitation/contraction dans le muscle squelettique [392]. Les mécanismes pouvant expliquer cette détérioration sont variés. Il a entre autres été proposé que l'activité enzymatique de la pompe sodium-potassium (Na⁺/K⁺ATPase), une protéine transmembranaire qui facilite la propagation des potentiels d'actions, serait diminuée et que la diminution du pH nuirait à la fonction contractile [393]. De plus, l'augmentation de Pi inhiberait la libération de Ca²⁺ et diminuerait la production de force. L'augmentation de la production de ROS en altitude pourrait également nuire à la régulation du Ca²⁺, et affecter la commande motrice [394]. Dans le même ordre d'idées, l'intensité d'effort et le recrutement musculaire en hypoxie légère à

modérée pourraient être affectés par les retours sensoriels des groupes afférents III et IV qui inhiberaient de façon indirecte la commande motrice pour limiter la fatigue périphérique (figure 2-10) [349, 350].

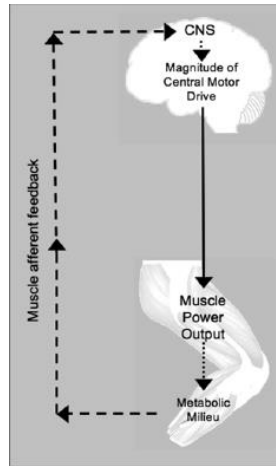


Figure 2-10 : Représentation de la régulation entre l'accumulation de métabolites, les groupes afférents et la commande motrice

(Tirée d'Amman & Dempsey, 2016) [349]

Reproduit avec l'autorisation de Springer Nature © Springer Science Business Media New York

Plus précisément, l'altération de l'apport en O_2 aux muscles actifs en altitude participerait au développement de la fatigue périphérique en favorisant l'accumulation de métabolites intracellulaires pouvant nuire directement au couplage excitation/contraction ainsi qu'à la commande motrice [349]. D'ailleurs, l'augmentation du travail des muscles respiratoires pour hausser la VE participe également au développement de cette fatigue et de cette inhibition afférente en augmentant l'accumulation de métabolites et en créant une diminution de l'apport sanguin aux muscles actifs pour mieux desservir les muscles respiratoires [349, 395]. En altitude sévère, la diminution de la commande motrice serait davantage associée à une diminution de l'oxygénation cérébrale dans l'optique de maintenir l'homéostasie cérébrale [350]. En ce sens, la fatigue périphérique développée lors de tests jusqu'à épuisement en normoxie, en hypoxie modérée et sévère, est moindre dans la dernière condition uniquement. De plus, la respiration d'un gaz riche en O_2 à la fin de l'exercice prolongeait le temps d'effort uniquement en hypoxie sévère et permettait d'induire une fatigue périphérique semblable aux deux premières conditions, d'où la conclusion sur l'importance du SNC lorsque l'altitude est élevée [350].

En somme, l'hypoxie aiguë en altitude légère à modérée affecte la cascade de transport de l' O_2 en diminuant la pression partielle en O_2 ce qui altère la diffusion pulmonaire et réduit le CaO_2 . Les mécanismes sous-jacents ne sont pas tous expliqués, mais la diminution de la SaO_2 et la faible marge de manœuvre des athlètes à augmenter leur extraction musculaire d' O_2 font partie des facteurs qui vont affecter la VO_{2max} et la performance des athlètes d'endurance.

Performance en altitude

Il est maintenant bien connu que l'altitude induit une baisse de la VO_{2max} et que cette détérioration va s'accroître avec le degré d'hypoxie [371-373]. Chez les sujets sédentaires, une diminution de la VO_{2max} a été observée à partir de 1000 m [373]. Il en est tout autrement pour les individus entraînés qui ont une sensibilité accrue à l'hypoxie et peuvent subir une diminution de la VO_{2max} quasi linéaire dès la montée au-dessus du niveau de la mer [347]. Wehrli et Hallén ont évalué la performance d'athlètes d'endurance de différentes disciplines ($VO_{2max} > 60 \text{ ml/kg/min}$) lors de CLM exécutés à différentes altitudes (300 m, 800 m, 1300 m, 1800 m, 2300 m et 2800 m). Ils ont démontré que chaque élévation de 1000 m diminuait la performance (14,3%), la SAO_2 (5,5%) et la VO_{2max} (6,3%). Ces effets délétères étaient visibles à des altitudes aussi faibles que 300 m avec une diminution de la performance entre 300 et 800 m de 9,4% [366]. Dans le même ordre d'idées, l'étude d'Ogawa et ses collaborateurs a comparé les performances de sujets entraînés ($VO_{2max} \sim 53 \text{ ml/kg/min}$) et très entraînés ($VO_{2max} \sim 67 \text{ ml/kg/min}$) lors de tests progressifs maximaux à 2500 m d'altitude, et la diminution de la VO_{2max} était de 14% et de 22%, respectivement [396]. De plus, la détérioration de la VO_{2max} évaluée à 1000 m, 1500 m, 2500 m, 3500 m et 4500 m est corrélée positivement avec le niveau d'entraînement [373] et un coefficient de corrélation de 0,94 existe entre la VO_{2max} mesurée au niveau de la mer et sa baisse en altitude [367]. Enfin, la figure suivante répertorie la détérioration de la VO_{2max} à différentes altitudes qui a été évaluée dans 11 études ayant testé des hommes entraînés ($VO_{2max} > 60 \text{ ml/kg/min}$) et non acclimatés à l'altitude [366].

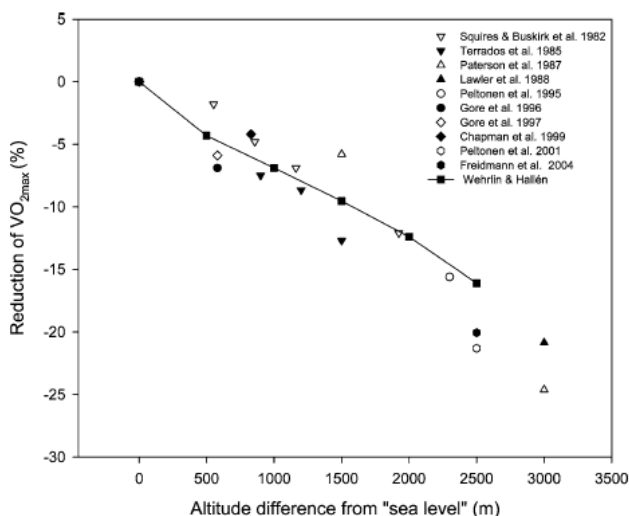


Figure 2-11 : Graphique du pourcentage de diminution de la VO_{2max} à partir du niveau de la mer à différentes altitudes

(Tiré de Wehrli & Hallén, 2006) [366]

Reproduit avec l'autorisation de Springer Nature © Springer-Verlag

La diminution de la $VO_2\text{max}$ s'accompagne également d'une détérioration, quoi que non proportionnelle avec la capacité cardio-respiratoire, de la P_{max} . Par exemple, des diminutions de 5,3% et 15,5% en aviron [397], et de 2,8% et 20,9% en course à pieds [398] ont été observés pour la P_{max} , ou la vitesse de course, et la $VO_2\text{max}$, respectivement. En altitude modérée, la diminution de la P_{max} varie de 5 à 18% [350, 397]. Sans surprise, ces détériorations affectent également la performance. Le modèle mathématique de Péronnet et ses collaborateurs évaluait que l'exposition à une altitude de 3000 m augmente le temps de course de 8% aux 5 km et 10 km en athlétisme [399]. En ce sens, l'exposition à une altitude modérée détériore la performance d'athlète d'endurance lors de CLM de 3 km (9%) en course à pied [358] et de 20 km en vélo (4%) [400]. Aspect intéressant, le chapitre 1 de cette thèse nous a permis de constater que l'IPC agit sur plusieurs voies de signalisations et différentes réponses physiologiques des fonctions musculaire, endothéliale et oxydative qui expliquent, à différents degrés, les améliorations observées de la performance aérobie. À première vue donc, il serait logique de penser que l'IPC pourrait conférer des bénéfices lors d'un exercice réalisé en altitude.

IPC et altitude

Les études sur l'IPC et l'altitude sont encore peu nombreuses, concernent les altitudes sévères pour la plupart, et comportent des différences méthodologiques pouvant expliquer l'absence de résultats dans certains cas. Par exemple, certaines études ont utilisé des pressions inférieures au seuil recommandé (55 mmHg au-dessus de la TAS) par Sharma et collègues [224] lors des cycles de compression. C'est le cas notamment de ces deux études qui ont examiné les effets de l'IPC en altitude sévère (FiO_2 0,13-0,14; ~3600 à 3800 m) en comparant un protocole d'IPC aux jambes avec une pression de 20 mmHg au-dessus de la TAS et une condition contrôle [226, 227]. Ils ont montré que l'IPC effectué 45 minutes avant un test progressif maximal [226], et 90 minutes avant un CLM d'environ 5 km [227], n'améliorait pas la performance, malgré une atténuation de l'augmentation de TAS pulmonaire [227]. Par la suite, Foster et son équipe ont appliqué un protocole d'IPC chronique sur 5 jours (4 cycles de compression à 200 mmHg) et ont de nouveau observé une atténuation de la TAS pulmonaire, mais également une amélioration de la SaO_2 lors d'une course à pieds de 12,8 km exécutée en altitude sévère (3560 à 4342 m) [401] ce qui pourrait s'avérer déterminant en hypoxie aiguë où la SaO_2 explique en majeure partie la variance de la $VO_2\text{max}$ [366, 371]. D'ailleurs, les effets sur la vascularisation pulmonaire pourraient s'expliquer par la libération des molécules vasoactives de l'IPC (NO, bradykinine, adénosine) ainsi que par la modulation d'HIF-1 α qui est déterminant dans les réponses physiologiques en altitude [14, 227, 402]. En effet, les effets de l'activation de HIF-1 α sur la transcription de gènes affectant la production d'érythropoïétine, la vasodilatation et l'angiogenèse pourraient contribuer à l'amélioration de la capacité physique [136, 138, 403].

Pour ce qui est des altitudes plus souvent fréquentées par les athlètes d'endurance, Wiggins et son équipe ont récemment appliqué quatre cycles de compression à 220 mmHg aux membres inférieurs, mais n'ont pas observé d'amélioration de la performance chronométrique lors d'un CLM de 5 km en altitude modérée (FiO_2 0,16; ~2500 m). Ils ont cependant observé une augmentation de l'extraction d' O_2 , une réponse physiologique pouvant être limitée en altitude [359], lors d'un test à charge constante d'une intensité modérée [199]. Enfin, l'application de l'IPC avant deux CLM de 5 km intercalés d'un repos de 1 heure limitait la détérioration de la performance lors du second CLM et augmentait le volume sanguin local comparativement au placebo [189]. Ainsi, l'IPC pourrait moduler l'apport et l'extraction d' O_2 pendant l'effort maximal en altitude, mais ces effets sont encore méconnus et ceux sur la performance restent à confirmer.

Objectif et hypothèse de recherche du projet 1

L'objectif du premier projet de recherche (voir **Chapitre 5**) était d'examiner les effets de l'IPC, comparativement à une manœuvre placebo, sur la performance et les paramètres physiologiques périphériques et centraux lors de CLM effectués à 1200 m et 2400 m d'altitude. L'hypothèse de recherche était que l'IPC améliorerait l'apport en O_2 aux tissus périphériques et, par le fait même, les paramètres périphériques de la consommation d' O_2 et la tolérance à l'effort. Cette réponse physiologique optimisée améliorerait alors la performance, particulièrement en altitude modérée où l'hypoxémie artérielle est accentuée.



Figure 2-12 : Installation des équipements du projet 1 dans la chambre hypoxique du PEPS de l'Université Laval
(source personnelle)

2.4 Récupération

La capacité de récupération fait partie intégrante de la performance dans les sports incluant des efforts de haute intensité où la fatigue neuromusculaire se développe rapidement. Par exemple, en cyclisme sur piste [404] et en kayak de vitesse [405], les épreuves clés comme les demi-finales et les finales peuvent se dérouler à quelques minutes d'intervalle. La performance lors de l'épreuve subséquente dépend alors véritablement de la capacité à récupérer de l'effort précédent et sera dépendante des caractéristiques de l'exercice réalisé au préalable ainsi que de la période de temps disponible entre les efforts. Le terme récupération « à court terme », ou « d'entraînement », est souvent utilisé dans ces conditions [406]. Plusieurs techniques de récupération ont été examinées en ce sens incluant la récupération active, le massage, l'électrostimulation neuromusculaire, les vêtements de compression, les bains contrastes ou les étirements [407]. Le principal mécanisme suggéré dans la littérature pour accélérer le rétablissement de l'état d'équilibre de l'organisme et la performance est le maintien, ou l'amélioration du flux sanguin vers les muscles squelettiques locomoteurs [408, 409]. Au cours de cette thèse, nous nous sommes principalement intéressés à la comparaison de l'IPC à deux autres modalités fréquemment utilisées par les athlètes d'endurance pour améliorer la récupération via ses effets entre autre sur le flux sanguin, soit la RA et l'ESM.

L'étude de Borne et ses collaborateurs [408] démontre clairement, au moyen de quatre modalités de récupération distinctes effectuées entre deux efforts épuisants, la relation positive significative entre l'augmentation du débit artériel au cours de la période de repos et l'amélioration de la performance lors de l'effort maximal subséquent [408]. L'optimisation du flux sanguin favorise un apport en O₂ et en nutriments adéquat pour une resynthèse plus rapide de la PCr et du glycogène [231, 410]. D'ailleurs, il a été démontré qu'un meilleur flux sanguin en période de récupération favorise une réplétion de ce dernier en permettant une optimisation de la libération et de la captation de glucose des muscles squelettiques [411]. Cet élément apparaît également crucial pour une élimination, ou un recyclage plus efficace des sous-produits métaboliques incluant les ions H⁺, le Pi, le magnésium et l'ammoniac [408, 412].

La combinaison des différents processus métaboliques et les modifications ioniques multiples qui en découlent complexifient l'identification d'un facteur particulier ainsi que l'exploration des mécanismes qui agissent simultanément et non pas individuellement. De façon générale, l'accumulation de sous-produits peut altérer la performance de plusieurs façons notamment en affectant différentes étapes de la contraction musculaire incluant la formation de ponts actine-myosine, la conductance membranaire et la sensibilité aux Ca²⁺ de même que leur libération et leur captation par le réticulum sarcoplasmique. De plus, les concentrations des métabolites associés à la fatigue périphérique réguleraient l'intensité d'effort en diminuant la commande

centrale via l'inhibition des groupes afférents III et IV qui renseignent le SNC sur les perturbations métaboliques périphériques [166, 404, 413, 414].

Ainsi, l'augmentation du flux sanguin permet d'accélérer la récupération en favorisant l'apport en nutriments et en O₂, la resynthèse de PCr et l'élimination des produits métaboliques pour optimiser la performance lors d'un effort subséquent. Afin de maintenir un débit sanguin relativement élevé après un effort et, ainsi, accélérer les processus physiologiques de récupération, on préconise généralement d'effectuer une récupération active.

Récupération active

La RA consiste généralement à effectuer un effort sous-maximal à des intensités légères à modérées (ex. : 40 à 60%VO₂max) dans un délai de 1 heure suivant l'effort, et ce pour une période inférieure à 30 minutes avec une préférence marquée pour des périodes de 5 à 20 minutes. Cette modalité de récupération est davantage utilisée lorsque le temps alloué entre les efforts est supérieur à 2 minutes, mais n'entraîne pas de bénéfice significatif lors de repos prolongés entre les efforts (> 4 heures) [415, 416]. Cette stratégie de récupération est intégrée dans la routine de plusieurs athlètes et est régulièrement utilisée à titre comparatif pour évaluer les bienfaits de méthodes alternatives de récupération.

Le principal mécanisme évoqué pour son utilisation est l'augmentation du flux sanguin via l'effet de pompe musculaire créé par l'exercice de faible intensité. Plus précisément les contractions rythmées du muscle squelettique, particulièrement la fréquence de ces dernières, vont favoriser l'augmentation du flux sanguin en haussant le retour veineux lors du relâchement des contractions musculaires [417, 418]. À ce titre, Green et son équipe ont démontré une augmentation locale et systémique du flux sanguin, une réponse s'expliquant en partie par la libération de NO, lors d'un effort sur ergomètre effectué à des puissances allant de 40 à 160 W [418]. En fait, la métabolisation des muscles actifs et l'augmentation concomitante du flux sanguin vont permettre d'optimiser l'élimination du Pi [419] ainsi que le transport, la diffusion et la captation du lactate par les fibres musculaires oxydatives dont la vitesse d'oxydation est dépendante de la demande énergétique des muscles [420].

Les sections précédentes nous ont permis de bien saisir l'importance de l'apport en O₂ ainsi que les effets de l'hydrolyse de l'ATP et de l'utilisation de ces filières énergétiques à un grand débit sur l'accumulation de sous-produits métaboliques (ex. : lactate, H⁺, Pi) qui vont perturber les fonctions enzymatiques et musculaires et sont associés à l'apparition de la fatigue neuromusculaire [408, 412]. Parmi les sous-produits concernés, il a entre autres été suggéré que l'accélération de la production d'ATP pendant l'effort entraînerait une diminution du rapport ATP/ADP, un indicateur du niveau d'énergie cellulaire, ce qui affecterait la glycolyse [421] et accélérerait la glycolyse anaérobie engendrant une augmentation de la lactatémie et une accumulation d'H⁺

[422]. À ce titre, l'accumulation de H^+ avec l'exercice affecte les enzymes glycolytiques impliquées dans la resynthèse d'ATP comme la phosphofructokinase [271] alors que celle du P_i , qui provient de la dissociation de la PCr et l'hydrolyse de l'ATP, perturbe la production de force en altérant les ponts d'unions entre l'actine et la myosine et en diminuant la sensibilité des myofibrilles au Ca^{2+} [413]. Cet effet sur la force tétanique et la sensibilité au Ca^{2+} serait d'autant plus important lorsque l'acidose est combiné à l'accumulation de P_i [423]. Enfin, nous avons vu que les ROS et NO, des composés hautement réactifs s'accumulent lors de stress oxydatif, peuvent également avoir des effets favorables ou délétères sur la fonction contractile et oxydative selon leurs concentrations [102, 104-106, 413].

Plusieurs études se sont intéressées à la concentration de lactate et sa modulation en période de récupération [414, 420, 424]. Toutefois, la concentration de lactate résulte de l'équilibre entre la production et la consommation à un instant donné et n'est pas nécessairement un marqueur de la fatigue, mais plutôt un indicateur de l'utilisation des processus métaboliques. En ce sens, les investigations démontrant une baisse de la lactatémie sans évaluation de la performance subséquente doivent être considérées avec précaution. Effectivement, il est maintenant bien établi que l'analyse de la cinétique et de la concentration de ce marqueur sanguin est insuffisante étant donné son association limitée avec le lactate musculaire [425], d'autant que sa diminution ne s'accompagne pas nécessairement d'une optimisation de la performance [414, 426]. Toutefois, comparativement à une récupération passive, une RA de 10 minutes entre deux sprints de natation de 200 verges s'est avérée préférable pour diminuer la concentration de lactate sanguin et améliorer la performance subséquente [416]. Une observation similaire a été faite pour une RA de 30 minutes entre deux efforts aérobies maximaux exécutés par des cyclistes [427]. Dans le même ordre d'idées, le massage combiné à une RA de 20 minutes a conduit à une moins grande détérioration de la performance entre deux CLM de 5 km chez des cyclistes que la RA seule, le massage, ou la récupération passive [428].

Les méthodes de récupération passives pourraient permettre une meilleure captation de l' O_2 et du glucose et ainsi favoriser la resynthèse des composés énergétiques de par les demandes oxydatives amoindries. En ce sens, il a été démontré que la RA, comparativement à la récupération passive, ralentit la réplétion des réserves de glycogène [414, 428, 429]. Ainsi, malgré ses effets bénéfiques sur l'apport artériel aux muscles actifs et le retour veineux favorisant l'élimination des sous-produits métaboliques, la RA pourrait présenter une limitation sur la resynthèse des composés énergétiques. Cet élément s'ajoute aux restrictions observées dans certains contextes de compétition où la RA n'est pas toujours possible, notamment en raison d'espaces et d'équipements limités pour les athlètes. Cet enjeu donna lieu à plusieurs recherches explorant l'efficacité de méthodes de récupération passive pouvant avoir les mêmes bienfaits que la RA sur le flux sanguin.

Électrostimulation neuromusculaire

L'ESM consiste à appliquer des électrodes cutanées sur les ventres musculaires afin de stimuler les terminaisons nerveuses intramusculaires à l'aide d'un courant électrique. Initialement utilisée dans le domaine clinique comme traitement thérapeutique [430, 431], cette technique a ensuite intéressé le domaine sportif vu ses effets rapportés sur le retour veineux [430-432]. Toutefois, une revue de littérature publiée en 2014 soulevait l'hétérogénéité des protocoles de stimulation employés en récupération sportive qui rendrait les conclusions quant à l'efficacité de la technique difficiles [433]. Depuis ce jour, plusieurs études ont utilisé efficacement cette technique et il a été suggéré de privilégier les impulsions électriques rectangulaires, une forme d'onde induisant un courant immédiat et permettant d'induire des contractions musculaires avec des intensités moindres, ainsi que des durées de 200 et 400 μ s et des fréquences de stimulation entre 50 et 120 Hz [434]. Si la plupart de ces particularités sont déterminées par le fabricant, qui doit être choisi en conséquence, certaines caractéristiques peuvent être modulées par l'athlète. La figure suivante présente le VeinoplusSport qui a été utilisé au projet 2 de cette thèse.



Figure 2-13: Positionnement des électrodes cutanées de l'appareil VeinoplusSport sur les mollets d'un participant

(source personnelle)

La majorité des études en sport ont effectué l'ESM pendant une période de 20 à 25 minutes immédiatement, ou quelques heures, après l'effort. Il est généralement recommandé d'appliquer les électrodes bilatéralement et celles-ci devraient être assez grosses pour recouvrir une bonne partie du muscle sur lesquels elles sont appliquées [408, 433, 435]. De plus, il a été suggéré de préférentiellement positionner les électrodes sur la masse musculaire sollicitée lors de l'exercice pour s'assurer d'induire des effets locaux [424, 426], ou encore sur les mollets qui sont aussi surnommés le cœur veineux périphérique [432] et dont l'emplacement est présenté sur la figure 2-13. Cet emplacement serait particulièrement intéressant pour augmenter le retour veineux via l'effet de pompe musculaire en augmentant le gradient de pression artérioveineux [408, 432, 436]. En effet, l'ESM permet une augmentation du flux sanguin local et systémique avec une hyperhémie similaire

aux contractions volontaires, malgré une sollicitation énergétique moindre [437] où le recrutement désordonné et aléatoire provoqué par les stimulations des terminaisons nerveuses permet de solliciter à la fois les fibres lentes et rapides [438, 439].

Enfin, l'un des principaux aspects de l'ESM concerne l'intensité des impulsions électriques, mesurée en milliampère (mA), qui doit être suffisamment importante pour stimuler les terminaisons nerveuses cutanées au-delà du seuil moteur afin d'améliorer le flux sanguin et provoquer une contraction musculaire visible par l'expérimentateur, mais sans dépasser le seuil d'inconfort (douleur) de l'individu [434, 440]. Ces deux critères présentent des variations inter- et intra-individuelles importantes où une même intensité n'induit pas nécessairement des contractions identiques [434]. Néanmoins, la visibilité de la contraction demeure essentielle puisque les deux principaux mécanismes cités pour expliquer les effets de cette technique sur le flux sanguin sont l'effet de pompe musculaire facilitant le retour veineux ainsi que la libération de vasodilatateurs, dont notamment NO par le muscle vasculaire lisse [408, 433].

Borne et ses collègues ont comparé les changements induits sur le flux sanguin après l'application de l'ESM, la récupération passive, un placebo et la restriction sanguine en période de récupération (30 minutes). Ils ont démontré que ces conditions induisaient des modifications semblables de la lactatémie, mais que l'ESM appliqué aux mollets était la méthode permettant la plus grande augmentation du flux sanguin et de la performance lors d'un test de Wingate de 30 secondes. D'ailleurs, les changements de la P_{max} ($r = 0,72$) et de la P_{moy} ($r = 0,68$) de ce test étaient corrélés avec ceux du flux sanguin [408]. Ces constats sur l'équivalence de l'ESM et la RA sur l'élimination et le recyclage des sous-produits métaboliques, incluant le lactate, les ions HCO^3- et le pH, avec des gains supplémentaires sur la performance après l'ESM ont aussi été observés lors de l'exécution de deux CLM de 1000 m en kayak [405] et de deux tests Yo-Yo intermittent [435] intercalés d'un repos de 70 minutes et de 15 minutes, respectivement. Ainsi, cette technique passive peut mimer les mécanismes de la RA sur le flux sanguin, mais sans induire de sollicitation supplémentaire de la consommation d' O_2 , et donc, de la dépense énergétique [408, 430]. Toutefois, l'ESM ne convient pas à tous les contextes puisqu'elle impose à l'athlète de trouver un endroit pour pouvoir se mettre au sec et se dévêtir pour coller les électrodes de stimulation directement sur la peau ce qui complique son utilisation. L'intérêt d'examiner d'autres alternatives pour proposer un éventail d'options aux athlètes est toujours d'actualité étant donné les contraintes logistiques des événements sportifs.

IPC et récupération

Les effets de l'IPC présentés au chapitre 1 sur la vasodilatation et l'apport en O₂ [8, 12], l'amélioration du flux sanguin capillaire [185] et l'accélération de la resynthèse d'ATP et de PCr après une ischémie prolongée [201] pourraient s'avérer particulièrement intéressants en contexte de récupération. L'application de l'IPC, comparativement à un placebo, améliore la performance chronométrique de sprints répétés de 50 m en natation lorsque ceux-ci sont effectués 2 et 8 heures après la manœuvre [29]. Dans une autre étude, l'IPC a permis de maintenir la performance lors de deux CLM de 5 km séparés d'une heure de repos et effectués en altitude [189]. Les améliorations lors des tests subséquents pourraient découler des effets directs de l'IPC sur la performance, mais pourraient également être attribuées à un effet de cette technique sur la récupération des fonctions physiologiques. Or, les études à ce propos sont quasi inexistantes et les résultats controversés.

Beaven et ses collègues ont effectué une séance d'exercice suivie d'un protocole d'IPC réduit (2 cycles de 3 minutes à 220 mmHg), ou d'une condition placebo, puis d'une série de tests effectués immédiatement et 24 heures après l'effort initial [223]. Ils ont observé des améliorations immédiates de la hauteur de saut lors de squat sauté et de saut en contre-mouvement ainsi que des améliorations tardives des performances de saut et de sprints de 10 et 40 m [223]. Dans une autre étude, un autre protocole d'IPC réduit (3 cycles de 5 minutes d'occlusions à 220 mmHg avec 2 minutes de reperfusion) ne permettait pas d'amélioration, comparativement à la condition contrôle, de la performance aux sauts verticaux et lors d'un test d'agilité effectués après la simulation d'un match de rugby [441]. Il est important de souligner que ces deux études ont modifié le protocole classique d'IPC en réduisant le nombre et la durée des cycles en période d'ischémie et de reperfusion et n'ont pas inclus de mesures d'oxygénation ou d'apport sanguin. De plus, à notre connaissance, les effets potentiels de l'IPC sur la récupération après des efforts en endurance, qui pourraient bénéficier davantage de cette technique, n'ont pas encore été étudiés.

Objectifs et hypothèses de recherche du projet 2

L'objectif du second projet de recherche de cette thèse (voir **Chapitre 6**) était d'examiner les effets de l'IPC exécuté entre deux efforts intenses sur la performance subséquente et les paramètres physiologiques et de les comparer aux effets induits par l'électrostimulation neuromusculaire et la récupération active. Nous avons émis l'hypothèse que l'IPC améliorerait davantage la récupération entre deux efforts intenses en modulant l'apport en O_2 , l'élimination des sous-produits métaboliques et l'extraction d' O_2 lors de l'effort subséquent.



Figure 2-14: Installation du participant lors du projet #2 pendant les CLM de 5 km
(source personnelle)

2.5 Méthodes d'entraînement de la performance aérobie

Si la performance en endurance est en partie déterminée par le potentiel génétique de l'athlète, l'entraînement physique a également une influence marquée sur les adaptations physiologiques aérobies. De tout temps, les athlètes se sont entraînés pour améliorer leurs performances en compétition et l'exploration de différentes modalités d'entraînement a envahi l'agenda de centaines de chercheurs au cours des derniers siècles. L'entraînement continu, qui s'effectue à des intensités inférieures au premier seuil ventilatoire, constitue la base de l'entraînement des athlètes d'endurance en occupant environ 75% de leur volume d'entraînement [442]. Ce type d'entraînement a été associé à des adaptations de toutes les fonctions physiologiques à de très nombreuses reprises au fil du temps [308, 309, 443, 444]. Ceci dit, plusieurs études réalisées chez des athlètes entraînés ont également démontré que l'augmentation du volume d'entraînement effectué à des intensités faibles et modérées n'est pas suffisante pour améliorer la capacité aérobie ou la performance [445, 446]. Dans une étude rétrospective phare sur le sujet, on a rapporté que l'amélioration des performances chez des nageurs élités était corrélée avec l'intensité d'entraînement moyenne et non la durée ou la fréquence des entraînements [447]. Depuis ce temps, l'efficacité des entraînements par intervalles a été démontrée et il a été suggéré que cette modalité d'entraînement serait la plus efficace pour améliorer les fonctions cardiorespiratoires et métaboliques de même que la performance des individus entraînés [446, 448, 449].

L'entraînement par intervalles

Le HIIT implique la répétition de séquences d'efforts à des intensités supérieures au premier seuil ventilatoire. Ces efforts sont entrecoupés de périodes de repos, passif ou actif, permettant à l'athlète de s'entraîner pendant une durée prolongée à une intensité qu'il ne peut pas maintenir durant un entraînement continu. C'est cet élément clé qui est au centre de l'optimisation de la stimulation des processus physiologiques, malgré le volume d'entraînement moindre de ce type de séances dans la programmation annuelle [446, 449]. L'approche polarisée, qui préconise de réaliser à peu près 15% du volume d'entraînement à des intensités très élevées, soit au-dessus du deuxième seuil ventilatoire, et moins de 10% à une intensité se situant entre les deux seuils, est en effet largement répandue chez les athlètes d'endurance [442, 446]. L'intensité et la durée des efforts et des périodes de repos (entre les fractions d'efforts et les séries) sont les principales variables à moduler et l'on distingue trois types de HIIT : l'intermittent court (IC) et long (IL) et les SIT. La modalité d'entraînement et le nombre de répétitions et de séries s'ajoutent aux variables pouvant être modifiées et influençant les réponses physiologiques engendrées [449]. Les prochaines sections relateront les principales adaptations à l'IC et l'IL chez des athlètes entraînés avant d'aborder en détail les SIT, un

entraînement qui pourrait permettre d'engendrer des gains de performance dans un délai relativement court [449-451].

L'intervalle court et l'intervalle long

L'IC et l'IL impliquent de garder une intensité élevée qui sera modulée en fonction de la distance ou du temps alloué aux fractions d'effort (IC : ~15-60 secondes; IL : ~60-300 secondes). Pour ce type de travail intermittent, le temps passé à $VO_2\text{max}$ ($T@VO_2\text{max}$) ou proche de cette valeur est considéré comme l'un des stimuli les plus importants pour améliorer la $VO_2\text{max}$ et la performance aérobie [443, 448, 452]. Maintenir une intensité égale ou supérieure à $90\%VO_2\text{max}$ pour une durée d'au moins 10 minutes augmente le stress sur les systèmes de transport et d'utilisation d' O_2 et optimise les adaptations cardiovasculaires et périphériques [443, 448, 449, 452]. De façon générale, le $T@VO_2\text{max}$ est maximisé via l'augmentation de l'intensité et de la durée des fractions d'effort et par le choix d'une récupération active [449, 453].

L'ajout de 6 à 8 séances réalisées à des intensités variant entre 80 à 100% de la PAM augmente le temps avant épuisement lors d'un exercice effectué à $150\%P_{\text{max}}$ ainsi que la P_{max} et la performance lors d'un CLM de 40 km sur vélo chez des athlètes entraînés [451, 454-456]. Similairement, la $VO_2\text{max}$, la performance lors d'un CLM de 40 km, la P_{max} et la puissance au deuxième seuil ventilatoire sont améliorées après 3 à 4 semaines d'entraînement incluant des séances réalisées à $VO_2\text{max}$ [457, 458], ou après l'ajout d'IL (6-8 x 5 minutes à intensité maximale libre) [459, 460]. La pratique de 3 à 5 séances d'IC (20 secondes d'effort à $170\%VO_2\text{max}$ / 10 secondes de repos; 15 secondes d'effort à $130\%VO_2\text{max}$ / 15 secondes de repos) pendant 6 à 7 semaines permet également d'améliorer la $VO_2\text{max}$ et la capacité anaérobie [461, 462]. Des bénéfices du HIIT ont même été rapportés après des périodes très courtes. Par exemple, l'ajout de seulement 4 séances d'entraînement avec des fractions d'effort de 1 minute à l'intensité associée à $VO_2\text{max}$ permet d'améliorer la P_{max} et la consommation d' O_2 aux deux seuils ventilatoires chez des cyclistes entraînés [463].

Les améliorations de la $VO_2\text{max}$ et de la performance en endurance après un entraînement IC (60 secondes à $90-110\%P_{\text{max}}$) et IL (4x4 minutes à $90-95\%FC$ maximale) s'accompagnent très souvent d'une augmentation du DC et du VES, sans changement de la FC maximale et de la $D(a-v)O_2$ [464]. Par ailleurs, l'Hb et le volume sanguin ne semblent pas bénéficier de ce type d'entraînement [465]. Contrairement aux adaptations centrales, les adaptations périphériques obtenues après le HIIT font davantage consensus avec plusieurs études rapportant une meilleure utilisation des acides gras libres, une diminution de la concentration de lactate à l'effort ainsi qu'une augmentation des concentrations de glycogène musculaire après des séances d'IC et d'IL [448, 460, 466]. Le HIIT permet également d'augmenter l'activité des enzymes mitochondriales, comme la citrate synthase [467] et la cytochrome c oxidase [460], et améliore la capacité tampon des muscles [454, 468].

En somme, l'optimisation du $T@VO_2\text{max}$ lors d'entraînements de types IC et IL est un facteur clé dans l'amélioration de la performance des athlètes d'endurance via la mise en place d'adaptations centrales et périphériques.

Sprint par intervalles

L'éventail des séances de HIIT inclut également le SIT que l'on caractérise par la répétition de fractions d'effort à des intensités maximales pour des périodes de 10 à 30 secondes. Ces efforts sont entrecoupés de repos dont la durée est largement supérieure (≥ 5 fois la durée de l'effort). Lors du SIT, la fatigue musculaire se développe rapidement dû à l'intensité maximale des efforts, et les athlètes en répètent jusqu'à une douzaine par séance pour une durée totale relativement faible comparativement à l'IC et l'IL [210]. Dans les macro-cycles d'intensité, les athlètes d'endurance combinent le SIT à leur d'entraînement aérobie en ajoutant 2 à 3 séances par semaine et la recherche a démontré que les adaptations peuvent se manifester après aussi peu que 2 semaines [469].

SIT et performance

En fait, l'avantage indéniable du SIT par rapport aux autres modalités intermittentes et continues réside dans son volume d'entraînement largement inférieur ($\sim 5x$) [470]. Cependant, les études portant sur le SIT sont moins nombreuses chez les athlètes d'endurance qui sont plus craintifs à l'idée d'encaisser une charge neuromusculaire plus élevée lors de ce type d'entraînement. Le tableau 2-1 résume les études sur le SIT qui ont été réalisées auprès de populations actives, et l'éventail des performances examinées au cours de ces dernières.

Tableau 2-1 : Effets de l'entraînement SIT sur la performance

Études	Sujets	Séances d'entraînement					Résultats
		#S Fréquence	#R	Période d'effort		Période de repos	
				D (sec)	I	D (min)	
Burgomaster et al., 2005 [471]	2 F, 6 H 45 ml/kg/min	2 sem 3x/sem	4-7	30	SM	4	↔ VO ₂ max ↑ 100% TTE
Bayati et al., 2011 [472]	8 H 45 ml/kg/min	4 sem 3x/sem	3-5	30	SM	4	↑ 9,6% VO ₂ max ↑ 48,4% TTE ↑ 17,1% P _{moy} WIN ↑ 10,3% P _{max} WIN
Macpherson et al., 2011 [473]	10 F&H 47 ml/kg/min	6 sem 3x/sem	4-6	30	SM	4	↑ 4,6% P _{chrono} CLM 2 km ↑ 11,5% VO ₂ max
Hazell et al., 2010 [450]	13 F, 35 H 47 ml/kg/min	2 sem 3x/sem	4-6	G1: 30 G2,3: 10	SM	G1,2: 4 G3: 2	G1, 2, 3: ↑5/4/3% P _{chrono} CLM 5km G1, 2 : ↑ 9/9% VO ₂ max G1, 2 : ↑12/7% P _{moy} WIN G1, 2 : ↑ 10/9/4% P _{max} WIN
Burgomaster et al., 2006 [474]	8 H 49 ml/kg/min	2 sem 3x/sem	4-7	30	SM	4	↑ 9,6% P _{chrono} CLM 250 kJ ↑ 8,7% P _{moy} WIN ↑ 5,4% P _{max} WIN
MacDougall et al., 1998 [475]	20 H 51 ml/kg/min	7 sem 3x/sem	4-10	30	SM	4	↑ 6,9% VO ₂ max ↑ P _{max} WIN2, WIN3, WIN4
Esfarjani & Laursen, 2006 [476]	6 H 52 ml/kg/min	10 sem 2x/sem	7-12	30	130%VAM	4,5	↑ 3,4% P _{chrono} CLM 3 km ↑ 6,2%VO ₂ max
Gibala et al., 2006 [477]	8 H 53 ml/kg/min	2 sem 3x/sem	4-6	30	SM	4	↑ 10,1% P _{chrono} CLM 750 kJ ↑ 4,1% P _{chrono} CLM 50 kJ
Paquette et al., 2016 [478]	9 H 56 ml/kg/min	6 sem 3x/sem		30-60	115% PAM	1-2	↑ 3,3% VO ₂ max ↑ 4,9% P _{max} WIN
Creer et al., 2004 [479]	10 H 56 ml/kg/min	4 sem 2x/sem	4-10	30	SM	4	↑ 5,0% VO ₂ max ↑ 6,0% P _{moy} WIN ↑ 6,0% P _{max} WIN

laia et al., 2008 [480]	8 H 56 ml/kg/min	4 sem 3-4x /sem	8-12	30	SM	3	↑ 19% test Yo-Yo ↑ 27% TTE ₁ à 130% VO ₂ max ↑ 19% TTE ₂ à 130% VO ₂ max ↑ 7% P _{max} WIN
Hebisz et al., 2016 [481]	4 F, 9 H 58 ml/kg/min	8 sem 2x/sem	2-5	30	SM	1,5	↑ 15% VO ₂ max
Stepito et al., 1999 [451]	4 H 60 ml/kg/min	2 sem 3x/sem	12	30	175%PAM	4,5	↑ 2,4% P _{chrono} CLM 40 km
Koral et al., 2018 [482]	4 F, 12 H 62 ml/kg/min	2 sem 3x/sem	4-7	30	SM	4	↑ 6% P _{chrono} CLM 3 km ↑ 2,3% VAM ↑ 42%TTE à 90% VAM
Laursen et al., 2002 [457]	10 H 63 ml/kg/min	4 sem 2x/sem	12	30	175%PAM	4,5	↑ 5% P _{chrono} CLM 40 km ↑ 3% VO ₂ max
Laursen et al., 2005 [458]	10 H 64 ml/kg/min	4 sem 2x/sem	12	30	175%PAM	4,5	↑ 5% P _{chrono} CLM 40 km ↔ VO ₂ max

Abréviation : ↔, aucun changement; ↑, augmentation; CLM, contre-la-montre; D, durée; F, femmes; H, hommes; I, intensité; PAM, puissance aérobie maximale; P_{chrono}, performance chronométrique; P_{max}, puissance maximale; P_{moy}, puissance moyenne; #R, nombre de répétitions; sem, semaine; #S, nombre de semaines; SM, supramaximale; TTE, temps total jusqu'à épuisement; WIN, test wingate; VAM, vitesse aérobie maximale; VO₂max, consommation maximale d'oxygène

SIT et adaptations physiologiques

Les études sur les adaptations centrales induites par le SIT sont limitées, équivoques et ont été effectuées sur des populations variées [449, 473, 481, 483, 484]. Parmi les arguments en faveur du SIT pour l'induction d'adaptations centrales, il a été suggéré que l'intensité des fractions d'efforts et le maintien de valeurs cardiaques élevées en période de récupération pourraient créer un stress de cisaillement important sur les artères et favoriser une surcharge du myocarde pour stimuler les adaptations cardiaques [449, 452, 483]. Cet élément est cependant controversé puisque, une combinaison de HIIT pendant 8 semaines, incluant des séances de SIT, augmente le VES estimé d'athlètes de vélo de montagne [481], mais l'exécution de cette modalité d'entraînement sur une période de 6 semaines n'induit pas d'amélioration du DC maximal et du VES chez des sujets actifs [473]. De plus, on ignore si la modulation de la FC est due aux effets centraux, ou périphériques [210]. Enfin, rappelons que comparativement à d'autres séances d'entraînement permettant une sollicitation prolongée des paramètres cardiaques, celle engendrée par le SIT pourrait être trop brève [449, 485].

En fait, l'intensité d'effort, plutôt que le $T@VO_2\text{max}$, serait l'élément clé de cette modalité d'entraînement pour la mise en place d'adaptations [443, 450]. D'ailleurs, la comparaison de groupes effectuant six séances de SIT avec des efforts « all-out » de différentes durées (10 à 30 secondes) a démontré que l'ensemble des groupes expérimentaient une amélioration au CLM de 5 km suggérant que la P_{max} générée lors des premières secondes d'effort, plutôt que la charge totale effectuée, est particulièrement importante [450]. Cette intensité supra-maximale est associée à un recrutement musculaire massif incluant les fibres de type II, qui pourrait en partie expliquer les adaptations découlant de ce type d'entraînement. En ce sens, l'exécution de deux séances de SIT par semaine pendant un mois augmente la capacité de cyclistes à engager leur masse musculaire pendant l'effort [479]. Toutefois, le potentiel de cette modalité d'entraînement d'induire des adaptations spécifiques selon le type de fibres n'est pas concluant [444, 486, 487] avec, par exemple, une étude démontrant des améliorations similaires de la chaîne de transport d'électrons dans les fibres I et II après des séances de SIT et un entraînement continu [444]. L'intensité et la répétition des efforts lors du SIT pourraient également permettre une accentuation de la sollicitation du métabolisme oxydatif, particulièrement en périphérie.

En effet, lors d'un sprint isolé de 30 secondes, environ 25% de l'énergie provient de la glycolyse aérobie alors qu'une portion beaucoup plus importante découle de la glycolyse anaérobie (65-70%). Toutefois, la répétition des efforts, la demande en O_2 élevée aux muscles actifs et les repos suffisamment courts permettront d'amplifier la contribution du métabolisme oxydatif [231, 269, 443]. À cet effet, la mise en place de repos de 20 minutes ne permet pas les mêmes adaptations du métabolisme aérobie [488]. De plus, l'intensité d'effort et la

durée de maintien de celle-ci sont les principaux facteurs influençant le degré de désoxygénation musculaire et le temps passé dans cette zone [485, 489, 490]. Plus précisément, une séance de SIT permet d'induire une désoxygénation musculaire semblable à celle induite lors de contractions volontaires maximales induisant une restriction de l'apport sanguin [490], et cette dernière est plus longue et prononcée que celle engendrée par deux autres types de HIIT effectués chez des kayakistes élités [485]. Or, il a été suggéré que tout comme l'optimisation du $T@VO_2max$, la considération des fluctuations dans la consommation d' O_2 ainsi que l'augmentation de la désoxygénation musculaire seraient nécessaires pour améliorer la capacité oxydative des muscles squelettiques [309, 485, 491].

Plus précisément, la diminution de la pression en O_2 du muscle, conjointement avec les perturbations métaboliques, permettrait d'activer différentes voies de signalisations complexes associées aux changements métaboliques et morphologiques. Ce stress cellulaire augmente proportionnellement avec l'intensité et serait entre autres associé à l'amélioration du profil des fibres musculaires, du métabolisme des substrats énergétiques et de la biogenèse mitochondriale [309, 491-495]. La figure 2-15 présente une représentation schématique des mécanismes des HIIT qui pourraient expliquer ces adaptations.

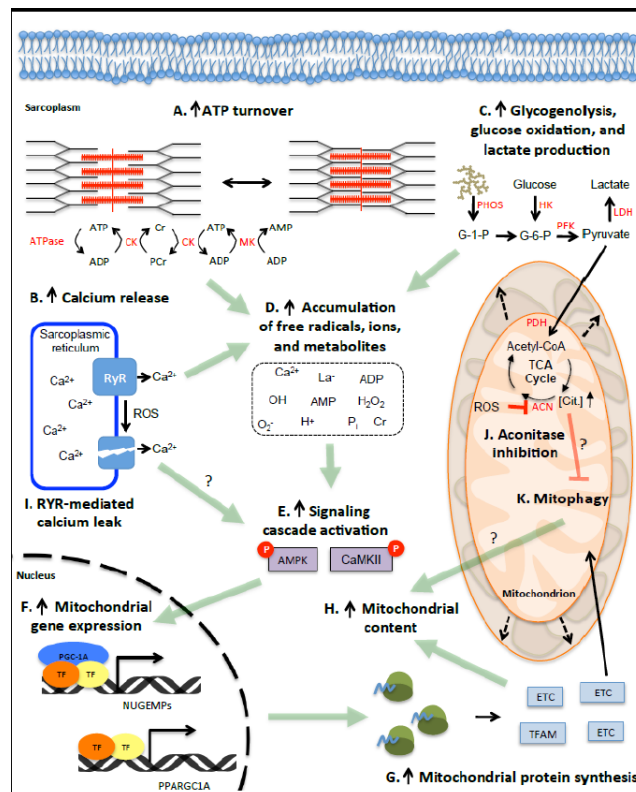


Figure 2-15: Représentation schématique des mécanismes responsables des adaptations après les HIIT

(Tirée de MacInnis & Gibala, 2016) [486]

Reproduit avec l'autorisation de John Wiley and Sons © The Journal of Physiology

Brièvement, la demande énergétique élevée, l'utilisation accentuée des filières énergétiques, la libération de Ca^{2+} , et l'accumulation de ROS, d'ions et de métabolites seraient tous des facteurs contribuant à l'augmentation de l'expression génique, de la signalisation des cascades ainsi que de la synthèse protéique et du contenu mitochondrial [486, 491]. Ceci étant dit, les études davantage mécanistiques sur les adaptations à l'entraînement ont principalement été réalisées chez des sujets actifs, ou peu entraînés, et rappelons que l'induction d'adaptations chez une population déjà bien entraînée, et régulièrement soumise à des stress métaboliques, est plus complexe [443, 496]. Il a entre autres été démontré qu'une séance de SIT, notamment en entraînant une réduction rapide des niveaux d'ATP et une accumulation de métabolites, permet d'activer diverses voies de signalisation associées à la biogenèse mitochondriale incluant la phosphorylation de la protéine kinase activé par l'adénosine monophosphate, de la « p38 mitogen activated protein kinase » (p38 MAPK) et l'augmentation de l'expression génique du « peroxisome proliferator-activated receptor gamma 1-alpha » (PGC-1 α) chez des sujets actifs et très entraînés [494, 497, 498]. On sait aussi que l'accumulation de métabolites avec l'intensité accentuée l'activité de la protéine kinase activé par l'adénosine monophosphate et l'expression de PGC-1 α , un régulateur majeur de la biogenèse mitochondriale [495]. L'activation répétée de ces voies de signalisation est associée à la biogenèse mitochondriale et la capacité d'oxyder le glucose et les acides gras après l'entraînement en endurance, tel que présenté dans la figure 2-16 [477, 491, 495].

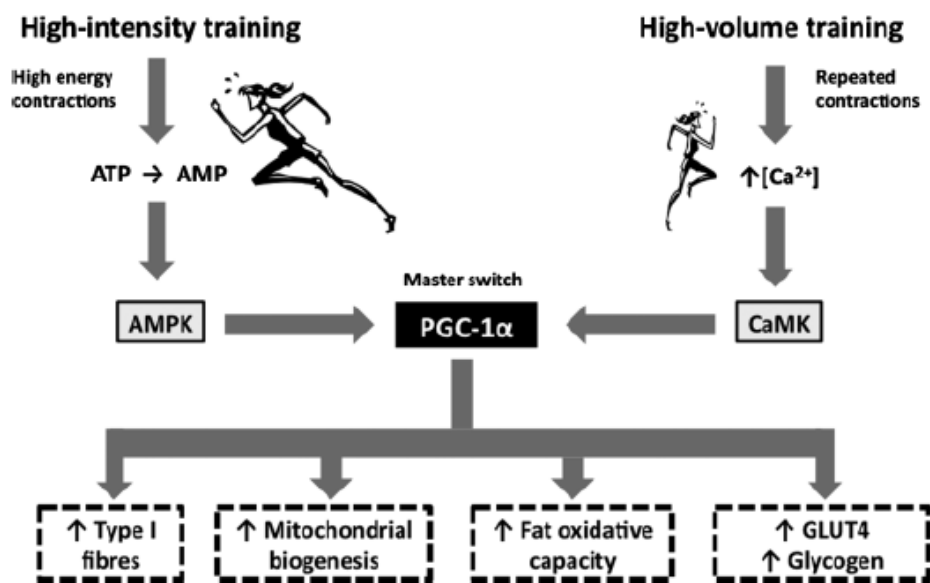


Figure 2-16: Représentation schématique des voies de signalisations et des adaptations pouvant découler des SIT

(Tirée de Laursen, 2010) [446]

Reproduit avec l'autorisation de John Wiley and Sons © John Wiley & Sons A/S

En ce sens, le SIT améliore le contenu, avec une amplitude de changement variable entre les études, et l'activité de plusieurs enzymes mitochondriales comme la citrate synthase, la cytochrome c oxydase, la pyruvate déshydrogénase, l'hexokinase et la phosphofructokinase [474, 477, 499]. D'ailleurs, l'augmentation de la citrate synthase et du contenu mitochondrial après le SIT est équivalente aux changements induits après un entraînement continu [444, 470, 477] et l'exécution de 12 séances de SIT, comparativement à un IL, augmente le contenu de la PGC-1 α ainsi que la respiration mitochondriale [500]. Dans le même ordre d'idées, six semaines de SIT augmentent la structure et la fonction périphérique vasculaire [501]. Enfin, cette modalité d'entraînement augmente l'expression de VEGF et de HIF-1 α ainsi que la densité capillaire [487, 492], et ce même chez des individus entraînés [494, 502]. Toutefois, ces voies de signalisations complexes sont largement méconnues d'autant que leur sollicitation varie en fonction des modalités d'effort (ex. : fréquence, intensité, durée) et le niveau d'entraînement [486, 491]. À titre d'exemple, les athlètes d'endurance ont des concentrations élevées d'inhibiteurs de l'activité d'HIF-1 α , comparativement aux sujets non entraînés, qui contribueraient aux adaptations du muscle squelettique [503], et une séance d'entraînement augmente temporairement l'expression de l'acide ribonucléique messager de VEGF qui est par la suite atténuée avec la répétition des séances [504].

Ceci étant dit, ces différents marqueurs renseignent sur la densité et le contenu mitochondrial du muscle squelettique qui sont responsables de la régulation du métabolisme des substrats énergétiques [486, 495] dont la régulation semble effectivement modifiée après l'exécution de séances de SIT. En ce sens, cette modalité d'entraînement diminue l'oxydation des glucides de façon parallèle à l'augmentation de celle des acides gras [326, 444, 487], augmente la concentration de glycogène musculaire [474] et diminue la glycolyse pendant les efforts sous-maximaux [474]. De plus, le SIT améliore la capacité tampon du muscle, notamment pour les ions H⁺ [454, 474]. Ces adaptations, combinées à la désoxygénation musculaire expérimentée pendant ce type de séances, pourraient expliquer l'observation d'une accélération des cinétiques de la désoxygénation musculaire, dont l'amplitude était également augmentée suggérant une augmentation de l'extraction d'O₂, et de la consommation d'O₂ avec une diminution de la composante lente pendant l'effort après des séances de SIT chez des sédentaires [505] et actifs [326]. En fait, il a été suggéré qu'une amélioration des cinétiques de la consommation d'O₂ reflèterait les adaptations physiologiques à l'entraînement permettant une amélioration du flux sanguin, de sa distribution et du contrôle métabolique [506].

En somme, le SIT permet la mise en place d'adaptations principalement périphériques, qui peuvent influencer les déterminants de la performance aérobie. Ce type d'entraînement améliore entre autres la VO₂max, la capacité oxydative du muscle et la capacité anaérobie. L'intensité développée lors du SIT, qui provoque un recrutement et une désoxygénation musculaires marqués, semble être un facteur clé dans l'optimisation des

adaptations de l'athlète. Certaines voies de signalisation, ou composés associés à ce type d'entraînement, sont également des cibles potentielles de l'IPC. Il est donc pertinent de se demander si l'ajout de l'IPC ayant des effets ergogéniques aigus sur la performance aérobie pourrait maximiser les stimuli d'entraînement et, ainsi, optimiser les adaptations physiologiques aérobies de l'athlète.

Combinaison de l'IPC et du SIT

La pertinence de combiner une manœuvre telle que l'IPC, qui peut potentialiser la fonction endothéliale et la P_{max} à chaque séance de SIT, dont le facteur clé de l'adaptation serait l'intensité d'exercice, paraît certainement pertinente à première vue. Un gain de performance, et donc de charge d'entraînement, même minime, à chaque séance pourrait en théorie se traduire par des adaptations chroniques accrues. En revanche, il existe très peu d'études ayant examiné les effets chroniques de l'IPC sur la performance, et les études ayant tenté de combiner cette manœuvre à l'entraînement sont quasi inexistantes.

La répétition d'un protocole d'IPC pendant 3 à 7 jours a permis d'améliorer la VO_{2max} , la PAM et la performance lors de tests Wingate répétés (4 x 30 secondes) [507] et lors de sprints répétés en natation (6 x 50 m) [258] chez des sujets actifs. Cependant, ce constat n'est pas universel puisque d'autres études effectuées chez des athlètes n'ont montré aucune amélioration. Par exemple, la performance lors de CLM de 4 et de 5 km chez des individus entraînés est restée inchangée après 3 à 9 jours d'IPC [232, 508]. Même constat au CLM de 600 m chez des patineurs de vitesse élités après 3 jours d'IPC [247]. Si l'absence d'effet peut paraître normale lorsque l'IPC est appliqué seul chez des athlètes ayant déjà optimisé plusieurs fonctions physiologiques, la combinaison de l'IPC à l'entraînement pourrait induire un stress additionnel bénéfique lors de cycles d'entraînement spécifique.

L'une des premières études à ce propos s'est intéressée à une méthode appelée le « *blood flow restriction* », une manœuvre qui s'applique pendant l'effort, plutôt que préalablement à celui-ci et qui tout comme l'IPC utilise des cycles de compression et de relâchement, mais sans restreindre complètement l'apport sanguin artériel. Ceci étant dit, ces études suscitent l'intérêt pour la combinaison de l'IPC et l'entraînement puisqu'elles ont rapporté qu'une restriction sanguine à 130 mmHg effectuée entre les fractions d'efforts lors d'un entraînement SIT permettait d'augmenter la VO_{2max} après 4 semaines, comparativement au SIT sans restriction sanguine post-effort [496, 509]. À notre connaissance, il n'existe qu'une seule étude ayant tenté d'explorer les effets de l'IPC sur les adaptations à l'entraînement en effectuant l'IPC avant les séances. Cette étude récente n'a pas démontré d'amélioration de la VO_{2max} ni de la performance au CLM de 1 km chez des coureurs de demi-fond après 8 semaines d'entraînement au cours desquelles l'IPC était appliqué de façon unilatérale à raison de 3 fois par semaine [510]. Toutefois, l'absence de résultats pourrait s'expliquer à la fois par le choix d'un protocole unilatéral (voir section 1.6) et par la programmation du mésocycle d'entraînement principalement constitué de séances de faible intensité. Ainsi, le potentiel de l'IPC pour optimiser les stimuli métaboliques et vasculaires à l'entraînement, et donc les adaptations des athlètes, particulièrement lors de séances de haute intensité, demeure inconnu.

Objectifs et hypothèses de recherche du projet 3

L'objectif principal du troisième et dernier projet de cette thèse (**chapitre 7**) était de caractériser les effets combinés de l'IPC et du SIT sur la performance aérobie, les réponses physiologiques périphériques et centrales des marqueurs associés à la réponse hypoxique, la vasodilatation et l'angiogenèse. L'hypothèse de recherche principale était que l'IPC optimiserait les adaptations à l'entraînement de sprint en augmentant l'intensité des fractions d'efforts et améliorerait la performance en endurance. Notre seconde hypothèse était que l'IPC permettrait d'accentuer les stimuli métaboliques et vasculaires permettant ainsi de moduler les marqueurs sanguins de l'expression des voies de signalisation de l'angiogenèse mesurés post-entraînement.



Figure 2-17: Installation pour les séances d'entraînement sur les vélos d'entraînement intérieurs Keiser
(source personnelle)

Chapitre 3: Ischemic Preconditioning Improves Time Trial Performance at Moderate Altitude

Manuscript has been accepted, and published (online, March 2018). Licence not required. © American College of Sports Medicine

DOI: [10.1249/MSS.0000000000001473](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001473)

Le manuscrit a été accepté, et est publié (en ligne, mars 2018). La version acceptée du manuscrit est intégrée à cette thèse (Permission non requise). © American College of Sports Medicine

DOI: [10.1249/MSS.0000000000001473](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001473)

3.1 Résumé

Titre de l'article : Le préconditionnement ischémique améliore la performance lors de contre-la-montre en altitude modérée

L'IPC améliore la performance et l'apport/utilisation d'O₂ en normoxie, ce qui pourrait être bénéfique en altitude, mais les données à ce propos sont peu nombreuses. Dans un devis croisé randomisé, treize cyclistes ont exécuté quatre CLM de 5 km, précédés de l'IPC ou d'un placebo (3x5-minutes, 220 vs. 20mmHg), à une altitude légère et modérée (~1200 et 2400m). Les différences entre les conditions pour la performance, le DC, la RPE, la S_pO₂ et la TSI ont été évaluées au moyen des tailles d'effet de Cohen (ES) et des inférences quantitatives. À 1200m, l'IPC a possiblement amélioré la performance (-1,1%; ES -0,22) et le DC (5,0%; ES 0,27). À 2400m, l'IPC a probablement amélioré la performance (-1,5%; ES -0,38), la S_pO₂ (1,0%; ES 0,38), la TSI (-6,5%; ES -0,27) et la RPE (-5,4%, ES -0,27). L'IPC améliore donc très probablement la performance, la tolérance à l'effort et la réponse oxydative en altitude modérée.

ORIGINAL INVESTIGATION

Ischemic Preconditioning Improves Time Trial Performance at Moderate Altitude

Pénélope Paradis-Deschênes^{1,2}, Denis R. Joanisse^{1,2}, François Billaut^{1,2,3}

Authors affiliation

¹Department of Kinesiology, Laval University, Quebec, QC, CANADA

²Quebec Heart and Lung Institute, Quebec, QC, CANADA

³National Sport Institute of Quebec, Montreal, QC, CANADA

Corresponding author

A/Prof François Billaut, Ph. D.

Département de kinésiologie, Université Laval

2300, rue de la Terrasse, Québec, QC, G1V 0A6, Canada

Email: francois.billautkin.ulaval.ca

Journal

Medicine & Science in Sports & Exercise

Abstract word count

284 words

Texte only word count

4 745 words

Number of tables and figures

2 tables and 4 figures

3.2 Abstract

Purpose: Endurance athletes often compete and train at altitude where exercise capacity is reduced. Investigating acclimation strategies is therefore critical. Ischemic preconditioning (IPC) can improve endurance performance at sea level through improved O₂ delivery and utilization, which could also prove beneficial at altitude. However, data are scarce and there is no study at altitudes commonly visited by endurance athletes.

Methods: In a randomized, crossover study, we investigated performance and physiological responses in 13 male endurance cyclists during four 5-km cycling time trials (TT), preceded by either IPC (3 x 5 minutes ischemia/5-minutes reperfusion cycles at 220 mmHg) or SHAM (20 mmHg) administered to both thighs, at simulated low (F_IO₂ 0.180, ~1200 m) and moderate (F_IO₂ 0.154, ~2400 m) altitudes. Time to completion, power output, cardiac output (Q), arterial O₂ saturation (S_pO₂), quadriceps tissue saturation index (TSI) and RPE were recorded throughout the TT. Differences between IPC and SHAM were analyzed at every altitude using Cohen's effect size (ES) and compared with the smallest worthwhile change.

Results: At low altitude, IPC possibly improved time to complete the TT (-5.2 s, -1.1%, Cohen ES ± 90% confidence limits -0.22, -0.44; 0.01), power output (2.7%, ES 0.21, -0.08; 0.51) and Q (5.0%, ES 0.27, 0.00; 0.54), but did not alter S_pO₂, muscle TSI and RPE. At moderate altitude, IPC likely enhanced completion time (-7.3sec, -1.5%, ES -0.38, -0.55; -0.20) and power output in the second half of the TT (4.6%, ES 0.28, -0.15; 0.72), increased S_pO₂ (1.0%, ES 0.38, -0.05; 0.81), and decreased TSI (-6.5%, ES -0.27, -0.73; 0.20) and RPE (-5.4%, ES -0.27, -0.48; -0.06).

Conclusions: Ischemic preconditioning may provide an immediate and effective strategy to defend S_pO₂ and enhance high-intensity endurance performance at moderate altitude.

Key Words: Blood flow restriction, muscle oxygenation, endurance, hypoxia, NIRS

3.3 Version complète de l'article

Introduction

A very relevant and critical topic for athletes, coaches, and sport scientists from varied sport disciplines surrounds the best practices for training and competing at low (500-2000 m) and moderate (2000–3000 m) altitudes (1-3). A large portion of the negative impact of altitude on exercise capacity can be traced to limitations of O₂ diffusion, either at the level of the alveoli or the muscle microvasculature (3, 4). The ability of the lungs to maintain arterial hemoglobin saturation (S_aO₂) appears to be a primary factor, ultimately influencing O₂ delivery to active tissues (4, 5). The development of locomotor muscle fatigue during whole-body exercise is highly sensitive to the delivery of O₂ (3, 6, 7), as is muscle recruitment from the central nervous system (1, 6). Whatever the causes, arterial hypoxemia negatively impacts exercise tolerance to not only reduce an athlete's performance but also impair their capacity to train during an altitude camp (5).

Defending SaO₂ helps mitigate the deleterious impact of altitude, and therefore, significant research has been devoted to the timing of arrival at altitude before the race to balance the effects of hypoxia, as well as hypoxia-based preacclimatization strategies (e.g., artificial “live high-train low”, intermittent hypoxic training) to prepare athletes when they can only arrive at altitude shortly before the race (1-3). However, the associated costs and time investments make these best-practice strategies difficult or impossible to implement for many athletes. Therefore, there is a scope to develop time- and cost-efficient preacclimatization and/or conditioning strategies to accelerate or facilitate altitude acclimatization for varied performance goals. Ischemic preconditioning (IPC), which involves repeated episodes of muscle ischemia followed by reperfusion, has been reported to enhance tissue tolerance against O₂ deprivation, such as during ischemia-reperfusion injury (8). This technique can also increase local blood flow and O₂ delivery (9, 10) and enhance the efficiency of muscular contraction at sea level (11). Our laboratory further reported higher muscle O₂ utilization, derived from near-infrared spectroscopy (NIRS), during exercise after performing IPC compared with placebo compressions (12). Moreover, there is evidence that IPC could be particularly beneficial when the exercise induces hypoxemia, such as during static breath hold and underwater swimming (13, 14).

Studies investigating the effects of IPC on performance at altitude are scarce. Surprisingly, compared with placebo, four cycles of IPC failed to improve SaO₂ and performance during a 100-kJ time trial (TT) (equivalent to 4-5 km) at approximately 3800-m simulated altitude in amateur cyclists (15) and during a maximal incremental test to exhaustion at approximately 3650-m simulated altitude in trained cyclists (16). When administered for five consecutive days, IPC increased SaO₂ by 5% during a mountain ascent from 3560 m to 4342 m (17). Thus, there is evidence for an ergogenic impact of IPC on physiological responses and exercise

performance at altitude, but to date, the altitudes tested corresponded to the high-altitude zone (>3000 m), and are of limited practical interest to athletes who may typically stay, train and compete between 1200 and 2500 m (1-3). The aim of the current investigation was therefore to determine the impact of a single bout of IPC on arterial O₂ saturation (S_pO₂), cardiovascular hemodynamics, O₂ delivery and extraction dynamics, RPE, and TT endurance performance in trained cyclists at low and moderate simulated altitude. We hypothesized that IPC would enhance the physiological responses to exercise mentioned above and improve high-intensity endurance performance at altitude.

Materials and Methods

Participants

Thirteen trained male road cyclists, mountain bikers and triathletes volunteered for this study (mean ± SE; age, 27.5 ± 1.6 yr; body mass, 70.1 ± 1.8 kg; stature, 1.76 ± 0.02 m; percent body fat, 7.8 ± 0.9 %; VO₂max, 66.0 ± 2.0 ml.kg⁻¹.min⁻¹; maximal aerobic power 417.1 ± 10.8 W). Subjects trained 13.2 ± 1.5 h.week⁻¹ at the time of the study, and had a training history longer than 5 yr in their respective sport. All participants were nonsmokers, free of health problems, and did not use any medication or any other tobacco/nicotine products. Participants were excluded if they had spent time at altitude >1000 m in the last 6 months. They avoided vigorous exercise 48 h before test and refrained from alcohol and caffeine for 24 h. They were also asked to consume the same meal at least 2 h before every session. Participants provided written informed consent after being informed of experimental procedures, associated risks and potential benefits. The study was approved by the ethics committee of University Laval and adhered to the principles established in the Declaration of Helsinki.

Experimental Design

Participants visited the laboratory for two preliminary visits and four experimental trials. Sessions were separated by a minimum of 3 d to avoid fatigue and eliminate the potential effects of the second window of protection caused by IPC (18), and a maximum of 7 d. All trials were performed at the same time of day for each participant to avoid potentially confounding circadian rhythm effects. Temperature (19.5°C ± 0.2°C) and humidity (36.1% ± 0.5%) were kept constant throughout all trials in the hypoxic chamber. Resting HR and blood pressure (inclusion criteria <140/100 mmHg) were taken before every trial in a seated position.

During the first visit, stature, body mass, and percentage body fat (Tanita TBF-310; Tanita corp. of America Inc., Arlington Heights, IL), as well as the thigh circumference (54.8 ± 0.9 cm) were recorded, and participants were familiarized with the IPC procedures. Blood pressure cuffs (WelchAllyn, Skaneateles Falls, NY, USA,

width: 21 cm) were alternately inflated on both thighs to 220 mmHg for one cycle of 3 min per leg. Participants then completed a continuous incremental step test ($30 \text{ W}\cdot\text{min}^{-1}$ until volitional exhaustion) on an electromagnetically braked cycle ergometer (Excalibur Sport, Lode, the Netherlands) to assess the maximal aerobic power and VO_2max (Breezesuite; MedGraphics Corp., MN).

The second preliminary visit included a 10-min self-paced warm-up and a 5-km TT in normoxia on a computer-controlled electrically braked cycle ergometer (Velotron Elite; RacerMate, Seattle, WA) to familiarize participants with the test procedures and bike set up (6). To control for self-paced warm-up in subsequent visits, power output was continuously noted by the experimenter for every participant and strictly reproduced before each TT under the supervision of the experimenter inside the hypoxic chamber. The handlebars and seat were adjusted to each participant's preference, and these settings were also replicated for all subsequent trials.

After the familiarization sessions, participants were randomized in a single-blind crossover design to either IPC or SHAM, and in a double-blind crossover design to low (F_iO_2 0.180, ~1200 m) or moderate (F_iO_2 0.154, ~2400 m) simulated altitude, for a total of four conditions. The two F_iO_2 in the chamber were produced via nitrogen dilution with Hypersphere Pro generators (AltitudeTech Inc., Kingston, ON, Canada) and constantly controlled by a PO_2 probe. Before entering the hypoxic chamber, participants were instrumented with a NIRS device and seated comfortably on a bed with both legs outstretched. A nonelastic nylon blood pressure cuff was positioned around both upper thighs under the gluteal line. In IPC, the cuff was rapidly inflated to 220 mmHg for 5 min to prevent arterial inflow (19, 20), three times per limb alternatively, with each compression episode separated by 5 minutes of reperfusion (cuff release) in the same position. This protocol has previously been shown to alter physiological responses and enhance performance (10, 12, 19, 21), and to completely occlude vascular arterial inflow (22). A plateau in the NIRS-derived deoxyhemoglobin (HHb) concentration signal was observed in every participant by the end of each 5-min cycle, and taken as a sign of occlusion. In SHAM, the cuff was inflated to 20 mmHg. To minimize any placebo effect, participants were told that the purpose of the study was to compare the impact of two different cuff pressures that could both alter performance. Thereafter, participants were instrumented with electrocardiography electrodes (see Cardiac output monitoring procedures below) and entered the hypoxic chamber.

Time-trial Protocol

The exercise protocol started 25.6 ± 0.7 min after the end of the last cycle of compression. Participants sat in an upright position on the electrically braked cycle ergometer set to their individual characteristics. Participants performed a 10-min self-paced warm-up (self-chosen during the familiarization session), rested 2 min on the cycle ergometer, and then performed the 5-km TT. They were instructed to remain seated and to complete the

distance as quickly as possible. They were verbally encouraged throughout the TT to promote maximal effort. The total distance was the only available information during the test for athletes and experimenter in the chamber. The power output was continuously recorded from the Velotron ergometer, and later averaged over a period of 10 s leading up to every 250 m. After the exercise, the chamber was opened to circulate fresh air, and participants executed a 5-min cool down. They then moved back to the bed to perform a physiological calibration of the NIRS signals (220-mmHg arterial occlusion for approximately 3 to 5 min; see *Near-infrared spectroscopy* procedures below). At the end of the last TT, participants were asked which condition between IPC and SHAM they felt had the greatest impact on their performance.

Exercise Responses

Cardiac output monitoring. Electrical impedance cardiography (PhysioFlow Enduro; Manatec Biomedical, Petit Ebersviller, France) was used to assess stroke volume (SV), HR and cardiac output (Q) throughout the TT. The validity and reliability of this technique during cycling exercise have been previously documented (23, 24). Six electrodes were placed on the subject: two in the lateral triangle of the neck, two in the middle of the back at the same level as the xiphoid process, and two for HR measurement on V1 and V6. Skin areas for probe placements were shaved, if required, cleaned off with alcohol and rubbed with abrasive paper. A manual sphygmomanometer was used to measure systolic blood pressure and diastolic blood pressure on the left arm, by the same experimenter, before each test. The hemodynamic parameters were continuously monitored, and values were averaged over 10 s leading up to every 250 m.

Arterial O₂ saturation. Arterial O₂ saturation was recorded every 250 m from a pulse oximeter (Nellcor Bedside; Nellcor Inc. Hayward, CA) with an adhesive forehead sensor secured with a headband. This technique has been shown to be in good agreement with hemoglobin O₂ saturation based on arterial blood analysis over the 70 to 100% range (7). The S_pO₂ measured at the forehead is also highly correlated with S_aO₂ measured by direct arterial blood measurements (R² = 0.90, P < 0.0001) and has significantly lower bias and greater precision (0.3% ± 1.5%) than finger probes in athletes (25).

Near-infrared spectroscopy. A portable spatially resolved, dual wavelength NIRS apparatus (PortaMon; Artinis Medical Systems BV, The Netherlands) was installed on the distal part of the right vastus lateralis muscle belly (approximately 15 cm above the proximal border of the patella), parallel to muscle fibers, to quantify changes in the absorption of near-infrared light by oxyhemoglobin (HbO₂) and deoxyhemoglobin (HHb). Skinfold thickness was measured at the site of the application of the NIRS (5.8 ± 0.8 mm) using a Harpenden skinfold caliper (British Indicators Ltd, West Sussex, Great Britain) during the familiarization session and was less than half the distance between the emitter and the detector (i.e., 20 mm). This thickness is adequate to let near-infrared light through muscle tissue (26). The device was packed in transparent plastic

wrap to protect it from sweat and fixed with tape. Black bandages were used to cover the device from interfering background light. The position of the apparatus was marked with an indelible pen for repositioning during the subsequent visit. The pressure cuff used to induce IPC or SHAM was positioned above the NIRS device and did not affect the placement of the device during occlusions.

A modified form of the Beer-Lambert law, using two continuous wavelengths (760 and 850 nm) and a differential optical path length factor of 4.95, was used to calculate micromolar changes in tissue HbO₂ ($\Delta[\text{HbO}_2]$), HHb ($\Delta[\text{HHb}]$) and total hemoglobin ($\Delta[\text{THb}] = [\text{HbO}_2] + [\text{HHb}]$); used as an index of change in regional blood volume (27). At rest, once the signal was stabilized, 1 min of baseline values was analyzed pre IPC and SHAM treatments. Then, NIRS signals were analyzed 2-min post treatment for a duration of 1 min to assess the impact of IPC on resting total hemoglobin ($\Delta[\text{THb}]_{\text{rest}}$, μM). During exercise, changes in tissue saturation index ($\text{TSI} = [\text{HbO}_2]/[\text{THb}]$) were also used as an index of tissue oxygenation since it reflects the dynamic balance between O₂ supply and consumption in the tissue microcirculation (27, 28). This parameter is independent of near-infrared photon path length in tissue. Changes in $[\text{HHb}]$, normalized to express the magnitude of changes from baseline and expressed in percentage of the maximal amplitude calculated during an arterial occlusion performed at the end of exercise ($\Delta[\text{HHb}]$, % arterial occlusion), were also taken as an index of muscle O₂ extraction (29). NIRS data were acquired continuously at 10 Hz, and were averaged over 10 sec leading up to every 250 m of the TT.

RPE. The RPE scores were recorded at every 500 m of the TT using the Borg 10-point scale to assess subjective perceived exertion.

Statistical Analysis

All data are reported as mean \pm SE or percentage changes from SHAM. The magnitudes of difference between conditions during the first (0 to 2.5 km) and second (2.6 to 5km) half of the TT and the entire TT were evaluated for their practical significance using Cohen effect sizes (ES) \pm 90% confidence limits, and compared to the smallest worthwhile change that was calculated as the standardized mean difference of 0.2 between-subject standard deviations (30, 31). Standardized effects were classified as small (0.2-0.49), moderate (0.5-0.79) or large (≥ 0.8) (30). Using mechanistic inferences, qualitative probabilistic terms for benefit were assigned to each effect using the following scale; <0.5%, most unlikely; 0.5 to 5%, very unlikely; 5 to 25%, unlikely; 25 to 75%, possibly; 75 to 95%, likely; 95 to 99.5%, very likely; >99.5%, almost certainly. The effect was deemed “unclear” if chances of having better/greater and poorer/lower change in performance and physiological variables were both >5% (30, 31).

Results

Of the 13 participants recruited, 12 and 9 athletes were included in the analysis for the low and moderate altitude, respectively, because of either inability to complete all trials because of external commitments, methodological confounding factors (i.e., $F_{I}O_2$ that could not be kept constant between trials) or unusable physiological signals. All subjects tolerated the IPC procedure without complications, except one who complained from pain during the procedure and for whom the IPC was performed at 160 mmHg. Only one participant correctly identified the simulated low versus moderate altitudes. Four participants correctly reported that they felt IPC improved their performance, three believed SHAM did so, and the others did not feel any differences between conditions.

Performance Parameters

Average and individual TT times in SHAM and IPC at both simulated altitudes are displayed in Figure 1. The calculated smallest worthwhile change for TT time equated to 4.81 sec and 3.55 sec, at 1200 m and 2400 m, respectively. After the IPC maneuver, time to complete the TT was possibly improved at low altitude (-5.2sec; $-1.1\% \pm 1.1\%$; ES -0.22, -0.44; 0.01, chances to observe better/similar/worse score in IPC 55%/45%/0%) and likely improved at moderate altitude (-7.3sec; $-1.5\% \pm 0.7\%$; ES -0.38, -0.55; -0.20, 95%/5%/0%). At low altitude, 7 of the 12 participants performed better after IPC, whereas seven out of the nine participants improved their times at moderate altitude.

Mean power output is displayed in Figure 2. The calculated SWC for TT power output equated to 7.09 W and 7.60 W, at 1200 m and 2400 m, respectively. Compared with SHAM, power output increased after IPC in the first 2.5 km (likely change, 14.1 W; $4.4\% \pm 3.8\%$; ES 0.34, 0.04; 0.64, 80%/20%/0%) and during the entire TT at 1200 m (possible change, 7.5 W, $2.7\% \pm 3.7\%$; ES 0.21, -0.08; 0.51; 53%/45%/1%). At 2400 m, IPC possibly enhanced mean power in the second half of the TT only (10.6 W, $4.6\% \pm 7.0\%$, ES 0.28, -0.15; 0.72, 64%/33%/4%).

*** Figures 1 and 2 here***

Physiological Exercise Responses

There was no difference between conditions in S_pO_2 at low altitude, but the IPC maneuver likely increased this parameter in the second half of the TT ($1.1\% \pm 1.0\%$; ES 0.43; 0.04; 0.82, 85%/15%/1%) and during the entire TT ($1.0\% \pm 1.1\%$; ES 0.38; -0.05; 0.81, 77%/21%/2%) at moderate altitude (Figure 3).

Cardiovascular hemodynamic variables are displayed in Table 1. Compared with SHAM, HR increased after IPC in the first half ($5.3\% \pm 4.8\%$; ES 0.86; 0.09; 1.63, 92%/6%/2%), in the second half ($2.0\% \pm 1.0\%$; ES 0.33; 0.16; 0.49, 91%/9%/0%), and during the entire TT at low altitude ($3.5\% \pm 2.2\%$; ES 0.57; 0.21; 0.92, 95%/4%/0%). At the same altitude, SV was not changed, but Q was possibly increased in the first half ($4.9\% \pm 5.9\%$; ES 0.27; -0.05; 0.59, 65%/34%/1%), in the second half ($5.5\% \pm 6.0\%$; ES 0.30; -0.03; 0.62, 70%/29%/1%), and during the entire TT ($5.0\% \pm 5.0\%$; ES 0.27; 0.00; 0.54, 68%/32%/1%). At moderate altitude, IPC decreased HR ($-1.8\% \pm 2.7\%$; ES -0.27; -0.67; 0.13, 3%/35%/62%) and increased SV ($4.6\% \pm 9.1\%$; ES 0.20; -0.18; 0.58, 49%/46%/4%) in the first half of the TT only, and there was no change in Q.

Tables 1 and 2 here

Muscle hemodynamics variables are displayed in Figure 4 and Table 2. There was no difference between conditions for any of the NIRS parameters during exercise at low altitude. However, TSI was possibly lower in the second half ($-6.6\% \pm 11.1\%$; ES -0.27; -0.69; 0.15, 62%/34%/3%) and during the entire TT ($-6.5\% \pm 12.4\%$; ES -0.27; -0.73; 0.20, 60%/35%/5%) at moderate altitude.

*** Figures 3 and 4 here***

Perceptual Exercise Responses

RPE scores at low and moderate altitude are displayed in Table 2. The IPC maneuver did not affect RPE at low altitude, but clearly decreased subjective feelings of exhaustion in the first 2.5 km (likely change, $-9.0\% \pm 11.8\%$; ES -0.46; -1.00; 0.08, 80%/18%/3%) and during the entire TT (possible change, $-5.4\% \pm 4.4\%$; ES -0.27; -0.48; -0.06, 72%/27%/0%) at moderate altitude.

Discussion

This study investigated the potential ergogenic effects of IPC on blood O₂ saturation, cardiovascular hemodynamics, skeletal muscle oxygenation, and performance in endurance athletes during a 5-km cycling TT at low (F_iO₂ 0.180, ~1200 m) and moderate (F_iO₂ 0.154, ~2400 m) simulated altitudes. The main findings were that a single dose of IPC at 220 mmHg on both thighs improved time to complete the TT at altitudes, with a more convincing impact at 2400 m than at 1200m. The faster performance at 2400 m was associated with increased S_pO₂, and lower quadriceps muscle TSI and subjective feelings of exhaustion. These data indicate that IPC may represent a simple and effective way of enhancing competitive endurance performance at moderate altitude.

Performance Parameters

Time to complete the TT was possibly and likely improved at low and moderate altitudes, respectively, after IPC. At 1200 m, 7 of 12 athletes improved their time with an average of 5 s, which was only 0.39 s above the smallest worthwhile change, whereas 7 of 9 athletes did so at 2400 m with an average of 8 s that was 3.75 s above the smallest worthwhile change. Interestingly, the athletes who were faster after IPC at moderate altitude were also faster at low altitude (Figure 1), which supports the presence of responders and non-responders to IPC (21), and which could also explain part of the discrepancy in the literature. These results are in accordance with studies showing a beneficial effect of IPC over placebo during exercises at sea level in athletes (10, 32, 33), and especially when hypoxemia develops (14). However, surprisingly, amateur cyclists could not significantly lower their time when performing a 100-kJ TT at high altitude ($F_{I}O_2$, 0.13, ~3800 m) after IPC (15). Hittinger and colleagues (16) reported a 4.7% increase in peak exercise capacity during an incremental test to exhaustion in endurance cyclists at high altitude ($F_{I}O_2$, 0.133, ~3650 m) after IPC, but the placebo-IPC difference also failed to reach significance. It is possible that the heterogeneity of the athletes confounded the results of these altitude studies. In the present study, athletes had very similar fitness and performances with a mean $VO_2\max$ of 66.0 ± 2.0 ml.kg⁻¹.min⁻¹ and a maximal aerobic power of 417.1 ± 10.8 W, reducing the intersubject variability. In addition, the cuff pressure used for IPC in these higher-altitude studies (only 10-20 mmHg above systolic pressure, (15, 16)) may have been too low to induce sufficient physiological stress and induce a protective response. An inflation pressure higher than 55 mmHg above the resting systolic blood pressure should be applied to induce ischemia in the lower limb and alter the subsequent physiological responses. Sharma et al. (19) demonstrated that three cycles at 180 mmHg (but not at 140 and 160 mmHg) reliably occlude arterial inflow in the lower limbs, reduce O_2 partial pressures (9.4 to 3.1 kPa), and increase CO_2 partial pressures (5.1 to 5.7 kPa) and lactate levels (1 to 1.9 mmol.L⁻¹). Despite these methodological confounding factors, it is also possible that the ergogenic impact of a single dose of IPC declines as altitude increases in the high altitude zone (i.e., >3000 m) due to smaller room for physiological responses and performance acclimation. Thus, other investigations are needed to establish if there is a minimum dose (i.e., number of cycles, cuff pressure, acute or chronic IPC, and so on.) necessary to benefit from IPC at different altitudes.

Power output was substantially increased after IPC, compared with SHAM, in the second half of the TT (4.6%) at moderate altitude, along with a reduction in the perception of effort. A reduction in RPE had previously been reported after IPC during cycling at sea level (33) and indicates that cyclists performed better at 2400 m while still perceiving the exercise as being less stressful. However, in the face of severe hypoxemia (S_pO_2 , $73\% \pm 6\%$ (16)), IPC does not seem to be powerful enough to alter RPE. Overall, these results indicate the potential of IPC in augmenting high-intensity exercise capacity (and/or reducing the perception of effort), which is of

critical importance to competition at altitude. Based on these data, we would recommend using this preconditioning technique when a race is taking place at moderate altitude. However, it remains to be investigated whether this ergogenic impact still persists after an appropriate period of altitude acclimatization. The IPC-induced performance improvement may also be relevant to training for athletes using the “live high-train high” and “live high-train low” strategies to enhance their exercise capacity. Defending S_aO_2 via IPC could acutely enhance the quality of high-intensity workouts and potentially enhance chronic training adaptations (1-3). Once again, no data exist on this topic, and researchers should investigate whether adding IPC to altitude training can yield greater adaptations. Importantly, it must be noted that the present data were collected at simulated altitude in a hypoxic chamber, which could yield different physiological responses and performance than in terrestrial hypobaric hypoxia (3), and therefore, influence the impact of IPC. Whether there are differences between normobaric versus hypobaric hypoxia is strongly debated among sport scientists and researchers (34) and is beyond the scope of this study.

Physiological Responses

At low altitude, increases in HR and SV, and therefore Q, during the entire TT were the main alterations driven by IPC. There is a possibility that IPC acted directly on the cardiovascular response, because it may alter vasodilatory pathways (9, 10). However, because the participants were free to adjust their workload during the TT, it is difficult to ascribe changes in cardiovascular hemodynamics solely to IPC. A more plausible explanation was that the higher work rate imposed by IPC at the beginning of the TT (power increase by 4.4% in the first 2.5 km) led to this increase in cardiovascular activity (32).

This assumption appears supported by the absence of IPC-induced effect on cardiovascular activity at moderate altitude in the present study (Table 1), which is also consistent with previous findings from more severe ($F_{I}O_2$ 13% to 13.3%) altitudes (15, 16). Therefore, the likely improvement in performance (higher power output and faster completion time) after IPC at 2400 m in the present study was not related to cardiovascular activity. In fact, it is well known that altitude lowers cardiovascular activity (35, 36), and in conditions where the magnitude of change for such activity is limited, IPC may also have a limited impact. However, these results should be interpreted with caution due to potential issues associated with the electrical impedance cardiography technique. Although the Physioflow device has been reported to be both reliable and valid during steady-state cycling exercise (23), the cardiovascular data collected in power-changing and heavy exercise conditions might be more variable (24).

Regardless of lack of change in Q, the improvements in S_pO_2 can be decisive during exercise in hypoxia because defending S_aO_2 can help mitigate the deleterious impact of altitude (3, 6, 7). It has been shown that S_pO_2 is a strong predictor of VO_{2max} , which is not the case for maximal HR at moderate altitude (35).

Interestingly, as for power output, S_pO_2 was increased for seven of 9 subjects at moderate altitude after IPC, compared with SHAM. Changes in ventilation/perfusion matching, alveolar ventilation, O_2 diffusion, and hypoxic chemosensitivity have been purported as contributory mechanisms to the higher S_pO_2 after IPC (17, 37), but still need to be confirmed. Future investigations will need to elucidate these mechanisms and confirm the effect of this maneuver on S_pO_2 at altitudes commonly visited by endurance athletes. The present findings extend the previously-reported ergogenic impact of chronic IPC (administered over five consecutive days) on arterial blood saturation (17) to demonstrate that acute IPC also helps defend S_pO_2 .

Faster times at moderate altitude were also associated with a lower TSI over the entire TT, although more pronounced in the second half of the trial. Tissue saturation index reflects the dynamic balance between O_2 supply and O_2 consumption in the tissue microcirculation. Although NIRS does not offer a robust assessment of blood flow because this technique does not detect change in blood velocity, we did not observe any changes in [THb], an index of blood volume, during exercise in the vastus lateralis (Table 2). Ischemic preconditioning has in fact been shown to prevent the decline in flow-mediated dilation observed after strenuous exercise (10), but unfortunately, there are no data on blood flow during dynamic endurance exercise when the exercise is directly preceded by IPC. Furthermore, S_pO_2 was augmented after IPC. Taken together, these data would suggest an unchanged or augmented (but not reduced) O_2 supply during the TT. The other possibility for the change in TSI if O_2 supply is not reduced during the TT at moderate altitude is an increase in O_2 utilization. In fact, IPC can accelerate muscle deoxygenation dynamics and enhance performance during whole-body cycling (38), and increase peripheral O_2 extraction, albeit during maximal contractions (12). Thus, IPC could favor a better oxidative response to exercise in hypoxia and mitigate the decline in S_pO_2 normally observed at altitude.

Conclusions

This study demonstrated that a single dose of IPC at 220 mmHg administered on both thighs could protect from arterial hypoxemia and likely improves 5-km TT performance in trained cyclists at a simulated 2400-m altitude. This ergogenic impact was mediated through a higher blood O_2 saturation and peripheral O_2 utilization, and lower perception of effort. Based on these results, we would recommend the use of IPC before competitions or high-intensity workouts during training camps performed around 2400 m.

Acknowledgments

The authors thank the athletes for their participation in the study. The authors also sincerely thank all graduate students from their research group for their valuable help in the hypoxic chamber.

Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest. The results of the study do not constitute endorsement by ACSM and are presented clearly, honestly, and without fabrication, falsification, or inappropriate data manipulation.

Author Contributions

P. P. D., D. R. J., and F. B. conceptualized and designed the research project. P. P. D. acquired the data and conducted the statistical analysis. P. P. D. interpreted results with assistance from D. R. J. and F. B. P. P. D. wrote the manuscript with revisions from D. R. J. and F. B. All authors reviewed and agreed upon the final manuscript.

References

1. Millet GP, Roels B, Schmitt L, Woorons X, Richalet JP. Combining hypoxic methods for peak performance. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*. 2010;40(1):1-25.
2. Billaut F, Gore CJ, Aughey RJ. Enhancing Team-Sport Athlete Performance Is Altitude Training Relevant? *Sports Medicine*. 2012;42(9):751-67.
3. Chapman RF, Laymon AS, Levine BD. Timing of Arrival and Pre-acclimatization Strategies for the Endurance Athlete Competing at Moderate to High Altitudes. *High Alt. Med. Biol.* 2013;14(4):319-24.
4. Calbet JA, Lundby C, Boushel R. Integrative Conductance of Oxygen During Exercise at Altitude. *Advances in experimental medicine and biology*. 2016;903:395-408.
5. Wehrlin JP, Hallen J. Linear decrease in VO₂max and performance with increasing altitude in endurance athletes. *European journal of applied physiology*. 2006;96(4):404-12.
6. Amann M, Eldridge MW, Lovering AT, Stickland MK, Pegelow DF, Dempsey JA. Arterial oxygenation influences central motor output and exercise performance via effects on peripheral locomotor muscle fatigue in humans. *The Journal of physiology*. 2006;575(Pt 3):937-52.
7. Romer LM, Haverkamp HC, Amann M, Lovering AT, Pegelow DF, Dempsey JA. Effect of acute severe hypoxia on peripheral fatigue and endurance capacity in healthy humans. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007;292(1):R598-R606.
8. Kocman EA, Ozatik O, Sahin A et al. Effects of ischemic preconditioning protocols on skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *The Journal of surgical research*. 2015;193(2):942-52.
9. Enko K, Nakamura K, Yunoki K et al. Intermittent arm ischemia induces vasodilatation of the contralateral upper limb. *J. Physiol. Sci.* 2011;61(6):507-13.
10. Bailey TG, Birk GK, Cable NT et al. Remote ischemic preconditioning prevents reduction in brachial artery flow-mediated dilation after strenuous exercise. *Am. J. Physiol.-Heart Circul. Physiol.* 2012;303(5):H533-H8.
11. Moses MA, Addison PD, Neligan PC et al. Mitochondrial K-ATP channels in hindlimb remote ischemic preconditioning of skeletal muscle against infarction. *Am. J. Physiol.-Heart Circul. Physiol.* 2005;288(2):H559-H67.
12. Paradis-Deschênes P, Joanisse DR, Billaut F. Ischemic preconditioning increases muscle perfusion, oxygen uptake, and force in strength-trained athletes. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2016;41(9):938-44.
13. Kjeld T, Rasmussen MR, Jattu T, Nielsen HB, Secher NH. Ischemic preconditioning of one forearm enhances static and dynamic apnea. *Medicine and science in sports and exercise*. 2014;46(1):151-5.
14. Jean-St-Michel E, Manlhiot C, Li J et al. Remote preconditioning improves maximal performance in highly trained athletes. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(7):1280-6.
15. Foster GP, Westerdahl DE, Foster LA, Hsu JV, Anholm JD. Ischemic preconditioning of the lower extremity attenuates the normal hypoxic increase in pulmonary artery systolic pressure. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2011;179(2-3):248-53.
16. Hittinger EA, Maher JL, Nash MS et al. Ischemic preconditioning does not improve peak exercise capacity at sea level or simulated high altitude in trained male cyclists. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2015;40(1):65-71.
17. Foster GP, Giri PC, Rogers DM, Larson SR, Anholm JD. Ischemic Preconditioning Improves Oxygen Saturation and Attenuates Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction at High Altitude. *High Alt. Med. Biol.* 2014;15(2):155-61.

18. Bolli R. The late phase of preconditioning. *Circ.Res.* 2000;87(11):972-83.
19. Sharma V, Cunniffe B, Verma AP, Cardinale M, Yellon D. Characterization of acute ischemia-related physiological responses associated with remote ischemic preconditioning: a randomized controlled, crossover human study. *Physiological reports.* 2014;2(11).
20. Loenneke JP, Fabs CA, Rossow LM et al. Effects of cuff width on arterial occlusion: implications for blood flow restricted exercise. *European journal of applied physiology.* 2012;112(8):2903-12.
21. Incognito AV, Burr JF, Millar PJ. The Effects of Ischemic Preconditioning on Human Exercise Performance. *Sports Medicine.* 2016;46(4):531-44.
22. Sabino-Carvalho JL, Lopes TR, Freitas TO et al. Effect of Ischemic Preconditioning on Endurance Performance Does not Surpass Placebo. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 2016.
23. Charloux A, Lonsdorfer-Wolf E, Richard R et al. A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the "direct" Fick method. *European journal of applied physiology.* 2000;82(4):313-20.
24. Richard R, Lonsdorfer-Wolf E, Charloux A et al. Non-invasive cardiac output evaluation during a maximal progressive exercise test, using a new impedance cardiograph device. *European journal of applied physiology.* 2001;85(3-4):202-7.
25. Yamaya Y, Bogaard HJ, Wagner PD, Niizeki K, Hopkins SR. Validity of pulse oximetry during maximal exercise in normoxia, hypoxia, and hyperoxia. *J. Appl. Physiol.* 2002;92(1):162-8.
26. McCully KK, Hamaoka T. Near-infrared spectroscopy: what can it tell us about oxygen saturation in skeletal muscle? *Exercise and sport sciences reviews.* 2000;28(3):123-7.
27. van Beekvelt MCP, Colier W, Wevers RA, van Engelen BGM. Performance of near-infrared spectroscopy in measuring local O₂ consumption and blood flow in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 2001;90(2):511-9.
28. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Canadian Journal of Applied Physiology-Revue Canadienne De Physiologie Appliquee.* 2004;29(4):463-87.
29. van Beekvelt MC, van Engelen BG, Wevers RA, Colier WN. In vivo quantitative near-infrared spectroscopy in skeletal muscle during incremental isometric handgrip exercise. *Clinical physiology and functional imaging.* 2002;22(3):210-7.
30. Hopkins WG, Marshall SW, Batterham AM, Hanin J. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 2009;41(1):3-13.
31. Batterham AM, Hopkins WG. Making meaningful inferences about magnitudes. *International Journal of Sports Physiology and Performance.* 2006;1(1):50-7.
32. Crisafulli A, Tangianu F, Tocco F et al. Ischemic preconditioning of the muscle improves maximal exercise performance but not maximal oxygen uptake in humans. *J. Appl. Physiol.* 2011;111(2):530-6.
33. Cruz RS, de Aguiar RA, Turnes T, Pereira KL, Caputo F. Effects of ischemic preconditioning on maximal constant-load cycling performance. *J. Appl. Physiol.* 2015;119(9):961-7.
34. Coppel J, Hennis P, Gilbert-Kawai E, Grocott MP. The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: a systematic review of crossover trials. *Extreme physiology & medicine.* 2015;4:2.
35. Mollard P, Woorons X, Letournel M et al. Role of maximal heart rate and arterial O₂ saturation on the decrement of VO₂max in moderate acute hypoxia in trained and untrained men. *Int. J. Sports Med.* 2007;28(3):186-92.

36. Calbet JA, Robach P, Lundby C. The exercising heart at altitude. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2009;66(22):3601-13.
37. Rieger MG, Hoiland RL, Tremblay JC et al. One session of remote ischemic preconditioning does not improve vascular function in acute normobaric and chronic hypobaric hypoxia. *Exp Physiol*. 2017.
38. Kido K, Suga T, Tanaka D et al. Ischemic preconditioning accelerates muscle deoxygenation dynamics and enhances exercise endurance during the work-to-work test. *Physiological reports*. 2015;3(5):1-10.

Tables

Table 1. Cardiovascular hemodynamics during a 5-km cycling TT in IPC and SHAM conditions at low (F_IO₂ 0.18, 1200 m) and moderate (F_IO₂ 0.154, 2400 m) simulated altitude

km	HR (bpm)			SV (mL)			Q (L.min ⁻¹)			
	SHAM	IPC	%D	SHAM	IPC	%D	SHAM	IPC	%D	
			ES			ES			ES	
			90% CL			90% CL			90% CL	
Low altitude										
0.5	151.0	159.3	7.3%	154.5	159.9	4.1%	25.3	26.5	6.9%	
	±	±	0.57*	±	±	0.21*	±	±	0.32*	
	8.3	3.4	-0.14;1.28	8.3	6.8	-0.16;0.57	1.2	1.1	0.04;0.61	
1.0	158.5	170.5	8.2%	157.3	162.9	4.6%	26.2	27.6	8.2%	
	±	±	0.64*	±	±	0.23*	±	±	0.38*	
	5.5	3.2	-0.08;1.35	10.2	7.6	-0.07;0.52	1.7	1.3	0.13;0.63	
2.0	168.9	173.6	2.8%	158.8	161.0	1.7%	26.5	27.7	10.4%	
	±	±	0.23*	±	±	0.09	±	±	0.48*	
	2.6	2.1	0.13;0.32	10.7	9.5	-0.37;0.54	1.7	1.4	0.15;0.82	
3.0	173.1	176.7	2.1%	154.8	155.0	0.4%	27.1	27.8	1.3%	
	±	±	0.42*	±	±	0.02	±	±	0.06	
	2.6	2.0	0.23;0.60	10.2	9.7	-0.13;0.16	1.7	1.8	-0.11;0.24	
4.0	176.1	179.1	1.7%	154.3	162.2	3.8%	26.7	29.1	8.9%	
	±	±	0.34*	±	±	0.18	±	±	0.42*	
	2.5	2.3	0.15;0.53	9.5	9.4	0.03;0.33	1.5	1.7	0.02;0.82	
5.0	181.1	183.6	1.4%	151.5	151.6	-0.1%	26.6	27.4	-0.1%	
	±	±	0.27*	±	±	0.00	±	±	0.00	
	2.3	2.3	-0.04;0.58	8.8	9.3	-0.13;0.13	1.6	1.7	-0.12;0.11	
Moderate altitude										
0.5	161.9	154.0	-5.6%	168.3	169.1	3.1%	28.0	27.3	-1.8%	
	±	±	-0.49*	±	±	0.13	±	±	-0.07	
	4.2	7.1	-1.12;0.14	10.0	8.4	-0.35;0.62	2.0	1.6	-0.55;0.40	
1.0	167.8	164.6	-1.9%	167.0	177.5	6.4%	28.4	29.6	4.5%	
	±	±	-0.16	±	±	0.27*	±	±	0.18	
	3.7	3.2	-0.32;0.00	11.8	12.5	-0.08;0.63	2.2	2.3	-0.20;0.56	
2.0	172.4	169.1	-1.9%	172.1	176.3	3.1%	29.8	30.0	1.3%	
	±	±	-0.17	±	±	0.13	±	±	0.05	
	3.0	3.2	-0.34;0.00	13.7	12.8	-0.27;0.53	2.5	2.4	-0.35;0.45	
3.0	175.2	173.0	-1.3%	159.5	173.6	10.1%	27.9	29.8	7.6%	
	±	±	-0.23*	±	±	0.37*	±	±	0.29*	
	2.9	3.4	-0.54;0.07	14.9	12.3	-0.06;0.81	2.5	2.2	-0.16;0.73	
4.0	177.7	174.6	-1.7%	169.7	172.1	2.7%	30.3	30.1	0.4%	
	±	±	-0.31*	±	±	0.10	±	±	0.01	
	2.9	2.7	-0.54;-0.08	16.0	11.8	-0.34;0.54	2.8	2.1	-0.49;0.52	
5.0	180.8	179.8	-0.5%	161.5	171.1	4.9%	29.1	30.6	3.2%	
	±	±	-0.09	±	±	0.18	±	±	0.12	
	3.3	2.2	-0.46;0.29	16.0	16.2	-0.46;0.82	2.9	2.3	-0.67;0.92	

Values are mean ± SE (n=7).

*“Clear” ES (see Statistics section).

%D, percentage difference between SHAM and IPC

Table 2 – Changes in muscle hemodynamic variables and RPE during a 5-km cycling TT in IPC and SHAM conditions at low (F_O₂ 0.18, 1200 m) and moderate (F_O₂ 0.154, 2400 m) simulated altitude

km	Δ[Hb] (%)			Δ[THb] (uM)			RPE		
	SHAM	IPC	%D	SHAM	IPC	%D	SHAM	IPC	%D
			ES			ES			ES
			90% CL			90% CL			90% CL
Low altitude									
0.5	81.2	81.3	-0.8%	3.6	2.1	-1.5%	4.9	4.7	-5.9%
	±	±	-0.02	±	±	-0.24*	±	±	-0.29*
	6.1	6.3	-0.45;0.41	1.3	1.7	-0.57;0.10	0.4	0.4	-0.56;-0.01
1.0	86.3	87.0	0.2%	5.2	4.3	-0.9%	5.9	6.1	3.9%
	±	±	0.00	±	±	-0.15	±	±	0.18
	6.5	6.4	-0.42;0.43	1.5	1.9	-0.50;0.20	0.4	0.4	-0.25;0.62
2.0	93.2	93.3	0.0%	6.4	5.4	-1.0%	7.0	7.0	0.0%
	±	±	0.00	±	±	-0.17	±	±	0.00
	7.0	6.4	-0.40;0.40	1.6	1.9	-0.54;0.20	0.4	0.4	-0.33;0.33
3.0	96.7	96.8	0.2%	5.3	6.7	1.4%	7.8	8.0	2.5%
	±	±	0.01	±	±	0.20*	±	±	0.12
	7.3	6.5	-0.56;0.58	1.7	2.0	-0.12;0.53	0.3	0.3	-0.09;0.32
4.0	99.2	98.8	0.0%	5.0	6.3	1.2%	8.5	8.7	1.0%
	±	±	0.00	±	±	0.18	±	±	0.05
	7.8	6.8	-0.58;0.58	1.7	2.0	-0.16;0.52	0.3	0.3	-0.19;0.29
5.0	102.8	102.5	-0.2%	5.5	7.0	1.5%	9.6	9.5	-1.3%
	±	±	-0.01	±	±	0.22	±	±	-0.06
	8.2	7.3	-0.57;0.56	1.8	2.1	-0.10;0.54	0.3	0.3	-0.14;0.02
Moderate altitude									
0.5	81.8	79.4	-4.2%	5.0	3.3	-1.7%	4.5	4.4	-5.3%
	±	±	-0.07	±	±	-0.35	±	±	-0.19
	11.2	9.9	-0.31;0.17	1.4	1.4	-1.04;0.34	0.6	0.6	-0.71;0.34
1.0	86.7	84.5	-3.3%	6.8	5.0	-1.8%	5.7	5.4	-8.2%
	±	±	-0.06	±	±	-0.36	±	±	-0.30*
	11.7	10.3	-0.26;0.15	1.5	1.4	-1.08;0.37	0.5	0.6	-0.81;0.21
2.0	92.1	89.8	-3.7%	7.8	6.4	-1.5%	7.3	6.7	-11.9%
	±	±	-0.06	±	±	-0.30	±	±	-0.44*
	12.0	11.0	-0.27;0.15	1.6	1.6	-1.05;0.45	0.3	0.6	-1.05;0.17
3.0	95.4	92.7	-3.9%	7.8	6.3	-1.5%	8.4	7.8	-7.5%
	±	±	-0.09	±	±	-0.26	±	±	-0.27*
	12.1	11.1	-0.39;0.20	1.8	1.5	-0.91;0.39	0.2	0.3	-0.43;-0.11
4.0	96.8	93.5	-4.1%	7.4	5.5	-1.9%	8.9	8.7	-2.4%
	±	±	-0.10	±	±	-0.32	±	±	-0.09
	12.2	10.9	-0.37;0.17	1.8	1.6	-0.94;0.30	0.2	0.2	-0.19;0.02
5.0	100.0	96.0	-4.8%	8.3	6.1	-2.3%	9.9	9.8	-1.1%
	±	±	-0.12	±	±	-0.39*	±	±	-0.04
	12.8	11.5	-0.37;0.14	2.2	1.8	-1.00;0.21	0.1	0.1	-0.16;0.08

Values are mean ± SE (n=9).

* "Clear" ES (see statistics section).

%D, percentage difference between SHAM and IPC

Figures

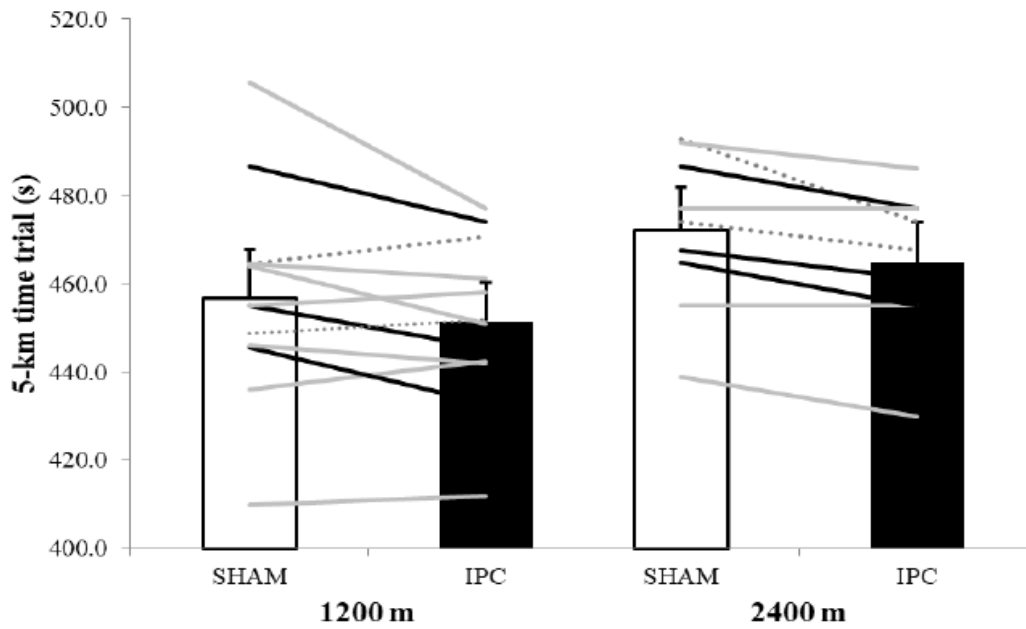


Figure 1 - Average and individual times to complete the TT in SHAM and IPC conditions at low and moderate simulated altitudes. The mean completion time was possibly faster at 1200 m (IPC, 451.6 s vs SHAM, 456.8 s) and likely faster at 2400 m (IPC, 464.8 s vs SHAM, 472.1 s). *Black lines* represent athletes who improved their time at both altitudes. *Gray dotted lines* depict athletes who improved only at moderate altitude. *Plain gray lines* represent all other athletes. Values are mean \pm 90% CI.

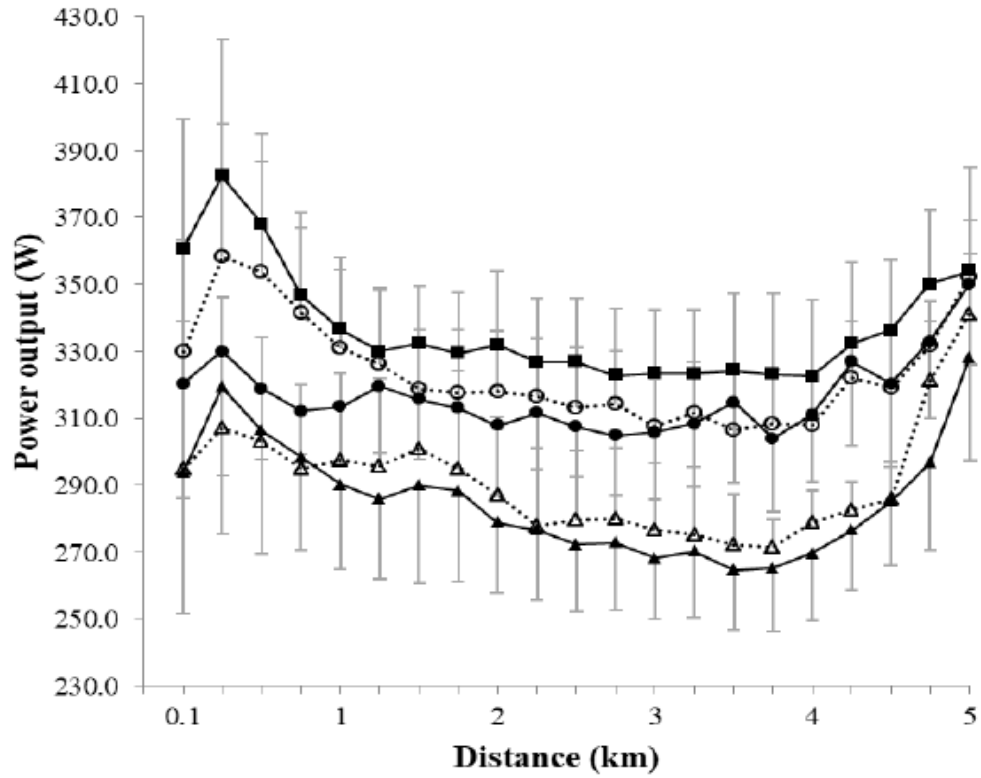


Figure 2 - Average power output during the TT at sea level (■, 331.3 ± 11.28 W), low (SHAM, ●, 315.1 ± 11.2 W; IPC, ○, 322.6 ± 8.7 W), and moderate simulated altitude (SHAM, ▲, 284.6 ± 12.7 W; IPC, △, 291.3 ± 9.8 W). Values are mean \pm 90% CI.

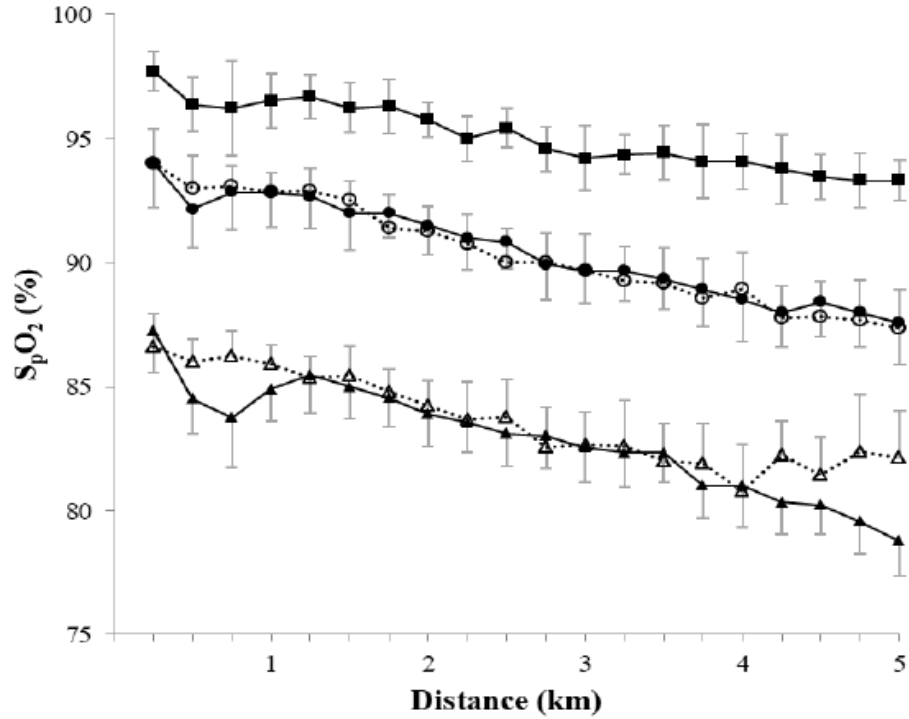


Figure 3 - Average changes in S_pO_2 (%) during the TT at sea level (■), low (SHAM, ●; IPC, ○), and moderate simulated altitude (SHAM, ▲; IPC, △). Mean S_pO_2 was 90.5% and 90.4% in SHAM and IPC at low altitude, and 82.8% and 83.7% in SHAM and IPC at moderate altitude. Differences between SHAM and IPC were “clear” from 500 m to 1000 m, at 3750, and from 4250 to 5000 m at moderate altitude. Values are mean \pm 90% CI.

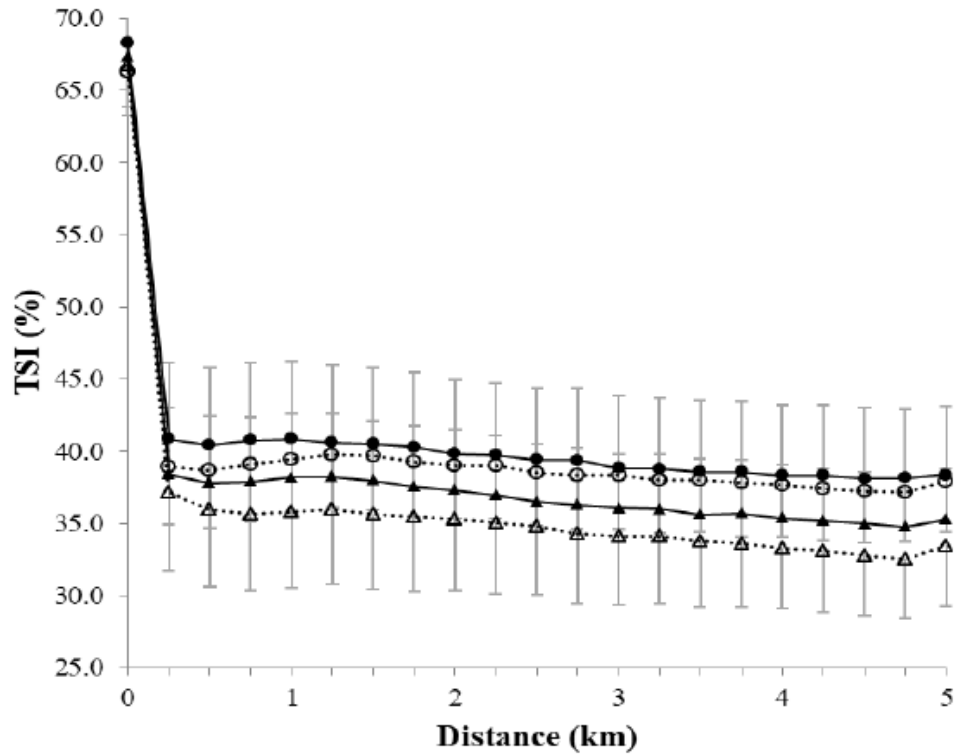


Figure 4 - Average changes in TSI (%) during the TT at low (SHAM, ●; IPC, ○) and moderate simulated altitude (SHAM, ▲; IPC, △). Mean TSI was 39.4% and 38.5% in SHAM and IPC at low altitude, and 36.6% and 34.6% in SHAM and IPC at moderate altitude. Differences between SHAM and IPC were “clear” from 1250 m to 1500 m and from 2750 m to 5000 m at moderate altitude. Values are mean \pm 90% CI.

Chapitre 4: Similar Recovery of Maximal Cycling Performance after Ischemic Preconditioning, Neuromuscular Electrical Stimulation or Active Recovery in Endurance Athletes

Manuscript has been accepted, and published (online, November 2020). Licence not required. © Journal of Sports Science and Medicine

PMID: 33239951

Le manuscrit a été accepté, et est publié (en ligne, novembre 2020). La version acceptée du manuscrit est intégrée à cette thèse (Permission non requise). © Journal of Sports Science and Medicine

PMID: 33239951

4.1 Résumé

Titre de l'article : Le préconditionnement ischémique, l'électrostimulation neuromusculaire et la récupération active permettent une récupération équivalente de la performance maximale en cyclisme

Neuf athlètes d'endurance ont exécuté deux CLM de 5 km séparés par un repos incluant l'IPC, l'ESM, ou la RA pour comparer l'efficacité des modalités (devis croisé randomisé). Les différences entre les conditions pour la performance, les marqueurs sanguins, la S_pO_2 , la FC, le volume sanguin musculaire ($[\Delta THb]$) et l'extraction d' O_2 ($[\Delta HHb]$) ont été évaluées au moyen des tailles d'effet de Cohen (ES) et une ANOVA à mesures répétées. La détérioration de la performance (IPC/RA/ESM: -6,1/-7,9/-5,4 sec; $p=0,84$; ES 0,05), l'augmentation du $[\Delta THb]$ avant le CLM#2 (IPC/RA/ESM: 13,3/14,6/15,0%; $p=0,79$; ES 0,06) et les changements des marqueurs sanguins (ex. : lactate, pH) étaient similaires entre les modalités, de même que la S_pO_2 , la FC et la $[\Delta HHb]$ à l'effort. L'IPC est aussi efficace que l'ESM et la RA pour moduler le volume sanguin musculaire et l'élimination des déchets métaboliques en période de récupération, de même que la performance aérobie maximale subséquente.

Similar Recovery of Maximal Cycling Performance after Ischemic Preconditioning, Neuromuscular Electrical Stimulation or Active Recovery in Endurance Athletes

Pénélope Paradis-Deschênes^{1,2}, Julien Lapointe¹, Denis R. Joanisse^{1,2}, François Billaut^{1,2}

Authors affiliation

¹Department of Kinesiology, Laval University, Quebec, QC, CANADA

²Quebec Heart and Lung Institute, Quebec, QC, CANADA

Corresponding author

A/Prof François Billaut, Ph. D.

Département de kinésiologie, Université Laval

2300, rue de la Terrasse, Québec, QC, G1V 0A6, Canada

Email : francois.billautkin.ulaval.ca

Journal

Journal of Sports Science and Medicine

Preferred running head

IPC as a recovery modality

Abstract word count

224 words

Texte only word count

5 271 words

Number of tables and figures

3 tables and 4 figures

4.2 Abstract

This study investigated the efficacy of ischemic preconditioning (IPC) on the recovery of maximal aerobic performance and physiological responses compared with commonly used techniques. Nine endurance athletes performed two 5-km cycling time trials (TT) interspersed by 45 minutes of recovery that included either IPC, active recovery (AR) or neuromuscular electrical stimulation (NMES) in a randomized crossover design. Performance, blood markers, arterial O₂ saturation (S_pO₂), heart rate (HR), near-infrared spectroscopy-derived muscle oxygenation parameters and perceptual measures were recorded throughout TTs and recovery. Differences were analyzed using repeated-measures ANOVAs and Cohen's effect size (ES). The decrement in chronometric performance from TT1 to TT2 was similar between recovery modalities (IPC: -6.1 sec, AR: -7.9 sec, NMES: -5.4 sec, $p = 0.84$, ES 0.05). The modalities induced similar increases in blood volume before the start of TT2 (IPC: 13.3%, AR: 14.6%, NMES: 15.0%, $p = 0.79$, ES 0.06) and similar changes in lactate concentration and pH. There were negligible differences between conditions in bicarbonate concentration, base excess of blood and total concentration of carbon dioxide, and no difference in S_pO₂, HR and muscle O₂ extraction during exercise (all $p > 0.05$). We interpreted these findings to suggest that IPC is as effective as AR and NMES to enhance muscle blood volume, metabolic by-products clearance and maximal endurance performance. IPC could therefore complement the athlete's toolbox to promote recovery.

Keywords : Blood flow restriction, endurance, lactate, muscle oxygenation, NIRS

4.3 Version complète de l'article

Introduction

Strategies for adequate acute recovery can make the difference between failure and success in many sports situations. This is particularly relevant when athletes have to perform maximal efforts interspersed with short recovery times (<1 h) that limit a complete return to homeostasis (e.g. track cycling or cross-country sprint skiing events) (Barnett, 2006). The inability to maintain subsequent performance is multifactorial (Knicker et al., 2011), but blood flow appears determinant during recovery by optimizing oxygen (O₂) and nutrient delivery and clearing away metabolic by-products from active muscles (Borne et al., 2017; Malone et al., 2014b). Active recovery (AR) is highly used by athletes (Ortiz et al., 2019; Van Hooren and Peake, 2018) and has been reported to improve subsequent performance compared to passive rest (Connolly et al., 2003; Greenwood et al., 2008; Weltman et al., 1977). For example, performing AR at 30% of maximal aerobic power (MAP) between two maximal aerobic efforts reduced blood lactate and led to greater performance in trained cyclists, compared to passive recovery and neuromuscular electrical stimulation (NMES) of quadriceps muscle (Malone et al., 2014a). While AR can readily maintain both the arterial inflow to and venous return from fatigued muscles, two main determinants of a successful recovery strategy, some authors have suggested that the use of a passive approach with similar effects on blood flow could limit intramuscular glycogen store depletion and thereby further improve the overall recovery process (Barnett, 2006; Monedero and Donne, 2000). The quest to optimize recovery strategies has led to investigations of varied passive modalities that could reproduce the benefits of AR on limb blood flow with the benefits of limiting exercise (Borne et al., 2017; MacRae et al., 2011; Malone et al., 2014a).

Among these recovery interventions, NMES represents an efficient alternative, particularly when the stimulations are executed on the calf muscles, which have been termed the “peripheral venous heart” (Borne et al., 2017; Izumi et al., 2010). For example, both NMES of the calf muscles for 15 min and AR, but not passive recovery, were found beneficial to speed up the return of pH, blood lactate and bicarbonate concentrations to initial values and to maintain running shuttle performance (Bieuzen et al., 2014). Furthermore, NMES performed for ~25-30 min increased calf arterial inflow, measured by plethysmography, and performance recovery between 30-s supramaximal efforts (Borne et al., 2017) and 1000-m kayak time trials (TT) (Borne et al., 2015). The NMES modality can be mixed with other strategies, such as hydration and nutritional intake, and represents an alternative during competitive events where a proper AR protocol is unfeasible, for example due to space or equipment availability. However, NMES suffers from some pitfalls (Barnett, 2006; Borne et al., 2015; Malone et al., 2014b). This recovery modality requires specific equipment that is not always available to large teams, requires drying of the skin, and stimulating electrodes must be worn

beneath a skinsuit to be in direct contact with the athlete's skin, which is not practical in some situations. Thus, there is a scope to investigate the efficacy of other non-invasive, affordable and simple modalities for inclusion in the athlete's toolbox for enhanced recovery in order to face varied situations.

Ischemic preconditioning (IPC) is a strong candidate in this respect. This manoeuvre involves repeated episodes of muscle ischemia administered via compression of a pressure cuff wrapped proximally around a limb, followed by rapid reperfusion. IPC can acutely improve performance shortly after the manoeuvre, particularly during maximal aerobic exercise where the oxidative system is fully taxed (Bailey et al., 2012; Paradis-Deschênes et al., 2018; Salvador et al., 2016). Though the precise mechanisms of action are still under investigation, performance enhancement has been associated with improvements in local vasodilation, blood flow and, ultimately, O₂ uptake (Bailey et al., 2012; Enko et al., 2011; Kilding et al., 2018; Paradis-Deschênes et al., 2016). Clinical studies have also reported slowing acidosis, reduced lactate production, as well as lesser adenosine triphosphate and glycogen depletion during, or after prolonged ischemia preceded by IPC (Andreas et al., 2011; Salvador et al., 2016). Taken together, these results suggest a potential impact of IPC on recovery processes, but this has received very little experimental attention. Four cycles of intermittent bilateral cuff inflation performed before successive 50-m swimming sprints led to better performance 2 h (1.0%) later, compared to a SHAM procedure (Lisboa et al., 2017). In contrast, when IPC was performed after a simulated rugby match, it did not improve performance during an agility T-test and vertical jumps, compared to passive rest (Garcia et al., 2017). To the best of our knowledge, no study has documented this potency during endurance exercise, which could benefit the most from IPC.

This study therefore aimed to investigate the potential of IPC to enhance the recovery of performance and specific physiological responses, including blood markers, arterial O₂ saturation (S_pO₂), heart rate (HR), muscle oxygenation parameters (i.e., blood volume, O₂ extraction, tissue saturation index) during two simulated 5-km TT separated by a short (< 1 hr) resting period. A major limitation of IPC studies is the difficulty to blind participants to the experimental procedure, which involves high pressures, and which often leads to placebo effect. We therefore used a cross-over design to evaluate IPC against two other modalities that also enhance blood flow and performance and that are commonly used by trained athletes, namely active recovery and NMES. We hypothesized that the three modalities would impact muscle blood volume, but that IPC would further increase O₂ uptake and performance during a subsequent maximal effort.

Methods

Ethics Approval

The study was approved by the Ethics Committee of the University, and adhered to the principles established in the Declaration of Helsinki. Participants provided written informed consent after being explained the experimental procedures, associated risks and potential benefits.

Participants

Thirteen trained male road cyclists, runners and triathletes volunteered. Two dropped out due to external commitments or injuries unrelated to the study protocol, 2 were excluded due to their maximal O₂ consumption (VO₂max) being < 50.0 mL·kg⁻¹·min⁻¹ as an initial selection criterion, and 9 completed the study (mean±standard error, age 26.4 ± 1.6 years; body mass 75.5 ± 3.5 kg; body height 1.80 ± 0.02 m; body fat 9.6 ± 1.4 %; VO₂max 61.9 ± 3.2 mL·kg⁻¹·min⁻¹; MAP 397 ± 11 W). Subjects trained on average 8.0 ± 0.6 h/week in an endurance sport at the time of the study and had at least 2 years of training history in their respective sport. A minimal cycling experience was required for runners. All participants were non-smokers, free of health problems and injuries, and did not use any medication or any other tobacco/nicotine products. None of them had previously used IPC or NMES.

Study Design

Participants visited the laboratory for two preliminary visits (for a maximal incremental step test and familiarization of the recovery interventions, and for a 5-km TT practice) and then for three experimental trials conducted in a randomized crossover design. During all experimental sessions, participants performed two TTs interspersed by one of the three recovery modalities, and measurements were made before, during and after the two TTs. The timeline for every experimental session was as follows: 5-min supine rest (near-infrared spectroscopy (NIRS) baseline: BS_{TT1}), 10-min standardized self-paced warm-up, 2-min rest seating on bike, 5-km TT (TT1), 2-min rest seating on bike (recovery measurements every 30 sec), blood samples (Post-TT1), 3-min cool down, 30-min recovery intervention (IPC, AR, NMES), 15-min rest (including blood samples, BS_{TT2}, transition and equipment adjustments), 3-min standardized self-paced re-activation, 2-min rest seating on bike, 5-km TT (TT2), 2-min rest seating on bike (recovery measurements), blood samples (Post-TT2), 3-min cool down, 5 min supine rest and arterial occlusion (AO, see Near-infrared spectroscopy). All sessions were performed at the same time of the day to avoid potentially confounding circadian rhythm effects and were separated by a minimum of 3 days to avoid residual fatigue and a maximum of 7 days. Temperature (22.1 ± 0.1°C) and humidity (31.5 ± .2%) were kept constant in the laboratory. Prior to each testing day, participants

were asked to record and replicate their dietary intake and physical activity respectively for 24 h and 72 h before testing, vigorous exercise was avoided for 48 h and alcohol and caffeine were refrained from for 24 h. The handlebars and seat settings of each device (Excalibur Sport, Velotron Elite) were individualized and replicated throughout the study.

Experimental Protocol

Preliminary Testing

During the first visit, resting HR and blood pressure (inclusion criteria: <100 beats per minute, <140/90 mmHg) were recorded in a seated position and baseline characteristics (body height, body mass and body fat) were measured. The percentage body fat was measured by bioelectrical impedance (Tanita TBF-310; Tanita Corp. of America Inc., Arlington). Thigh skinfold thickness (mean 6.4 ± 0.6 mm) and thigh circumference (mean 57.5 ± 1.5 cm) were also measured as there are known factors to respectively influence the penetration of near-infrared light through muscle tissue (see Near-infrared spectroscopy) (McCully and Hamaoka, 2000) and the occlusion of arterial blood flow (Loenneke et al., 2012). The percentage body fat was measured by bioelectrical impedance (Tanita TBF-310; Tanita Corp. of America Inc., Arlington Heights, IL). The participant was then familiarized, for 5 to 10 min per modality, to IPC by progressively inflating blood pressure cuffs to 220 mmHg (1 cycle per lower limb), and to NMES by increasing transcutaneous electrical impulses until visible contraction of the calf muscles. After the familiarization, the participant was positioned on an electromagnetically-braked cycle ergometer (Excalibur Sport, Lode, the Netherlands) for a 2-min baseline in a seated position and a 5 min warm-up at 100 W before the maximal incremental step test (30 W per min until volitional exhaustion) to assess the VO_2max and the MAP. Expired gases were analyzed breath-by-breath throughout the test (Breezesuite, MedGraphics Corp., Minnesota, Saint Paul, USA).

The second preliminary visit started with a 10-min self-paced warm-up during which power output, speed and gear were continuously noted by the experimenter and strictly reproduced thereafter. After a 2-min bike seated rest, the participant performed a 5-km TT.

5-km Ergometer Time Trial

The 5-km TTs were executed on a computer-controlled electrically braked cycle ergometer (Velotron Elite, RacerMate, Seattle, WA, USA). The 10-min warm-up before TT1 and the 3-min re-activation phase before TT2 were self-paced and standardized for each athlete, so that power output, speed and gear from the first session were strictly reproduced in every experimental session. This ensured minimum effect of warm-up on primary variables of investigation between trials. Participants were instructed to complete the 5-km distance as quickly

as possible and to remain seated, with the distance travelled as the only available information to them. They were strongly verbally encouraged during all exercise protocols and were warned to give a maximal effort in the first TT1 without pacing. The 3-min cool down was performed at a load individually adjusted from the results of their maximal incremental step test (30% MAP) after each TT.

Recovery Modalities

The delay between both TTs was timed and reproduced at every session (IPC: 54 ± 1 min; NMES: 54 ± 1 min; AR: 53 ± 1 min). Recovery interventions were specifically applied to replicate as much as possible the procedures commonly employed by athletes in the field and in research studies and were matched for total resting duration (30 min). They were as follows:

1) IPC: In a supine position, non-elastic nylon blood pressure cuffs (WelchAllyn, Skaneateles Falls, NY, USA, width: 21 cm) were positioned around each upper thigh under the gluteal line and rapidly inflated to 220 mmHg for 5 min to prevent arterial inflow. This was repeated three times per limb, alternately, with each compression episode separated by 5 min of reperfusion (cuff release). This protocol has previously been shown to completely occlude vascular arterial inflow (Sabino-Carvalho et al., 2016), alter physiological responses and enhance acute endurance performance (Bailey et al., 2012; Paradis-Deschênes et al., 2018). The intervention lasted 30 min.

2) AR: The participant remained seated on the bike after the 3-min cool down and cycled at 30% MAP for an additional 10 min in order to simulate a practical AR phase (i.e., often <15 min) that athletes would typically perform in the field when two maximal efforts are repeated close to each other (for review see (Van Hooren and Peake, 2018)). Then, they remained seated quietly for 20 min on a bed adjacent to the bike to complete the 30-min period.

3) NMES: In a prone position, two self-adhesive electrodes (Veinopack, Ad Rem Technology, Paris, France, surface 8 x 13 cm) were placed on the medio-central part of both calves and connected to an electrical stimulator (Veinoplus Sport, Ad Rem Technology, Paris, France). The stimulation voltage ranged from 9 to 18 V_{peak} (corresponding level selected by the participants in the current study: 27 ± 2) and was adjusted manually depending on participant tolerance (i.e., comfortable sensation) and the investigator (minimal threshold: visible contraction of the calf muscles). The specific stimulation modulation pattern of the Veinoplus Sport automatically changed every 5 min and resulted in 60 to 90 calf muscles contractions per minute for 30 minutes. Although NMES has been applied for varied periods of time, this stimulation pattern has been previously described and successfully used on the calf muscles to optimize venous return and performance in

varied recovery studies using maximal endurance exercise including cycling (Bieuzen et al., 2014; Borne et al., 2017; Borne et al., 2015; Izumi et al., 2010).

Instrumentation and Measurements Analysis

Power Output

The power output was continuously recorded from the Velotron ergometer and was averaged over a period of 10 sec leading up to every 250 m.

Near-Infrared Spectroscopy

A portable spatially resolved, dual wavelength NIRS apparatus (PortaMon, Artinis Medical Systems BV, The Netherlands) was installed on the distal part of the right vastus lateralis muscle belly (approximately 15 cm above the proximal border of the patella), parallel to muscle fibres, to quantify changes in the absorption of near-infrared light by oxy-hemoglobin (HbO₂) and deoxy-hemoglobin (HHb). The skinfold thickness (6.4 ± 0.6 mm) was measured at the site of the application of the NIRS using a Harpenden skinfold caliper (British Indicators Ltd, West Sussex, Great Britain) during the first session, and was less than half the distance between the emitter and the detector (i.e., 20 mm). This thickness allows adequate penetration of near-infrared light into muscle tissue for valid measurements (McCully and Hamaoka, 2000). The device was packed in transparent plastic wrap to protect it from sweat and fixed with tape. Black bandages were used to cover the device from interfering background light. The position of the apparatus on the thigh was marked with an indelible pen for repositioning during the subsequent visit. The pressure cuff used to induce IPC was positioned above the NIRS device and did not affect the placement of the device.

A modified form of the Beer-Lambert law, using two continuous wavelengths (760 and 850 nm) and a differential optical path length factor of 4.95 was used to calculate micromolar changes in tissue [HbO₂], [HHb] and total hemoglobin ([THb] = [HbO₂] + [HHb]). Changes in tissue saturation index (TSI = [HbO₂]/[THb]) were also used as an index of tissue oxygenation since it reflects the dynamic balance between O₂ supply and consumption in the tissue microcirculation (Ferrari et al., 2004; van Beekvelt et al., 2001). This parameter is independent of near-infrared photon path length in tissue. Before the first TT, one minute of baseline values was analyzed once the signal was stabilized (BS_{TT1}). Muscle oxygenation changes (Δ [HHb], Δ [THb] and Δ TSI) during exercise and recovery were then normalized to this resting baseline in order to exclude the effects of TT1 and recovery on subsequent muscle oxygenation changes. Δ [HHb] was expressed in percentage of the average of the maximal amplitude calculated during the AO (Δ [HHb], %AO). The AO was performed after

each experimental session by inflating the cuff on the right thigh at 220 mmHg for ~3–5 min to obtain a physiological calibration of the NIRS signals. The cuff pressure was released after reaching a plateau in the [HHb] and TSI signal. Δ [HHb] was taken as an index of muscle O₂ extraction (van Beekvelt et al., 2002), Δ [THb] as a change in regional blood volume (van Beekvelt et al., 2001), and the difference between BS_{TT1} and BS_{TT2} (Δ BS) as an index of change in muscle oxygenation parameters induced by the recovery modalities. NIRS data were acquired continuously at 10 Hz and were averaged over 10 sec for every 250 m of the TT, and every 30 sec for a 2-min period immediately after exercise. A 10th order zero-lag low-pass Butterworth filter was applied to smooth NIRS signal (Paradis-Deschênes et al., 2018).

Arterial O₂ Saturation and Heart Rate

S_pO₂ and HR, measured from an adhesive forehead sensor secured with a headband connected a pulse oximeter (Nellcor Bedside, Nellcor Inc. Hayward, CA), were recorded every 250 m during TT and every 30 sec for a 2-min period immediately after exercise. This technique has been shown to be in good agreement with hemoglobin O₂ saturation based on arterial blood analysis over the 70-100% range (Romer et al., 2007). The S_pO₂ measured at the forehead is also highly correlated with the O₂ saturation measured by direct arterial blood measurements ($R^2 = 0.90$, $P < 0.0001$) and has significantly lower bias and greater precision for S_pO₂ ($0.3 \pm 1.5\%$) and HR ($1.8 \pm 5.5\%$) than finger probes in athletes (Yamaya et al., 2002).

Blood Sampling

Blood samples (92- μ L) were drawn from fingertips using disposable lancets (Safety-Lancet Neonatal, Sarstedt, Germany) at rest at the first experimental session (baseline), and at three additional time points during others testing sessions: 2 min after each TT and immediately after the 30-min period of each recovery modality. Samples were collected into a capillary tube (Epoc® Care-fill™, Siemens Healthinners, Germany) and immediately transferred into the sample well of a test card (Epoc® Test Card, Siemens Healthinners, Germany) for analysis with the Epoc® device (Epoc® Blood Analysis System, Siemens Healthinners, Germany). This device was used to measure pH, carbon dioxide and O₂ partial pressure, concentrations of sodium, potassium, ionized calcium, chloride, glucose, lactate, and hematocrit. Moreover, concentrations of hemoglobin, bicarbonate, total carbon dioxide, arterial blood O₂ saturation, base excess of extracellular fluid, and base excess of blood were calculated in device. Prior to data collection, the analyzer was calibrated according to the manufacturer's specifications (i.e., thermal quality calibration with a buffered aqueous solution).

Perceptual Measures

The rate of perceived exertion (RPE) was recorded every 500 m of the TT using the Borg 10-point scale to assess subjective perceived exertion. Recovery intervention was evaluated by two questions immediately after each recovery modality (“How do you rate the efficacy of this recovery intervention?” and ‘How did you like this recovery intervention?’) by means of a 10-point Likert scale, ranging from 1 (not at all) to 10 (very, very much) (Bieuzen et al., 2014).

Statistical Analysis

We evaluated the magnitudes of difference for performance and physiological variables within condition (recovery vs. rest; TT2 vs. TT1). We also evaluated the percentage difference between IPC, AR and NMES for the TT1, the recovery period and the changes between trials (TT2 vs. TT1, Δ TT). Practical significance was evaluated using Cohen’s effect sizes (ES) \pm 90% confidence limits, and compared to the smallest worthwhile change that was calculated as the standardized mean difference of 0.2 between-subject standard deviations (Batterham and Hopkins, 2006; Hopkins et al., 2009). Standardized effects were classified as small (0.2-0.49), moderate (0.5-0.79) or large (\geq 0.8) (Hopkins et al., 2009). The effect of IPC was deemed “unclear” if chances of having better/greater and poorer/lower changes in performance and physiological variables were both $>$ 5% (Batterham and Hopkins, 2006; Hopkins et al., 2009). All variables were log-transformed before analysis (Hopkins et al., 2009), except for Δ TSI during recovery, [BE(ecf)], and [BE(b)]. Furthermore, the differences in performance and physiological responses across the two time trials and between the three recovery modalities were also analyzed using repeated-measures ANOVA tests (three levels: IPC, NMES and AR). Tukey’s HSD post-hoc analyses were used to locate differences among pairs of means when ANOVAs revealed significant F-ratio for main and interactive effects. The level of significance was set at $P < 0.05$. Raw data are reported as mean \pm SE for clarity.

Results

Performance parameters

Average completion times and individual percentage differences in the two TTs are displayed in Figures 1 and 2, respectively. The calculated smallest worthwhile change for TT time in IPC, NMES and AR equated to 4.4 sec, 5.5 sec and 4.7 sec, respectively. When every recovery modality was examined separately, TT2 was clearly slower than TT1 after IPC (6.1 sec, ES 0.21) and AR (7.9 sec, ES 0.28), whereas the TT1-TT2 change was less than the smallest worthwhile change after NMES (5.4 sec, ES 0.19). Of note is that TT1 was the slowest in NMES (clear difference vs. AR: 2.5 sec, ES 0.21). However, when comparing performance changes between modalities, there was no difference between conditions (IPC vs. AR: ES 0.07, $p = 0.84$; IPC vs. NMES: ES -0.02, $p = 0.97$; AR vs. NMES: ES -0.09, $p = 0.72$).

*** Figures 1 and 2 here***

The power output profiles during the TTs are displayed in Figure 3. There were clear differences within every condition with a lower power output in TT2 compared to TT1. The power output was higher in IPC and AR conditions, compared to NMES, during the first half of the TT1, but mirroring the chronometric performance, there was no difference between conditions for performance changes (IPC vs. AR: ES -0.03, $p = 0.95$; IPC vs. NMES: ES 0.01, $p = 0.99$; AR vs. NMES: ES 0.04, $p = 0.93$).

*** Figure 3 here***

Physiological Responses

Muscle oxygenation values at baseline and changes following TTs and recovery are displayed in Table 1. Figure 4 shows a schematic representation of these values over the course of the trials and recovery. Overall, all modalities increased local blood volume during the recovery period between the TTs, compared to resting baseline, and remained higher during the second TT with no differences between conditions (IPC vs. AR: ES 0.07, $p = 0.81$; IPC vs. NMES: ES 0.09, $p = 0.61$; AR vs. NMES: ES 0.02, $p = 0.94$). Muscle O₂ extraction did not change and there were no differences between conditions.

*** Table 1 and Figure 4 here***

Mean values of blood parameters at rest and immediately after TTs and recovery are displayed in Table 2. There were some clear differences between changes in IPC and AR. Specifically, differences between TT2 and TT1 were lower after IPC compared to AR, but not significant, for carbon dioxide partial pressure (ES 0.28 ± 0.38 , $p = 0.85$), total carbon dioxide (ES 0.42 ± 0.52 , $p = 0.25$), and concentrations of bicarbonates (ES 0.45 ± 0.56 , $p = 0.81$) and base excess of blood (ES 0.36 ± 0.56 , $p = 0.43$) and extracellular fluid (ES 0.38 ± 0.48 , $p = 0.28$). However, no approach appears to provide a systematically greater benefit in the recovery of these measures overall, all appearing to allow for a rapid clearance of metabolic by-products. In all conditions, values remained within their normal clinical range at all times.

*** Table 2 here***

Table 3 shows changes to HR and S_pO₂ values during TTs and recovery. Overall, all modalities decreased HR and increased S_pO₂ during the second TT, compared to TT1, with no differences between conditions.

*** Table 3 here***

Perceptual Measures

Mean RPE was not different within conditions (TT2 compared to TT1) and there was no difference between the three recovery modalities. There were, however, clear differences between conditions for the perception of efficacy (IPC: 8.3 ± 0.4 ; NMES: 7.6 ± 0.6 ; AR: 6.8 ± 0.8) and appreciation of the technique (IPC: 6.6 ± 0.5 ; NMES: 6.9 ± 0.8 ; AR: 7.9 ± 0.5), with clearly higher scores for IPC (compared to AR: ES 0.74 ± 0.79 ; NMES ES 0.31 ± 0.26) and AR (IPC: ES 0.65 ± 0.60 ; NMES: ES 0.59 ± 0.81), respectively.

Discussion

This study examined the effects of IPC administered during recovery on subsequent endurance performance and associated physiological responses compared to two other recovery modalities commonly used by athletes in the sporting field (active recovery and neuromuscular electrical stimulation). The main practical finding was that the performance decrement in a second 5-km cycling time trial repeated after less than an hour of recovery was similar in the three modalities. IPC did not outperform AR nor NMES in preserving endurance performance. The increase in muscle blood volume and metabolic by-products clearance after recovery, as well as the physiological responses (i.e. muscle O_2 extraction, HR and S_pO_2) during the second 5-km TT were also similar in the three modalities.

IPC has been reported to improve acute performance shortly after the procedure in various contexts especially when the oxidative system contributes greatly to the energy provision (Bailey et al., 2012; Paradis-Deschênes et al., 2018; Salvador et al., 2016). However, studies where IPC is applied during recovery are scarce, do not include prolonged efforts and present conflicting results. For example, IPC performed after a simulated rugby match did not improve performance on an agility T-test and vertical jumps, compared to passive rest (Garcia et al., 2017). On the other hand, when compared to SHAM protocols, IPC induced beneficial effects on 50-m swimming sprints 2 and 8 h later (Lisboa et al., 2017) and on power production and sprint performance immediately and 24 h after IPC (Beaven et al., 2012), emphasizing the potential of this technique for recovery and the need for further investigations. Within the current cross-over randomised design, the performance decrement from one TT to the other was similar between the three recovery modalities (IPC: -6.1 sec; NMES: -5.1 sec; AR: -7.9 sec, $p=0.84$, ES 0.05), indicating that none of the tested strategies was more efficient than the others in these trained endurance athletes. The decrease in power output occurred mostly in the first half of the TT (IPC: -24 W; NMES: -21 W; AR: -25 W) and was not different between modalities despite participants' perception of efficacy and preference for IPC and AR, respectively. Corresponding to this reduce work rate, participants displayed higher S_pO_2 and lower HR and changes in blood markers after the second TT. NMES was the only condition with no clear within-group difference between TT1 and TT2 (ES 0.19). However, it is important to mention that TT1 was also the slowest in this condition (clearly different from AR for

completion time and from AR and IPC for power output developed in the first half of the TT), likely leading to this statistical artifact.

One of the main pitfalls of IPC research is the difficulty to blind participants to the high cuff pressure exerted on the limb. Thus, to avoid a potential placebo effect derived from the intervention and to reduce the cumbersomeness of the protocol, we opted to not include a SHAM condition, with a cuff inflated at ~20 mmHg as done in many IPC studies, or a fourth “true” control condition with passive rest between the two TTs. Instead, we chose to compare IPC to two other modalities that are commonly employed by athletes in training and competitive settings and whose recovery benefits have been robustly demonstrated and, like IPC, are also mainly derived from blood flow improvement (Barnett, 2006; Bieuzen et al., 2014; Borne et al., 2017; Greenwood et al., 2008; Malone et al., 2014b; Monedero and Donne, 2000; Weltman et al., 1977). Although it is difficult to ascertain whether IPC would really improve subsequent performance, the present design compares its potential efficacy against proven ergogenic methods, which were ultimately used as “practical controls”. In fact, athletes do not use passive rest to accelerate the recovery of physiological responses and performance in real sport settings (Van Hooren and Peake, 2018), which makes the conclusion of the current study more relevant and applicable. Therefore, we interpreted these findings to suggest that IPC was at least as efficient in maintaining maximal endurance performance as the two other recovery modalities, which adds to the current literature on the efficacy of this technique for aerobic exercise when the choice of a particular modality is limited by space, equipment availability or other contextual reasons.

The similar effects of the three recovery modalities on performance could be partly explained by their equivalent effect on the increase of local blood volume ($\uparrow\Delta BS$, ~14%), suggesting an enhancement of muscle perfusion immediately before the second TT. IPC has been reported to improve vasodilation and blood flow at rest (Enko et al., 2011; Kraemer et al., 2011; Paradis-Deschênes et al., 2016), and NMES and AR are typically used in recovery for their “muscle pump effect” on the vascular system resulting from low-frequency stimulation and voluntary muscle contractions, respectively (Bangsbo et al., 1994; Borne et al., 2017; Grunovas et al., 2007; Layec et al., 2008). For example, Borne et al. reported a greater increase in calf arterial inflow after NMES (~243%), compared to passive rest (~66%), and this was positively correlated with performance (Borne et al., 2017). This NMES-derived hyper-perfusion response has also been demonstrated to reduce the muscle blood flow limitations before exercise or the spatial heterogeneities within the active muscles during exercise (Layec et al., 2008). Thus, despite the fact that NIRS does not offer a robust assessment of blood flow since it does not detect change in blood velocity (DeLorey et al., 2003), the increase in local blood volume in the present study is in accordance with previous studies and suggests enhanced perfusion following all three modalities.

The higher local blood volume in the quadriceps muscle following all three modalities did not transfer into higher muscle O₂ extraction (estimated non-invasively through [HHb] changes), which is in agreement with some, but not all, studies. Indeed, IPC accelerated muscle deoxygenation dynamics and enhanced performance during whole-body cycling (Kido et al., 2015), and increased muscle perfusion and O₂ uptake in strength-trained athletes, albeit during maximal contractions (Paradis-Deschênes et al., 2016). However, IPC applied in hypoxia before 2 repeated 5-km cycling TTs, compared to SHAM, did not improve the TT performed immediately after the intervention, but prevented the performance decrement 2 h later, probably through greater O₂ extraction (da Mota et al., 2019). This is in accordance with the delayed positive effect of IPC observed on sprint swimming performance at sea level (Lisboa et al., 2017). Thus, one may argue that there may exist a minimum time delay for the IPC-derived effects (e.g., improved tissue perfusion and metabolism) to come into play and enhance performance. The timing of the IPC procedure before a subsequent exercise and the delayed physiological effects should be investigated in future studies. It could also be argued that the subsequent TT in this study could have been limited by factors other than O₂ delivery and consumption (Amann, 2011; Knicker et al., 2011).

Maintaining blood flow after exercise is also paramount to remove metabolic by-products (such as hydrogen ions, inorganic phosphate) produced during high-intensity exercise from the contraction sites and to convert lactate back to glucose (Ament and Verkerke, 2009; Borne et al., 2017; Malone et al., 2014b; Neric et al., 2009). The ergogenic effects of AR and NMES in that regards have already been reported (Bieuzen et al., 2014; Borne et al., 2017) and clinical studies on IPC have also reported slowing of acidosis and reduced lactate production (Andreas et al., 2011; Salvador et al., 2016). However, experimental effects may be more easily detected when compared to a control condition with passive rest. In the present study, IPC was compared to modalities that were reported to be ergogenic on several occasions and, hence, displayed neither beneficial nor detrimental effects on blood markers during recovery and subsequent exercise. All TTs induced metabolic acidosis, and not surprisingly, a decrease in base excess, with no differential impact of the recovery modality. Moreover, despite some marginal differences between modalities after 30 min of recovery, values for pH (7.44 to 7.48) and the concentrations of lactate (4.1 to 4.8 mmol•L⁻¹), bicarbonates (22.7 to 24.2 mmol•L⁻¹) as well as the base excess of blood (-0.6 to 0.4 mmol•L⁻¹) were within the normal clinical range. Studies including more frequent blood samples during recovery are warranted to evaluate potential differences between modalities in the time course of recovery. These results combined with the fact that the performance decrement was not different between conditions, suggested that the three modalities allowed an equivalent return to resting baseline conditions.

Conclusion

This study demonstrated that IPC enhanced muscle blood volume and metabolic by-product clearance and maintained muscle oxygenation and performance during a second 5-km time trial in endurance-trained athletes to the same extent as active recovery and neuromuscular electrical stimulation. Thus, IPC may represent an affordable and easy technique for athletes when the choice of a recovery strategy is limited by practical and/or meteorological considerations.

Acknowledgments

The authors thank the athletes for their participation in this study. We also sincerely thank all graduate and undergraduate students from our research group for their assistance during sessions. This work was supported by a research grant from the Institut national du sport du Québec (FO122232) to FB, and PhD scholarships (Jean Aimé Simoneau and Claude Bouchard – Monique Chagnon) from Laval University to PPD. The authors have no conflict of interest to declare. The authors have no conflicts of interests to declare. The experiments comply with the current laws of the country in which they were performed.

References

- Amann, M. (2011) Central and Peripheral Fatigue: Interaction during Cycling Exercise in Humans. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 43, 2039-2045.
- Ament, W. and Verkerke, G.J. (2009) Exercise and fatigue. *Sports Medicine* 39, 389-422.
- Andreas, M., Schmid, A.I., Keilani, M., Doberer, D., Bartko, J., Crevenna, R., Moser, E. and Wolzt, M. (2011) Effect of ischemic preconditioning in skeletal muscle measured by functional magnetic resonance imaging and spectroscopy: a randomized crossover trial. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 13, 10.
- Bailey, T.G., Birk, G.K., Cable, N.T., Atkinson, G., Green, D.J., Jones, H. and Thijssen, D.H.J. (2012) Remote ischemic preconditioning prevents reduction in brachial artery flow-mediated dilation after strenuous exercise. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 303, H533-H538.
- Bangsbo, J., Graham, T., Johansen, L. and Saltin, B. (1994) Muscle lactate metabolism in recovery from intense exhaustive exercise: impact of light exercise. *Journal of Applied Physiology* 77, 1890-5.
- Barnett, A. (2006) Using recovery modalities between training sessions in elite athletes: does it help? *Sports Medicine* 36, 781-96.
- Batterham, A.M. and Hopkins, W.G. (2006) Making meaningful inferences about magnitudes. *International Journal of Sports Physiology and Performance* 1, 50-7.
- Beaven, C.M., Cook, C.J., Kilduff, L., Drawer, S. and Gill, N. (2012) Intermittent lower-limb occlusion enhances recovery after strenuous exercise. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism* 37, 1132-9.
- Bieuzen, F., Borne, R., Toussaint, J.F. and Hausswirth, C. (2014) Positive effect of specific low-frequency electrical stimulation during short-term recovery on subsequent high-intensity exercise. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism* 39, 202-10.
- Borne, R., Hausswirth, C. and Bieuzen, F. (2017) Relationship Between Blood Flow and Performance Recovery: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *International Journal of Sports Physiology and Performance* 12, 152-160.
- Borne, R., Hausswirth, C., Costello, J.T. and Bieuzen, F. (2015) Low-frequency electrical stimulation combined with a cooling vest improves recovery of elite kayakers following a simulated 1000-m race in a hot environment. *Scand J Med Sci Sports* 25 Suppl 1, 219-28.
- Connolly, D.A., Brennan, K.M. and Lauzon, C.D. (2003) Effects of active versus passive recovery on power output during repeated bouts of short term, high intensity exercise. *Journal of sports science & medicine* 2, 47-51, 2003.
- da Mota, G.R., Willis, S.J., Sobral, N.D.S., Borrani, F., Billaut, F. and Millet, G.P. (2019) Ischemic Preconditioning Maintains Performance on Two 5-km Time Trials in Hypoxia. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 51, 2309-2317.
- DeLorey, D.S., Kowalchuk, J.M. and Paterson, D.H. (2003) Relationship between pulmonary O₂ uptake kinetics and muscle deoxygenation during moderate-intensity exercise. *Journal of Applied Physiology* 95, 113-20.
- Enko, K., Nakamura, K., Yunoki, K., Miyoshi, T., Akagi, S., Yoshida, M., Toh, N., Sangawa, M., Nishii, N., Nagase, S., Kohno, K., Morita, H., Kusano, K.F. and Ito, H. (2011) Intermittent arm ischemia induces vasodilatation of the contralateral upper limb. *Journal of Physiological Sciences* 61, 507-513.
- Ferrari, M., Mottola, L. and Quaresima, V. (2004) Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Canadian Journal of Applied Physiology-Revue Canadienne De Physiologie Appliquee* 29, 463-487.

- Garcia, C., Da Mota, G., Leicht, A. and Marocolo, M. (2017) Ischemic Preconditioning and Acute Recovery of Performance in Rugby Union Players. *Sports Medicine* 01, E107-E112.
- Greenwood, J.D., Moses, G.E., Bernardino, F.M., Gaesser, G.A. and Weltman, A. (2008) Intensity of exercise recovery, blood lactate disappearance, and subsequent swimming performance. *Journal of Sports Science* 26, 29-34.
- Grunovas, A., Silinskas, V., Poderys, J. and Trinkunas, E. (2007) Peripheral and systemic circulation after local dynamic exercise and recovery using passive foot movement and electrostimulation. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 47, 335-43.
- Hopkins, W.G., Marshall, S.W., Batterham, A.M. and Hanin, J. (2009) Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 41, 3-13.
- Izumi, M., Ikeuchi, M., Mitani, T., Taniguchi, S. and Tani, T. (2010) Prevention of venous stasis in the lower limb by transcutaneous electrical nerve stimulation. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 39, 642-5.
- Kido, K., Suga, T., Tanaka, D., Honjo, T., Homma, T., Fujita, S., Hamaoka, T. and Isaka, T. (2015) Ischemic preconditioning accelerates muscle deoxygenation dynamics and enhances exercise endurance during the work-to-work test. *Physiological Reports* 3, 1-10.
- Kilding, A.E., Sequeira, G.M. and Wood, M.R. (2018) Effects of ischemic preconditioning on economy, VO₂ kinetics and cycling performance in endurance athletes. *Eur J Appl Physiol* 118, 2541-2549.
- Knicker, A.J., Renshaw, I., Oldham, A.R. and Cairns, S.P. (2011) Interactive processes link the multiple symptoms of fatigue in sport competition. *Sports Medicine* 41, 307-28.
- Kraemer, R., Lorenzen, J., Kabbani, M., Herold, C., Busche, M., Vogt, P.M. and Knobloch, K. (2011) Acute effects of remote ischemic preconditioning on cutaneous microcirculation--a controlled prospective cohort study. *BMC Surgery* 11, 32.
- Layec, G., Millet, G.P., Jougla, A., Micallef, J.P. and Bendahan, D. (2008) Electrostimulation improves muscle perfusion but does not affect either muscle deoxygenation or pulmonary oxygen consumption kinetics during a heavy constant-load exercise. *Eur J Appl Physiol* 102, 289-97.
- Lisboa, F.D., Turnes, T., Cruz, R.S., Raimundo, J.A., Pereira, G.S. and Caputo, F. (2017) The time dependence of the effect of ischemic preconditioning on successive sprint swimming performance. *Journal of Science and Medicine in Sport* 20, 507-511.
- Loenneke, J.P., Fahs, C.A., Rossow, L.M., Sherk, V.D., Thiebaud, R.S., Abe, T., Bembien, D.A. and Bembien, M.G. (2012) Effects of cuff width on arterial occlusion: implications for blood flow restricted exercise. *Eur J Appl Physiol* 112, 2903-2912.
- MacRae, B.A., Cotter, J.D. and Laing, R.M. (2011) Compression garments and exercise: garment considerations, physiology and performance. *Sports Medicine* 41, 815-43.
- Malone, J.K., Blake, C. and Caulfield, B. (2014a) Neuromuscular electrical stimulation: no enhancement of recovery from maximal exercise. *International Journal of Sports Physiology and Performance* 9, 791-7.
- Malone, J.K., Blake, C. and Caulfield, B.M. (2014b) Neuromuscular electrical stimulation during recovery from exercise: a systematic review. *Journal of Strength and Conditioning Research* 28, 2478-506.
- McCully, K.K. and Hamaoka, T. (2000) Near-infrared spectroscopy: what can it tell us about oxygen saturation in skeletal muscle? *Exercise and sport sciences reviews* 28, 123-127.
- Monedero, J. and Donne, B. (2000) Effect of recovery interventions on lactate removal and subsequent performance. *International Journal of Sports Medicine* 21, 593-7.

- Neric, F.B., Beam, W.C., Brown, L.E. and Wiersma, L.D. (2009) Comparison of swim recovery and muscle stimulation on lactate removal after sprint swimming. *Journal of Strength and Conditioning Research* 23, 2560-2567.
- Ortiz, R.O., Jr., Sinclair Elder, A.J., Elder, C.L. and Dawes, J.J. (2019) A Systematic Review on the Effectiveness of Active Recovery Interventions on Athletic Performance of Professional-, Collegiate-, and Competitive-Level Adult Athletes. *Journal of Strength and Conditioning Research* 33, 2275-2287.
- Paradis-Deschênes, P., Joanisse, D.R. and Billaut, F. (2016) Ischemic preconditioning increases muscle perfusion, oxygen uptake, and force in strength-trained athletes. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism* 41, 938-944.
- Paradis-Deschênes, P., Joanisse, D.R. and Billaut, F. (2018) Ischemic Preconditioning Improves Time Trial Performance at Moderate Altitude. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 50, 533-541.
- Romer, L.M., Haverkamp, H.C., Amann, M., Lovering, A.T., Pegelow, D.F. and Dempsey, J.A. (2007) Effect of acute severe hypoxia on peripheral fatigue and endurance capacity in healthy humans. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 292, R598-R606.
- Sabino-Carvalho, J.L., Lopes, T.R., Freitas, T.O., Ferreira, T.H., Succi, J.E., Silva, A.C. and Silva, B.M. (2016) Effect of Ischemic Preconditioning on Endurance Performance Does not Surpass Placebo. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.
- Salvador, A.F., De Aguiar, R.A., Lisboa, F.D., Pereira, K.L., Cruz, R.S. and Caputo, F. (2016) Ischemic Preconditioning and Exercise Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Sports Physiology and Performance* 11, 4-14.
- van Beekvelt, M.C., van Engelen, B.G., Wevers, R.A. and Colier, W.N. (2002) In vivo quantitative near-infrared spectroscopy in skeletal muscle during incremental isometric handgrip exercise. *Clin Physiol Funct Imaging* 22, 210-7.
- van Beekvelt, M.C.P., Colier, W., Wevers, R.A. and van Engelen, B.G.M. (2001) Performance of near-infrared spectroscopy in measuring local O₂ consumption and blood flow in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology* 90, 511-519.
- Van Hooren, B. and Peake, J.M. (2018) Do We Need a Cool-Down After Exercise? A Narrative Review of the Psychophysiological Effects and the Effects on Performance, Injuries and the Long-Term Adaptive Response. *Sports Medicine* 48, 1575-1595.
- Weltman, A., Stamford, B.A., Moffatt, R.J. and Katch, V.L. (1977) Exercise recovery, lactate removal, and subsequent high intensity exercise performance. *Research Quarterly* 48, 786-96.
- Yamaya, Y., Bogaard, H.J., Wagner, P.D., Niizeki, K. and Hopkins, S.R. (2002) Validity of pulse oximetry during maximal exercise in normoxia, hypoxia, and hyperoxia. *Journal of Applied Physiology* 92, 162-8.

Tables

Table 1 - Muscle oxygenation at baseline, and changes during time trials and recovery

	IPC			NMES			AR		
	[HHb] µm	[THb] µm	TSI %	[HHb] µm	[THb] µm	TSI %	[HHb] µm	[THb] µm	TSI %
BS _{TT1}	29.5 (1.4)‡	78.7 (3.2)	70.4 (2.3)	30.4 (1.5)	79.4 (3.7)	74.5 (3.3)	31.1 (1.6)	79.7 (4.2)	68.4 (2.5)
BS _{TT2}	30.2 (1.4)	89.2 (3.7)	78.1 (1.9)	30.5 (1.6)	91.4 (4.3)	76.5 (1.2)	30.4 (1.5)	91.1 (4.4)	77.3 (0.9)
Muscle oxygenation changes during exercise and recovery (Δ)									
	%AO	µm	%	%AO	µm	%	%AO	µm	%
TT1	101 (3)‡	10.3 (1.4)	23.4 (2.5)†	96 (7)	9.4 (1.8)	27.1 (2.3)	96 (5)	9.0 (1.7)	24.3 (3.0)
R30	63.9 (5.4)	18.4 (2.4)	2.3 (3.4)†	65.4 (7.0)	18.3 (2.3)	8.7 (4.0)	59.0 (7.2)	17.0 (2.4)	3.4 (3.7)
R60	38.6 (4.1)‡	20.1 (2.4)	-5.7 (3.0)	37.3 (5.2)†	21.4 (1.4)	-1.0 (3.1)	29.9 (5.6)	18.2 (2.5)	-5.9 (3.0)
R90	30.3 (3.9)‡	21.1 (2.1)	-7.9 (2.5)†	23.8 (5.4)	19.5 (2.1)	-2.2 (2.7)	19.8 (2.9)	19.5 (1.7)	-7.8 (2.6)
R120	26.5 (4.0)‡	21.4 (2.3)	-7.6 (2.7)†	19.7 (5.6)	19.7 (2.4)	-3.3 (2.5)	14.3 (3.3)	19.5 (1.9)	-8.8 (2.5)
TT2	103 (4)	13.3 (1.6)	22.2 (3.3)	102 (9)	12.9 (2.3)	25.7 (2.8)	98 (4)	13.7 (1.8)	20.9 (2.8)
R30	67.1 (5.5)	20.9 (2.7)	3.2 (3.7)	66.9 (8.4)	22.9 (3.1)	7.1 (3.2)	59.5 (5.2)	21.4 (2.4)	1.8 (3.4)
R60	41.9 (4.8)	25.3 (2.8)	-5.8 (2.8)	35.3 (5.5)	24.5 (2.2)	-1.2 (2.9)	31.4 (5.1)	23.7 (1.6)	-7.0 (2.4)
R90	30.3 (3.7)	24.4 (2.4)	-8.2 (2.7)	28.1 (5.9)	26.0 (2.2)	-2.9 (2.7)	22.9 (3.6)	23.9 (1.8)	-8.6 (2.6)
R120	25.1 (3.6)	23.3 (1.9)	-8.6 (2.4)	22.9 (5.2)	24.4 (1.7)	-3.0 (2.6)	20.1 (4.8)	24.2 (1.2)	-8.5 (2.6)
% difference within conditions (TT2 compared to TT1)									
ΔBS	2.1%‡	13.3%**	11.1%***†	0.1%	15.0%***	3.3%	-2.0%	14.6%***	13.6%***
ΔTT	2.0%	33.8%*	-9.0%‡	5.5%*	55.9%**	-6.7%	3.4%	45.6%*	-16.7%*
ΔR30	4.8%	20.2%*	34.4%†	1.8%	17.0%	-20.2%	3.6%	22.3%*	-59.5%
ΔR60	9.1%†	31.2%**†	-2.3%	-11.2%*	11.9%*	-23.5%	8.7%	68.0%	-17.5%
ΔR90	9.5%†	15.5%*†	-3.3%	12.0%	38.4%**	-28.0%	14.9%*	23.3%*	-10.3%
ΔR120	-15.3%†	13.1%*†	-12.6%	21.3%*	31.6%**	9.5%	15.0%	27.8%*	2.9%

Within-condition clear differences for changes (Δ: TT2 compared to TT1) are denoted as small (0.20-0.49, *), moderate (0.50-0.79, **), or large (≥0.80, ***). Between-condition clear differences for the TT1 and recovery period and for changes are denoted for IPC vs. NMES (†) or IPC vs. AR (‡). For small, moderate or large effects, symbols are presented in *italics*, **bold**, or underlined, respectively. Abbreviations : AR, active recovery; BS, baseline preceding TT (BS_{TT1}, BS_{TT2}); ES, effect size; [HHb], deoxy-hemoglobin; IPC, ischemic preconditioning; NMES, neuromuscular electrical stimulation; R(30 to 120), values after 30 to 120 sec of recovery; [THb], total haemoglobin; TSI, tissue saturation index; TT, time trial. Values are mean ± SE.

Table 2 - Blood parameters at baseline and after time trials and recovery

		BS	Post-TT1	Post-recovery	Post-TT2	ΔTT2 vs. ΔTT1
				Mean (SE)		%D within conditions
pH	IPC	7.46	7.22 (0.01)*** †	7.44 (0.01)‡	<u>7.26 (0.02)*** †‡</u>	0.4%*
	NMES	(0.02)	7.28 (0.02)***	7.44 (0.01)	7.31 (0.02)***	0.7%***
	AR		7.24 (0.02)***	7.48 (0.02)*	7.29 (0.02)***	0.7%***
CO ₂ mmol·L ⁻¹	IPC	34.7	29.3 (1.7)*** †	33.5 (1.6)	29.9 (1.2)*** †	2.9%‡
	NMES	(2.1)	27.6 (1.8)***	35.8 (1.1)*	27.1 (2.5)***	-4.0%
	AR		28.0 (2.2)***	31.7 (3.1)**	29.8 (1.8)***	7.0%*
PO ₂ mmol·L ⁻¹	IPC	86.8	95.5 (3.8)***	70.3 (4.7)** ‡	99.8 (2.5)*** ‡	4.2%*
	NMES	(7.6)	100.4 (4.0)	66.8 (4.2)***	100.5 (7.3)***	-0.2%
	AR		95.5 (4.5)**	81.0 (7.2)	94.5 (4.2)	-1.0%
[Na ⁺] mmol·L ⁻¹	IPC	147	144 (1)	144 (1)**	142 (1)*** †	-0.9%*
	NMES	(1)	144 (1)*	144 (1)**	144 (1)**	0.0%
	AR		144 (1)**	146 (2)	143 (1)**	-0.1%
[K ⁺] mmol·L ⁻¹	IPC	6.98	5.53 (0.41)**	6.26 (0.69)	5.08 (0.39)***	-6.9%
	NMES	(0.50)	5.95 (0.52)*	6.04 (0.70)	6.44 (1.01)	7.2%
	AR		5.80 (0.64)	6.30 (0.67)	5.73 (0.73)*	-2.6%
[Ca ²⁺] mmol·L ⁻¹	IPC	1.22	1.26 (0.02)	1.19 (0.02)	1.22 (0.01)	-2.3%
	NMES	(0.02)	1.22 (0.03)	1.20 (0.02)	1.23 (0.02)	0.6%
	AR		1.24 (0.02)	1.19 (0.02)***	1.23 (0.02)	-0.6%
[Cl ⁻] mmol·L ⁻¹	IPC	113	112 (1)	112 (2)	110 (1)	-2.5%*
	NMES	(2)	113 (1)	110 (1)	113 (3)	-1.2%
	AR		112 (2)	113 (2)	113 (3)	-0.7%
[Glc] mmol·L ⁻¹	IPC	5.96	7.14 (0.29)*** ‡	5.78 (0.31)†‡	6.18 (0.36)†	-10.4%**
	NMES	(0.30)	6.42 (0.48)	6.30 (0.35)	5.60 (0.32)	-15.3%***
	AR		6.94 (0.33)***	6.81 (0.36)**	5.97 (0.43)	-14.6%***
[Lact] mmol·L ⁻¹	IPC	3.50	14.6 (0.5)***	4.8 (0.4)*** †	12.5 (0.6)***	-11.8%*
	NMES	(0.50)	14.3 (0.7)***	4.1 (0.5)***	12.0 (0.8)***	-16.3%**
	AR		14.6 (0.6)***	4.1 (0.5)***	12.4 (1.0)***	-16.6%**
Hct %	IPC	48.1	48.9 (0.8)†	44.0 (1.3)***	49.0 (1.0)†	-0.4%
	NMES	(1.3)	49.8 (1.3)	44.6 (1.2)***	51.6 (1.6)**	3.5%*
	AR		49.3 (1.0)	44.9 (1.2)***	49.1 (0.6)	-0.2%

[HCO₃] mmol·L ⁻¹	IPC	24.3	12.0 (0.8) ^{***}	22.7 (0.6) ^{* †}	13.3 (0.9) ^{***}	9.9% ^{** ‡}
	NMES	(0.8)	12.9 (1.0) ^{***}	24.2 (0.3)	13.6 (1.3) ^{***}	8.6% [*]
	AR		11.9 (0.6) ^{***}	22.8 (1.1) ^{**}	14.3 (0.9) ^{***}	19.2% ^{***}
[cTCO₂] mmol·L ⁻¹	IPC	25.3	12.9 (0.8) ^{***}	23.8 (0.6) ^{* †}	14.2 (1.0) ^{***}	9.6% ^{** ‡}
	NMES	(0.9)	13.7 (1.0) ^{***}	25.3 (0.4)	14.4 (1.4) ^{***}	7.7%
	AR		12.8 (0.7) ^{***}	23.8 (1.2) ^{**}	15.2 (0.9) ^{***}	18.2% ^{***}
[Be_(ecf)] mmol·L ⁻¹	IPC	0.4	-15.6 (0.9) ^{***}	-1.4 (0.5) ^{* †}	-13.9 (1.2) ^{*** ‡}	-10.6% ^{** ‡}
	NMES	(0.8)	-14.0 (1.2) ^{***}	0.1 (0.4) [*]	-12.7 (1.5) ^{***}	-14.6% ^{**}
	AR		-15.4 (0.6) ^{***}	-0.8 (0.7) ^{**}	-12.3 (1.1) ^{***}	-21.3% ^{***}
[Be_(b)] mmol·L ⁻¹	IPC	1.0	-14.1 (0.8) ^{***}	-0.6 (0.4)^{** †}	-12.5 (1.2)^{*** ‡}	-11.0% ^{** ‡}
	NMES	(0.6)	-12.2 (1.1) ^{***}	0.4 (0.4) [*]	-10.7 (1.3) ^{***}	-18.0% ^{***}
	AR		-13.7 (0.6) ^{***}	0.2 (0.4) [*]	-10.7 (1.1) ^{***}	-21.8% ^{***}
cSO₂ %	IPC	96.2	95.7 (0.5)	93.6 (1.3) ^{**}	96.5 (0.4) ^{* ‡}	0.8% [*]
	NMES	(0.7)	96.8 (0.5)	92.9 (1.2) ^{***}	96.8 (0.5)	-0.2%
	AR		95.8 (0.7)	95.0 (2.0)	96.2 (0.7)	0.4%
[cHgb] g·dL ⁻¹	IPC	16.4	16.7 (0.3) [†]	14.9 (0.4) ^{***}	16.7 (0.3)[†]	-0.9%
	NMES	(0.4)	17.0 (0.5)	15.1 (0.4) ^{***}	17.5 (0.6) ^{**}	3.1%
	AR		16.8 (0.3)	15.3 (0.4) ^{***}	16.8 (0.2)	-0.4%

Within-condition clear differences at time point (post-TT1, post-recovery, post-TT2), compared to baseline, and for changes (Δ : TT2 compared to TT1) are denoted as small (0.20-0.49, *), moderate (0.50-0.79, **), or large (≥ 0.80 , ***). Between-condition clear differences at time point, compared to baseline, and between changes are denoted for IPC vs. NMES (†) or IPC vs. AR (‡). For small, moderate or large effects, symbols are presented in *italics*, **bold**, or underlined, respectively. Abbreviations: AR, active recovery; Be_(b), Be_(ecf), base excess of blood and extracellular fluid; BS, baseline; Ca²⁺, ionized calcium; HCO₃⁻, bicarbonate; cHgb, haemoglobin; Cl⁻, chloride; cSO₂, arterial blood O₂ saturation; cTCO₂, total CO₂; %D, percentage difference; glc, glucose; Hct, hematocrit; IPC, ischemic preconditioning; K⁺, potassium; lact, lactate; NMES, neuromuscular electrical stimulation; PCO₂ and PO₂, CO₂ and O₂ partial pressure.

Table 3 - Heart rate and arterial O₂ saturation following time trials and during recovery.

	IPC		NMES		AR	
	Heart rate and arterial O ₂ saturation values					
	HR (bpm)	S _p O ₂ (%)	HR (bpm)	S _p O ₂ (%)	HR (bpm)	S _p O ₂ (%)
TT1	175 ± 3	96.8 ± 0.5	175 ± 4	96.9 ± 0.5	176 ± 3	96.5 ± 0.6
R30	164 ± 3	96.9 ± 0.5 <i>b</i>	163 ± 5	96.7 ± 0.5	165 ± 5	96.4 ± 0.5
R60	142 ± 4	97.8 ± 0.5	142 ± 5	97.6 ± 0.4	140 ± 4	97.7 ± 0.5
R90	124 ± 4	98.1 ± 0.4	124 ± 5	98.2 ± 0.4	126 ± 4	97.9 ± 0.5
R120	117 ± 5	98.2 ± 0.4 <i>b</i>	115 ± 4	98.2 ± 0.4	119 ± 5	97.9 ± 0.6
TT2	171 ± 4	97.8 ± 0.4	172 ± 4	97.8 ± 0.4	171 ± 3	97.6 ± 0.6
R30	166 ± 5	97.0 ± 0.5	167 ± 4	97.4 ± 0.5	167 ± 5	97.8 ± 0.5
R60	144 ± 5	98.0 ± 0.5	143 ± 3	98.6 ± 0.4	147 ± 4	98.3 ± 0.4
R90	125 ± 5	98.2 ± 0.5	125 ± 4	98.3 ± 0.4	127 ± 5	98.0 ± 0.4
R120	118 ± 6	98.4 ± 0.4	111 ± 7	98.4 ± 0.4	118 ± 6	98.4 ± 0.4
	% difference within conditions (TT2 compared to TT1)					
ΔTT	-2.7% *	1.0% **	-1.7% *	0.9% *	-3.0% *	1.1% **
ΔR30	0.8%	0.1% <i>ab</i>	2.6% *	0.8% **	1.1%	1.2% **
ΔR60	1.3% <i>b</i>	0.2% <i>a</i>	1.3%	1.0% **	4.6% *	0.5% *
ΔR90	0.5%	0.1%	0.9%	0.1%	0.8%	0.3%
ΔR120	0.4%	0.2% <i>a</i>	-4.4%	0.2%	0.6%	0.6% *

Within-condition clear differences for changes (Δ: TT2 compared to TT1) are denoted as small (*), moderate (**), or large (***).

Between-condition clear differences for the first TT and recovery period and for changes are denoted for IPC vs. NMES (*a*) or IPC vs. AR (*b*). For small (0.20-0.49), moderate (0.50-0.79) or large (≥0.80) effects, symbols are presented in *italics*, **bold**, or underlined, respectively.

Abbreviations: AR, active recovery; bpm, beat per minute; ES, effect size; HR, heart rate; IPC, ischemic preconditioning; NMES, neuromuscular electrical stimulation; R(30, 60, 90, 120), values after 30, 60, 90 or 120 sec of recovery; S_pO₂, arterial O₂ saturation; TT, time trial.

Values are mean ± SE.

Figures

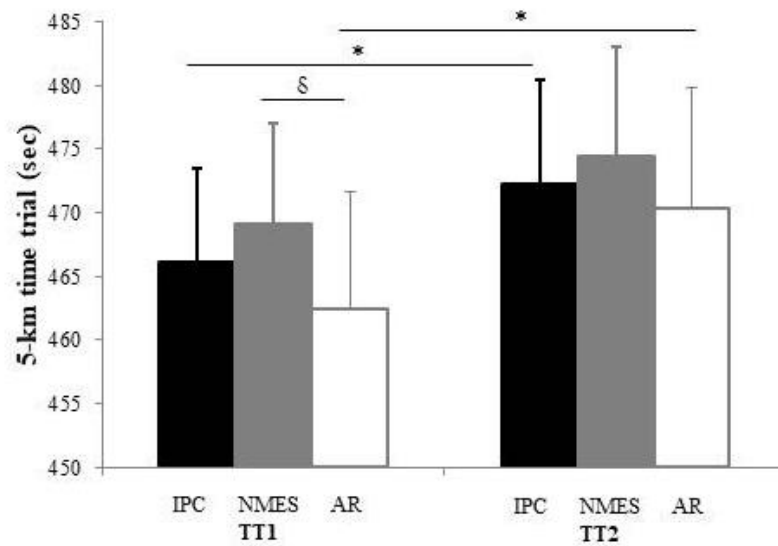


Fig. 1 Average completion times during the 5-km TTs interspersed by IPC, AR or NMES

(*) denotes clear differences within conditions when comparing TT2 to TT1 (IPC: 1.3%, ES 0.21; AR: 1.7%, ES 0.28). (S) denotes a clear difference between AR and NMES at TT1 (1.4%, ES 0.23, 0.06;0.40). Values are mean \pm SE.

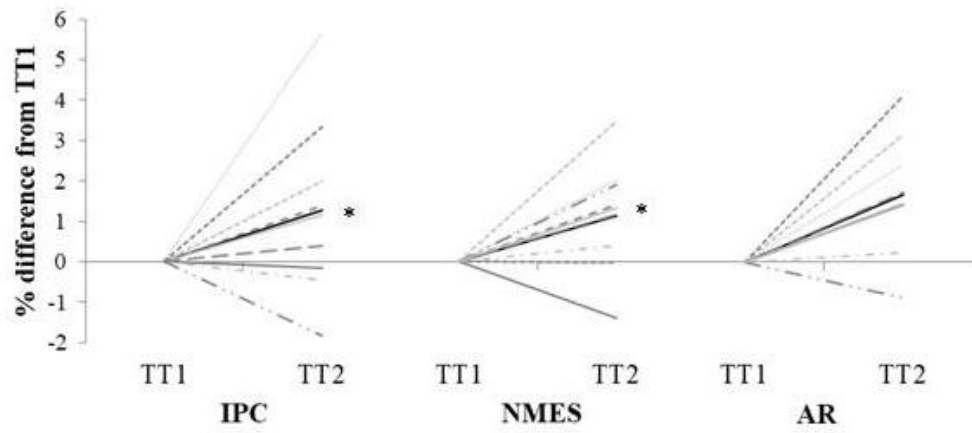


Fig. 2 Average (black line) and individual (grey line) percentage differences between 5-km time trials interspersed by IPC, AR or NMES

(*) denotes a clear difference within conditions at TT2 compared to TT1.

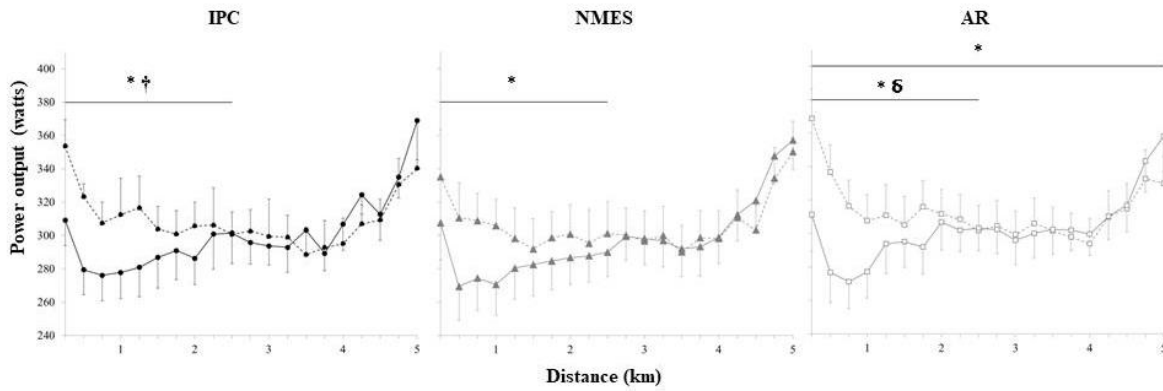


Fig. 3 Power output profile during the 5-km time trials (TT1, dotted line; TT2, solid line) interspersed by IPC, AR or NMES

(*) denotes clear differences within conditions at TT2 for the first half (IPC: ↓8.2%, ES -0.52 ± 0.27 ; AR: ↓8.2%, ES -0.52 ± 0.21 ; NMES: ↓7.2%, ES -0.46 ± 0.28), and the entire TT (AR: ↓3.5%, ES -0.22 ± 0.14), compared to TT1. Clear differences between IPC and NMES (-3.3% , ES -0.20 ± 0.32 , †) and AR and NMES (4.7% , ES -0.29 ± 0.32 , **S**) at TT1 are denoted. Values are mean \pm SE.

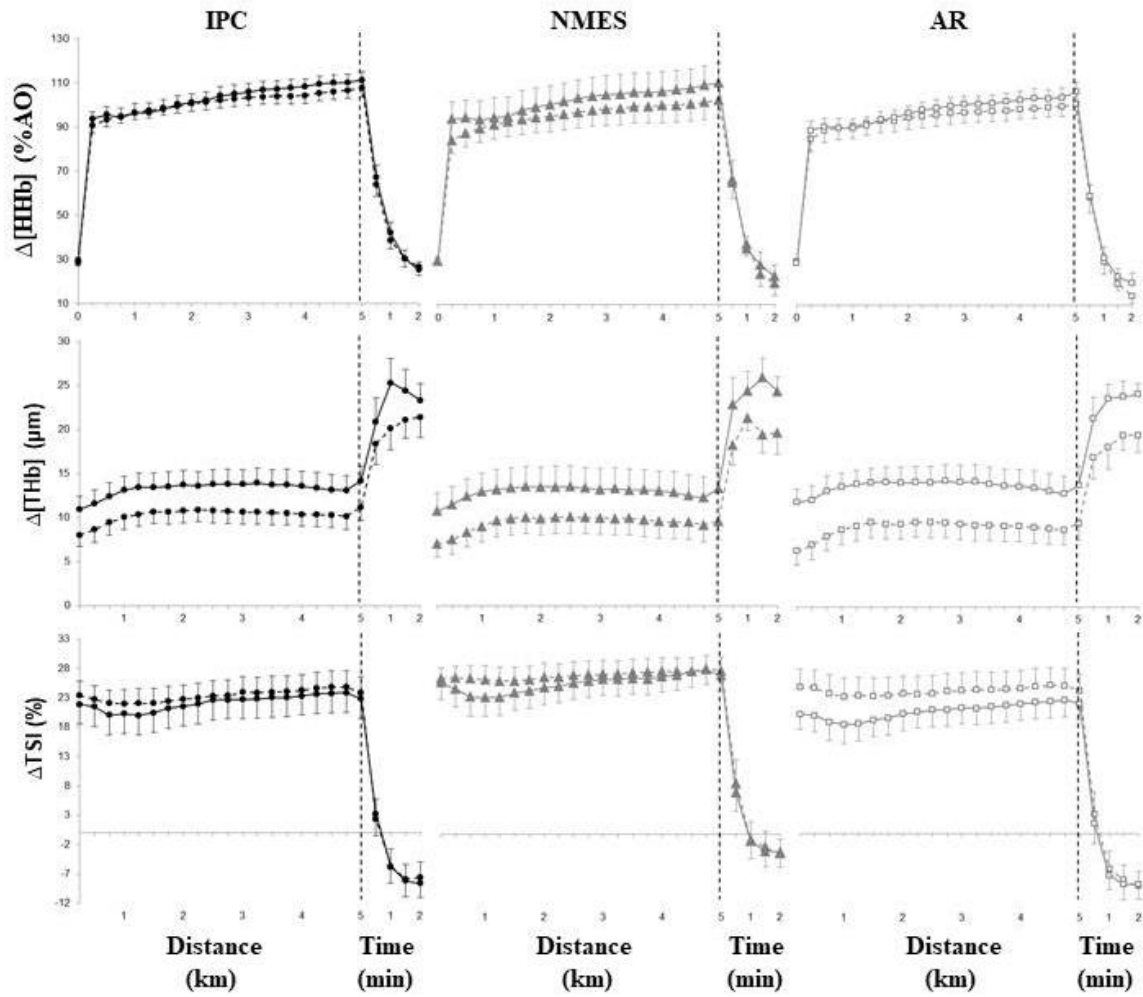


Fig. 4 Average $\Delta[\text{HHb}]$, $\Delta[\text{THb}]$ and ΔTSI during the 5-km time trials and recovery (TT1, dotted line; TT2, solid line) interspersed by IPC, AR or NMES

Values are mean \pm SE.

Chapitre 5: Ischemic Preconditioning Enhances Aerobic Adaptations to Sprint-Interval Training in Athletes Without Altering Systemic Hypoxic Signaling and Immune Function

Manuscript has been accepted, and published (online, April 2020). Licence not required. © Frontiers in Sports and Active Living

DOI: [10.3389/fspor.2020.00041](https://doi.org/10.3389/fspor.2020.00041)

Le manuscrit a été accepté, et est publié (en ligne, avril 2020). La version acceptée du manuscrit est intégrée à cette thèse (Permission non requise). © Frontiers in Sports and Active Living

DOI: [10.3389/fspor.2020.00041](https://doi.org/10.3389/fspor.2020.00041)

5.1 Résumé

Titre de l'article : Le préconditionnement ischémique combiné à l'entraînement de sprint améliore les adaptations aérobies sans modifier la signalisation systémique hypoxique et la fonction immunitaire

Les effets de la combinaison SIT/IPC étaient examinés lors de tests (VO_2 max, Wingate, CLM de 5km) effectués pré-/mi-/post-entraînement. Les athlètes ont exécuté 8 séances de SIT précédées par l'IPC (n=11), ou un placebo (n=9) (essai contrôlé randomisé). Les différences inter- et intra-groupes à l'effort (i.e.: performance, S_pO_2 , FC, oxygénation musculaire) et au repos (i.e.: marqueurs sanguins) ont été évaluées au moyen des tailles d'effet de Cohen (ES). Comparativement au placebo, l'IPC a amélioré la performance (Mi/Post: -8,0sec, -0,24), et augmenté la Δ [THb], la Δ [HHb] et la FC (Pré/Post: 68,5%, ES 0,69; 12,7%, ES 0,24; 1,4%, ES 0,21) du CLM. L'IPC a atténué l'indice de fatigue du Wingate (Mi/Post: -8,4%, ES -0,37), mais la VO_2 max et la PAM n'ont pas changées. Les changements des marqueurs sanguins étaient dans l'intervalle clinique. L'ajout de l'IPC aux SIT induit des adaptations supplémentaires de la perfusion musculaire, de l'utilisation d' O_2 et améliore la performance.

Ischemic Preconditioning Enhances Aerobic Adaptations to Sprint-Interval Training in Athletes Without Altering Systemic Hypoxic Signaling and Immune Function

Pénélope Paradis-Deschênes^{1,2}, Denis R. Joanisse^{1,2}, Pascale Mauriège^{1,2}, François Billaut^{1,2}

Authors affiliation

¹Department of Kinesiology, Laval University, Quebec, QC, CANADA

²Quebec Heart and Lung Institute, Quebec, QC, CANADA

Corresponding author

A/Prof François Billaut, Ph. D.

Département de kinésiologie, Université Laval

2300, rue de la Terrasse, Québec, QC, G1V 0A6, Canada

Email : francois.billautkin.ulaval.ca

Journal

Frontiers in Sports and Active Living

Preferred running head

IPC Combined With SIT

Abstract word count

359 words

Texte only word count

7 108 words

Number of tables and figures

6 tables and 3 figures

5.2 Abstract

Optimizing traditional training methods to elicit greater adaptations is paramount for athletes. Ischemic preconditioning (IPC) can improve maximal exercise capacity and up-regulate signaling pathways involved in physiological training adaptations. However, data on the chronic use of IPC are scarce and its impact on high-intensity training is still unknown. We investigated the benefits of adding IPC to sprint-interval training (SIT) on performance and physiological adaptations of endurance athletes. In a randomized controlled trial, athletes included eight SIT sessions in their training routine for 4 weeks, preceded by IPC (3 × 5 min ischemia/5 min reperfusion cycles at 220 mmHg, n = 11) or a placebo (20 mmHg, n = 9). Athletes were tested pre-, mid-, and post-training on a 30 s Wingate test, 5-km time trial (TT), and maximal incremental step test. Arterial O₂ saturation, heart rate, rate of perceived exertion, and quadriceps muscle oxygenation changes in total hemoglobin (Δ [THb]), deoxyhemoglobin (Δ [HHb]), and tissue saturation index (Δ TSI) were measured during exercise. Blood samples were taken pre- and post-training to determine blood markers of hypoxic response, lipid-lipoprotein profile, and immune function. Differences within and between groups were analyzed using Cohen's effect size (ES). Compared to PLA, IPC improved time to complete the TT (Mid vs. Post: -1.6%, Cohen's ES \pm 90% confidence limits -0.24, -0.40;-0.07) and increased power output (Mid vs. Post: 4.0%, ES 0.20, 0.06;0.35), Δ [THb] (Mid vs. Post: 73.6%, ES 0.70, -0.15;1.54, Pre vs. Post: 68.5%, ES 0.69, -0.05;1.43), Δ [HHb] (Pre vs. Post: 12.7%, ES 0.24, -0.11;0.59) and heart rate (Pre vs. Post: 1.4%, ES 0.21, -0.13;0.55, Mid vs. Post: 1.6%, ES 0.25, -0.09;0.60). IPC also attenuated the fatigue index in the Wingate test (Mid vs. Post: -8.4%, ES -0.37, -0.79;0.05). VO_{2peak} and maximal aerobic power remained unchanged in both groups. Changes in blood markers of the hypoxic response, vasodilation, and angiogenesis remained within the normal clinical range in both groups. We concluded that IPC combined with SIT induces greater adaptations in cycling endurance performance that may be related to muscle perfusion and metabolic changes. The absence of elevated markers of immune function suggests that chronic IPC is devoid of deleterious effects in athletes, and is thus a safe and potent ergogenic tool.

Keywords: angiogenesis, blood-flow restriction, HIIT, hypoxia, NIRS, peripheral adaptation

Contribution to the field: Sprint-interval training (SIT) increases physiological adaptations and performance in endurance athletes. This study examined the potential of ischemic preconditioning (IPC) to boost these adaptations. The main findings were that in endurance athletes, when compared to SIT alone, 8 sessions of SIT immediately preceded by IPC led to greater improvements in power output and completion time during a 5-km maximal cycling time trial. This improvement may be related to increased muscle perfusion and peripheral O₂ extraction. The present IPC intervention also seems to be both safe and sufficient to induce performance enhancements of interest to trained individuals.

5.3 Version complète de l'article

Introduction

One of the great challenges for coaches and sports scientists is to identify ergogenic strategies to optimize training adaptations and performance in athletes for whom adaptations are harder to elicit (Laursen and Jenkins, 2002; Taylor et al., 2016a). Indeed, there is a scope to find new approaches to enhance traditional training methods, and ischemic preconditioning (IPC) seems promising to achieve this goal. This non-invasive technique, involving repeated episodes of muscle ischemia followed by reperfusion at rest, induces transient peripheral hypoxia and can acutely improve maximal exercise capacity (Cruz et al., 2016; Salvador et al., 2016). For example, IPC improved mean power output during a 60 sec cycling sprint, with a greater increase at exercise onset (Cruz et al., 2016), and time-trial (TT) performance in cyclists (Paradis-Deschênes et al., 2018; Wiggins et al., 2018). However, the precise physiological responses and mechanisms associated with these enhancements are still equivocal. Among the possibilities, IPC could impact performance by improving local vasodilation, blood flow, and ultimately O₂ uptake kinetics during maximal efforts (Enko et al., 2011; Bailey et al., 2012a; Paradis-Deschênes et al., 2016; Kilding et al., 2018). Ergogenic molecular and vascular adaptations within conduit arteries and capillary beds have also been suggested. Shear stress and local tissue hypoxia induced by the maneuver increased nitric oxide (NO) levels, a potent vasodilator (Lochner et al., 2002), activated vascular endothelial growth-factor (VEGF- α) gene expression and up-regulated hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) (Fukumura et al., 2001; Albrecht et al., 2013; Heusch et al., 2015). Thus, IPC could readily increase exercise tolerance, thereby allowing a greater training load and subsequent physiological adaptations, notably by enhancing tissue hypoxia-mediated cell signaling.

The literature on the chronic effects of IPC on performance is scarce. Repeated exposure to IPC for 7 to 9 days did not change (Banks et al., 2016) or increased maximal O₂ consumption (VO₂max) (Lindsay et al., 2017). Improvements in maximal aerobic power (MAP) and anaerobic capacity (i.e. increase in peak power output, mean power output, and fatigue index) during repeated Wingate tests (Lindsay et al., 2017) have also been reported. However, in athletes, the application of IPC alone would likely be insufficient to induce such improvements and, in fact, IPC applied once or twice a day for 7 consecutive days failed to improve 4-km TT performance in endurance cyclists (Lindsay et al., 2018). To date, only one study used IPC prior to high-intensity training sessions, but authors reported that neither training alone nor training preceded by IPC improved VO₂max and 1-km TT running performance in distance runners after 8 weeks (Slysz and Burr, 2019). This is surprising considering the previously mentioned acute effects of IPC, and may partly be explained by: (1) the absence of effects from the 8 weeks of intensified training per se (comprising a majority of low intensity running interspersed with tempo and 1-km pace runs), and (2) the use of unilateral occlusions,

which are suspected to be an insufficient stimulus to derive benefits from IPC (Kraus et al., 2014; Cocking et al., 2018). Moreover, recent studies on blood-flow restriction, another modality that targets metabolic functions by impacting blood flow, also highlight the potency of such hypoxic strategies to augment metabolic stimulus and induce greater adaptive responses (Taylor et al., 2016a; Mitchell et al., 2019). For example, Taylor et al. combined blood-flow restriction and sprint-interval training (SIT) and reported an increase in VO_{2max} and a greater expression of the hypoxic growth factor HIF-1 α 3 h after a single session, which was not the case after SIT alone (Taylor et al., 2016a).

SIT is typically characterized by fewer than 12 repeated supra-maximal or “all-out” efforts lasting 10 to 30 s that are interspersed by ~2 to 5 min of passive recovery, and is commonly used to induce aerobic and anaerobic adaptations (Sloth et al., 2013). However, although 2 to 8 weeks of SIT can increase VO_{2max} and performance during TT and Wingate anaerobic tests (Burgomaster et al., 2006; Hazell et al., 2010; Sloth et al., 2013), its efficacy on trained individuals is still equivocal. Interestingly, some characteristics ascribed to this type of training could benefit from IPC. Indeed, SIT intensity, particularly the peak power generated during the first seconds of exercise and the subsequent repeated metabolic stress, has been suggested to be of particular relevance to adaptations (Hazell et al., 2010; Skelly and Gillen, 2018). The increase in motor unit recruitment with all-out efforts is likely responsible for the enhancement of oxidative capacity and metabolic profile of type II fibers (Bailey et al., 2009), while metabolic perturbations promote the increase of signaling processes of different transcription factors for angiogenesis and mitochondrial biogenesis (Daussin et al., 2008; Psilander et al., 2010; Cocks et al., 2013), including HIF-1 α and VEGF- α (Lee et al., 2004; Taylor et al., 2016b). Thus, the addition of IPC could enhance adaptations to SIT by increasing early exercise power output, further stimulating adaptive signaling pathways.

Therefore, the aim of the current project was to determine the effect of the combination of IPC and SIT on performance and physiological adaptations. We hypothesized that IPC and SIT, compared to SIT alone, would induce greater improvement in VO_{2peak} , 30 s Wingate test, and 5-km TT performance, and that the TT enhancement would be concomitant to muscle oxygenation adaptations. We also hypothesized that blood markers of angiogenesis and vasodilation would be elevated after 4 weeks of training in the IPC group.

Materials and Methods

Ethics Approval

The study was approved by the Ethics Committee of University Laval, and adhered to the principles established in the Declaration of Helsinki. Participants provided written informed consent after being informed of experimental procedures, associated risks and potential benefits.

Participants

Twenty-seven participants were recruited, seven dropped out due to external commitments or injuries unrelated to the study protocol and 20 completed the study. Subjects trained on average 6.5 ± 0.5 h/week in an endurance sport (e.g., cycling, running, swimming, etc.) at the time of the study, had a training history longer than 2 years in their respective sport, and a minimal cycling experience. All participants were non-smokers, free of health problems, and did not use any medication or any other tobacco/nicotine products.

Study Design

Participants visited the laboratory for a total of 16 sessions, including eight training sessions spread over 4 weeks and 8 testing days for pre- (4), mid- (1) and post-training (3) evaluations. Pre-training evaluations were divided as follows and described below (see *experimental protocol*): (1) maximal incremental step test, (2) familiarization, (3) body fat and fasted blood samples, and (4) 30 s Wingate and 5-km TT tests. Using a between-groups design, participants were pair-matched based on age, VO_{2peak} , MAP, and TT performance, as well as on their relative peak power (PPO) and mean power output (MPO) obtained during the Wingate test, and then randomly assigned to IPC or PLA (dice roll) to obtain equivalent groups for every pre-testing variable. Both groups had an identical training intervention (see *training intervention*). Mid-training evaluation included a Wingate Test and a 5-km TT and was executed 2 to 4 days after the fourth training session. Finally, all testing procedures were repeated post-training, but in a different order: (1) body fat and fasted blood samples, (2) 30 s Wingate and 5-km TT tests, and (3) maximal incremental step test.

All sessions were performed at the same time of the day to avoid potentially confounding circadian rhythm effects and were separated by a minimum of 2 days to avoid fatigue. Temperature ($21.5 \pm 0.1^{\circ}C$, mean \pm SE) and humidity ($29.9 \pm 1.0\%$) were kept constant. Prior to each testing and training day, vigorous exercise was avoided for 48 h and alcohol and caffeine were refrained from for 24 h. During all exercise protocols and training sessions, participants were instructed to remain seated and were strongly verbally encouraged. The handlebars and seat settings of each device (Lode, Velotron, Keiser) were individualized and replicated throughout the study. Participants were also asked to replicate non-prescribed training throughout the entire study and record perceived exertion and duration of every physical activity in a training log book (Haddad et al., 2017).

Experimental Protocol

Maximal Incremental Step Test

This session was preceded by measurement of resting heart rate (HR) and blood pressure (inclusion criteria <100 beats per minute and <140/90 mmHg) in a seated position and baseline characteristics: body height, body mass, thigh skinfold thicknesses (IPC: 5.3 ± 0.7 mm; PLA: 6.7 ± 0.6 mm), and thigh circumference (IPC: 55.6 ± 1.2 cm; PLA: 54.9 ± 1.2 cm). The participant was then positioned on an electromagnetically-braked cycle ergometer (Excalibur Sport, Lode, the Netherlands) for a 2 min baseline in a seated position and a 5 min warm-up at 100 W before the maximal step test (30 W per minute until volitional exhaustion). Expired gases were analyzed breath-by-breath throughout the test (Breezesuite, MedGraphics Corp., Minnesota, Saint Paul, USA) to assess the VO_2 , carbon dioxide production (VCO_2), and respiratory exchange ratio. $\text{VO}_{2\text{peak}}$ was taken as the highest 20 s average recorded during the test, and $\text{VCO}_{2\text{peak}}$, peak respiratory exchange ratio, peak respiratory rate and MAP were also averaged at the time. The respiratory compensation point was determined by two researchers by identifying an increase in ventilatory equivalents for O_2 and CO_2 concomitant to a decrease in end-tidal partial pressure of CO_2 (Wasserman K, 1999) plotted against VO_2 . Values at the respiratory compensation point are reported in absolute and relative values (i.e., compared to those at maximal exercise such as %MAP, % $\text{VO}_{2\text{peak}}$, % $\text{VCO}_{2\text{peak}}$). Participants were asked to replicate the same diet at least 2 h before each maximal incremental step test.

Familiarization

This session was similar to testing procedures described below, but with a shorter rest between the 30 s Wingate Test and the 5-km TT (15 vs. 30 min), and without any analysis devices.

Body Fat and Fasted Blood Samples

Participants fasted for 12 h before these sessions which occurred 2 days after the familiarization and the last SIT session, for pre- and post-training assessment, respectively. During this session, the body fat percentage was measured by bioelectrical impedance (Tanita TBF-310; Tanita Corp. of America Inc., Arlington Heights, IL) and blood samples (~24 mL) were collected from the antecubital vein in semi-recumbent position by a registered nurse (see *blood measurements* below).

30 s Wingate and 5-km TT Tests

For pre-, mid- and post-training evaluations, the steps were always as follows: 5 min rest in a supine position (NIRS baseline recording), 10 min standardized warm-up, 2 min rest in a seated position, 30 sec Wingate test,

5 min cool down, 30 min rest in a semi-recumbent position, 10 min standardized self-paced warm-up, 2 min rest in a seated position, 5-km TT, and 5 min cool down.

For the standardized warm-up preceding the Wingate test, participants were instructed to choose their preferred cadence at a low resistance for 6 min. This was followed by three 5 s sprints at a greater resistance (85–95–100%), interspersed by 15 s active recovery. After these sprints, participants completed the warm-up at their chosen pace and resistance. For the standardized and self-paced warm-up (preceding TT), power output, speed, and gear were continuously noted by the experimenter and strictly reproduced thereafter.

The 30 s Wingate test and the 5-km TT were executed on a computer-controlled electrically braked cycle ergometer (Velotron Elite, RacerMate, Seattle, WA, USA). For the Wingate test, pedaling rate was gradually increased in order to reach 100 W during 20 s and followed by a 3 s acceleration phase to attain a peak power as fast as possible. During the 30 s of maximal exercise phase of the Wingate test, a resistance equivalent to 7.5% of each participant's body mass was computer-controlled (Wingate Software Version 1.11, Lode BV). For the TT, participants were instructed to complete the 5 km as quickly as possible, with the distance traveled as the only available information. Measurements during these tests are described in the following section. To control for diet and activity patterns prior to these sessions, participants were asked to record and replicate their dietary intake and physical activity respectively for 24 and 72 h before testing.

Training Intervention

All SIT sessions were performed at the training center of Université Laval on Keiser M3+ cycle ergometers (Keiser corporation, Fresno, CA), preceded by IPC or PLA procedures, and supervised by an investigator. Training volume was increased progressively weekly with two sessions of four, five, six and seven 30 s all-out efforts separated by 4 min and 30 s over 4 weeks. The warm-up was identical as the one performed during the Wingate tests. All parameters (indoor cycle model, resistance, handlebars and seat settings) were replicated for all training sessions, which always proceeded as follows: IPC or PLA application, 10 min standardized warm-up, 2 min seated rest, 30 s all-out efforts, and 5 min cool-down. The 30 s all-out effort was preceded by an acceleration of 15 s including a 5 s countdown to increase speed and resistance. After the all-out effort, participants had a 15 s period of cycling without any resistance at a chosen pace before the 4 min passive rest. During each sprint, the peak and the minimum power were noted by the investigator and participants gave their RPE scores to calculate session RPE (RPE scores x duration).

Ischemic preconditioning

Non-elastic nylon blood pressure cuffs (WelchAllyn, Skaneateles Falls, NY, USA, width: 21 cm) were positioned around each upper thigh under the gluteal line and rapidly inflated to 220 mmHg (IPC) or 20 mmHg (PLA) for 5 min to prevent arterial inflow, three times per limb, alternatively, with each compression episode separated by 5 min of reperfusion (cuff release). This protocol has previously been shown to alter physiological responses and enhance performance (Bailey et al., 2012a;Paradis-Deschênes et al., 2018), and to completely occlude vascular arterial inflow (Sabino-Carvalho et al., 2016). To minimize any placebo effect, participants were told that the purpose of the study was to compare the impact of two different cuff pressures that could both alter training positively, with venous or arterial effects, according to the pressure used. The participants in the IPC group were familiarized with the pressure before the first training session.

Instrumentation and Measurements

Arterial O₂ saturation (S_pO₂) and Heart Rate (HR)

S_pO₂ and HR were recorded at the end of each step of the maximal incremental step test and every 250 m during TTs from a pulse oximeter (Nellcor Bedside, Nellcor Inc. Hayward, CA) with an adhesive forehead sensor secured with a headband. This technique has been shown to be in good agreement with hemoglobin O₂ saturation based on arterial blood analysis over the 70-100% range (Romer et al., 2007). The S_pO₂ measured at the forehead is also highly correlated with S_aO₂ measured by direct arterial blood measurements ($R^2 = 0.90$, $P < 0.0001$) and has significantly lower bias and greater precision for S_pO₂ ($0.3 \pm 1.5\%$) and HR ($1.8 \pm 5.5\%$) than finger probes in athletes (Yamaya et al., 2002).

Near-Infrared Spectroscopy (NIRS)

A portable spatially-resolved, dual wavelength NIRS apparatus (PortaMon, Artinis Medical Systems BV, The Netherlands) was installed on the distal part of the right vastus lateralis muscle belly (~15 cm above the proximal border of the patella), parallel to muscle fibers, to quantify changes in the absorption of near-infrared light by oxy-hemoglobin (HbO₂) and deoxy-hemoglobin (HHb). The skinfold thickness was measured at the site of the application of the NIRS using a Harpenden skinfold caliper (British Indicators Ltd, West Sussex, Great Britain) during the first session, and was less than half the distance between the emitter and the detector (i.e., 20 mm). This thickness allows adequate penetration of near-infrared light into muscle tissue for valid measurements (McCully and Hamaoka, 2000). The device was packed in transparent plastic wrap to protect it from sweat and fixed with tape. Black bandages were used to cover the device from interfering background light. The position of the apparatus on the thigh was marked with an indelible pen for repositioning during the

same block of tests and picture was taken for a better replacement between different blocks (i.e., from pre- to post-training). The pressure cuff used to induce IPC or PLA was positioned above the NIRS device and did not affect the placement of the device.

A modified form of the Beer-Lambert law, using two continuous wavelengths (760 and 850 nm) and a differential optical path length factor of 4.95 was used to calculate micromolar changes in tissue $[\text{HbO}_2]$, $[\text{HHb}]$ and total hemoglobin ($[\text{THb}] = [\text{HbO}_2] + [\text{HHb}]$). Changes in tissue saturation index ($\text{TSI} = [\text{HbO}_2]/[\text{THb}]$) were also used as an index of tissue oxygenation since it reflects the dynamic balance between O_2 supply and consumption in the tissue microcirculation (van Beekvelt et al., 2001; Ferrari et al., 2004). This parameter is independent of near-infrared photon path length in tissue. Before each test, 1 min of baseline values was analyzed, once the signal was stabilized, to express the magnitude of change during exercise relative to the baseline values ($\Delta[\text{HHb}]$, $\Delta[\text{THb}]$, ΔTSI). Thus, all NIRS variables are expressed as the differences between exercise and rest values (Δ). $\Delta[\text{HHb}]$ was taken as an index of muscle O_2 extraction (van Beekvelt et al., 2002), and $\Delta[\text{THb}]$ as a change in regional blood volume (van Beekvelt et al., 2001). NIRS data were acquired continuously at 10 Hz for every testing session. A 10th order zero-lag low-pass Butterworth filter was applied to smooth NIRS signal (Paradis-Deschênes et al., 2018). Data were averaged over 10 s at the end of each step of the maximal cycling test and leading up to every 250 m of the TT. For the Wingate test, data were averaged over 2 s at the end of the test and the 30 s period, for the peak and the mean values, respectively.

Power Output

The power output was continuously recorded from the Lode (maximal incremental step test) and the Velotron ergometer (30 s Wingate test and 5-km TT). For the 30 s Wingate test, MPO was averaged along 30 s and PPO was the highest power output over 1 s. The fatigue index was also calculated ($\text{FI} = [\text{PPO} - \text{lowest 1 s power output}]/\text{PPO} \times 100$). For the 5-km TT, power output was averaged over a period of 10 s leading up to every 250 m.

Ratings of Perceived Exertion (RPE)

The RPE scores were recorded at the end of every step of the $\text{VO}_{2\text{peak}}$ test and every 500 m of the TT using the Borg 10-point scale to assess subjective perceived exertion.

Blood Measurements

Blood was collected in four tubes from an antecubital vein in the morning after at least a 12 h overnight fast and a 15 min rest period. One tube of 6 mL of plasma was kept at room temperature and three tubes of 6 mL

of serum were placed on ice during blood collection and centrifuged at 3,000 rpm for 10 min for the following analysis. Twelve mL of serum were divided in four aliquots and stored at -80°C until the end of the project for HIF-1 α , VEGF, NO and free-fatty acid analyses. HIF-1 α and VEGF- α levels were determined by high-sensitivity enzyme-linked immuno-absorbent assays (ELISA) (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, Ontario) while total NO was assessed with a colorimetric assay kit (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, Ontario). The reproducibility of the HIF1- α kit displayed intra-assay and inter-assay CV values lower than 10%, irrespective of the concentration. Concerning the VEGF- α kit, CV values for intra-assay precision were 5.5 and 4.9% while those for inter-assay precision were 9.3 and 6.5%, for low and high VEGF- α levels, respectively. For the NO kit, intra-assay precision showed CV values of 5.3 and 1.2% while inter-assay precision presented CV values of 6.9 and 3.3%, for low and high nitrate concentrations, respectively.

The serum sample (6 mL) and the fourth tube of plasma of 6-mL were sent immediately after blood sampling and analyzed within 2 h at the Quebec Heart and Lung Institute. Plasma was analyzed using the LH 780 (Beckman Coulter) for a complete blood profile (including blood count, hemoglobin, hematocrit, etc.). Serum was analyzed using standardized laboratory procedures on a Dimension Vista 1500 Intelligent Lab System (Siemens) to determine ferritin concentration by chemiluminescent ELISA and the lipid-lipoprotein profile. Fasting total cholesterol, triglyceride and high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol levels were determined by colorimetry. Fasting low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol concentrations were estimated using the Friedewald equation (Friedewald et al., 1972). Free-fatty acid levels were enzymatically measured by a colorimetric method (Wako Chemicals, Ontario). Fasting glucose was analyzed using a Dimension Vista 1500 Intelligent Lab System (Siemens) by photometry and the insulin levels using ADVIA Centaur XPT (Siemens) by immunoassay. All measurements were performed in duplicate, and then averaged.

Statistical Analysis

We evaluated the magnitudes of difference within groups from pre- and mid-training to post-training for all variables as well as the percentage difference between change in IPC and PLA during the first (0 to 2.5 km) and the second (2.6 to 5 km) half of the TT and the entire TT. Practical significance was evaluated using Cohen's effect sizes (ES) \pm 90% confidence limits, and compared to the smallest worthwhile change that was calculated as the standardized mean difference of 0.2 between-subject standard deviations (Batterham and Hopkins, 2006; Hopkins et al., 2009). All variables were log-transformed before analysis (Hopkins et al., 2009), except for Δ [THb] and HIF-1 α concentration, and raw data are reported as mean \pm standard error (SE) for clarity. Standardized effects were classified as small (0.2-0.49), moderate (0.5-0.79) or large (\geq 0.8) (Hopkins et al., 2009). Using mechanistic inferences, qualitative probabilistic terms for benefit were assigned to each effect for mechanical, NIRS, cardiorespiratory, blood markers and perceptual variables using the following

scale; 50 to 75%, possibly; 75 to 95%, likely; 95 to 99.5%, very likely; >99.5%, almost certainly. The effect of IPC was deemed “unclear” if chances of having better/greater and poorer/lower changes in performance and physiological variables were both >5% (Batterham and Hopkins, 2006; Hopkins et al., 2009). Pearson correlations were calculated to assess associations between physiological changes and performance improvements. Correlation coefficients of > 0.1, > 0.3, > 0.5 and > 0.7 were considered small, moderate, large and very large (Hopkins et al., 2009).

Results

All participants completed all assigned sessions and tolerated the IPC procedure without complications. The values of two participants in IPC group for the mid-training sessions (two Wingate tests and one TT) were not included because of food indigestion and technical problems with the Velotron ergometer. Baseline characteristics between IPC (age 31.5 ± 3.0 yr; body mass 76.3 ± 2.9 kg; height 1.80 ± 0.02 m; body fat 12.0 ± 2.0 %, $n=11$) and PLA (28.1 ± 2.5 yr; 74.3 ± 3.4 kg; 1.76 ± 0.03 m; 10.2 ± 1.6 %, $n = 9$) groups were not significantly different and were not altered by the intervention. Prior to training, there was no difference in any physiological and performance variables between groups (VO_{2peak} , MAP, TT cycling time, PPO, and MPO).

30 s Wingate Test

Performance Parameters

Table 1 displays mechanical and muscle oxygenation variables during the Wingate tests. Both groups increased power output over the course of the training. The only between-group differences were that the increase in PPO relative to body mass from mid- to post-training was possibly lower in IPC. However, IPC likely decreased the fatigue index from mid- to post-training compared to PLA.

Table 1 here

Muscle Oxygenation Variables

From pre- to post-training, IPC maintained the index of muscle blood volume ($\Delta[THb]_{mean}$ and $\Delta[THb]_{peak}$) whereas it clearly declined in PLA (**Table 1**). Similar modifications were observed from mid- to post-training, which yielded a clear between-group difference in these parameters. These changes were concomitant to those in the Wingate fatigue index in favor of IPC. There were also possible differences between IPC and PLA from pre- to post-training in $\Delta[Hb]_{mean}$, $\Delta[Hb]_{peak}$, ΔTSI_{mean} and ΔTSI_{peak} . Moreover, from pre- to post-training, the change in PPO was correlated with $\Delta[Hb]_{mean}$ ($r = 0.83$) and $\Delta[Hb]_{peak}$ ($r = 0.75$) in IPC group, and with ΔTSI_{mean} ($r = 0.79$) and ΔTSI_{peak} ($r = 0.78$) in PLA group.

5-km Time Trial

Performance Parameters

Average and individual completion times of the TT are displayed in **Figure 1**. The calculated smallest worthwhile change for TT time in IPC and PLA group, respectively, equated to 5.94s and 7.29s from pre- to post-training, and to 5.74s and 6.80s from mid- to post-training. The completion time in post- was likely faster in IPC compared to both pre- (-10.6s, -2.1%, ES 0.32) and mid-training (-9.1s, -1.8%, ES 0.28). Changes in PLA were trivial with improvements of 4.4s from pre- to post-training. When comparing groups, IPC produced possible faster times from mid- to post-training (-8.0s, -1.6%, ES 0.24) compared to PLA.

Figure 1 here

The power output profiles during the TT are displayed in **Figure 2**. IPC likely increased overall power output in post- compared with pre- (5.5%, ES 0.31, confidence limits 0.12;0.50) and mid-training (4.7%, ES 0.27, 0.12;0.43). Changes in PLA remained trivial. Thus, compared with PLA, IPC clearly increased power output in the first half in post- compared with pre- (6.1%, ES 0.30, -0.02;0.62) and mid-training (7.1%, ES 0.36, 0.06;0.65) and during the entire TT compared with mid-training (4.0%, ES 0.20, 0.06;0.35). As there was no change in any performance variables from pre- to mid-training, we focused our analysis of the physiological changes from pre- and mid- to post-training.

Figure 2 here

Physiological and Perceptual Responses

Muscle oxygenation variables are displayed in **Figure 3**. Overall, PLA did not alter Δ [HHb], but increased Δ TSI in post- compared with pre- (ES 0.78, 0.26;1.31) and mid-training (ES 0.52, -0.08;1.13). PLA also lowered Δ [THb] in the second half of the TT from pre- to post-training (ES -0.56, -1.37;0.25). On the other hand, IPC produced clear changes in all NIRS parameters. It increased Δ [THb] from mid- to post-training (ES 0.34, -0.02;0.69) which yielded clear differences with PLA in the first and second halves and the entire TT (post- vs. pre-: 73.6%, ES 0.70, -0.15;1.54, **Figure 3A**). From mid- to post-training, the increase in Δ [THb] was very largely correlated with the improvement in chronometric performance in IPC only ($r = 0.77$).

IPC also clearly increased Δ [HHb] in the first half of (ES 0.25, 0.18;0.32) and during the entire TT (ES 0.21, 0.14;0.27). Compared with PLA, IPC increased Δ [HHb] from pre- to post-training in the first (13.9%, ES 0.26, -0.07;0.59) and second half (11.7%, ES 0.22, -0.15;0.59), and during the entire TT (12.7%, ES 0.24, -0.11;0.59,

Figure 3B). The increase in power output in the second half of the TT from pre- to post-training in IPC was very largely correlated with both $\Delta[\text{HHb}]$ ($r = 0.71$) and $\Delta[\text{THb}]$ ($r = 0.71$).

IPC increased ΔTSI (i.e., lowered absolute TSI) in the second half of the TT from mid- to post-training (ES 0.27, -0.21;0.74). Compared with PLA, IPC maintained ΔTSI during the entire TT from pre- to post-training (-24.2%, ES -0.57, -1.32;0.17, **Figure 3C**).

Figure 3 here

HR and S_pO_2 are displayed in **Table 2**. PLA did not alter S_pO_2 , but increased HR from pre- to post-training. IPC decreased S_pO_2 in the second half and increased HR in post-, compared with pre- and mid-training during the entire TT. The increase in power output in the second half of the TT from pre- to post-training in IPC was correlated with HR ($r = 0.73$). Compared with PLA, IPC increased S_pO_2 and HR in post-, compared with pre- and mid-training.

Table 2 here

RPE increased in both groups during the entire TT in post-, compared with pre- (PLA: 10.4%, ES 0.63, 0.26;1.00, IPC: 19.8%, ES 0.87, 0.39;1.34) and mid-training (PLA: 5.7%, ES 0.39, 0.10;0.67, IPC: 11.1%, ES 0.39, 0.10;0.67), and scores were higher in IPC - PLA (ES 0.31, -0.11;0.74).

Maximal Incremental Step Test

Peak values at the end of exercise during maximal incremental step test and percentage differences between groups, from pre- to post-training, are displayed in **Table 3**. At maximal exercise, there was no change within and between groups for MAP, VO_2 , respiratory rate, S_pO_2 , RPE, $\Delta[\text{HHb}]$ and $\Delta[\text{THb}]$. However, IPC decreased respiratory exchange ratio and VCO_2 at maximal exercise compared to PLA.

Table 3 here

Mechanical and physiological variables at the respiratory compensation point during maximal incremental step test and percentage differences between groups, from pre- to post-training, are displayed in **Table 4**. Compared to PLA, IPC increased power output, VO_2 and VCO_2 .

Table 4 here

Blood Markers of Hypoxic Response and Blood Profile

Both IPC and PLA led to similar decreases in VEGF- α over time, but did not modify NO and HIF-1 α . There was no difference between groups for all these markers (**Table 5**).

The blood profile is summarized in **Table 5**. IPC increased platelets concentration and the distribute index of erythrocytes, and decreased mean corpuscular hemoglobin level and average hemoglobin concentration. PLA decreased hematocrit, ferritin, and platelets concentration post-training. There was a clear difference between groups for platelets, the distribute index of erythrocytes, hematocrit and ferritin concentrations. Regarding the immune function, IPC increased total leucocytes and neutrophils, and decreased eosinophils, lymphocytes and monocytes, while PLA decreased total leucocytes. Compared to PLA, IPC induced greater changes in leucocytes, neutrophils, monocytes and eosinophils from pre- to post-training. However, all values and changes within and between groups remained within the normal clinical range of all variables for a healthy population.

Table 5 here

The lipid-lipoprotein profile and glucose-insulin homeostasis are summarized in **Table 6**. IPC increased TG levels, whereas PLA increased TG and decreased free-fatty acid levels. There was a clear difference between-groups for LDL-cholesterol and free-fatty acid concentrations. Finally, IPC increased insulin levels, while PLA increased fasting glucose levels, and this yielded a clear difference between groups for fasting glucose levels. Importantly, all values and changes within and between groups were within the normal clinical range of all variables for a healthy population.

Table 6 here

Discussion

This study investigated the potential of IPC to enhance performance adaptations following SIT and attempted to elucidate some potential physiological underpins. The main findings were that in endurance athletes, when compared to SIT alone, eight sessions of SIT immediately preceded by three cycles of bilateral occlusions led to greater improvements in mean power output (~5%) and completion time (~2%) during a 5-km maximal cycling time trial, as well as increased fatigue resistance (~8.5%) during a Wingate test. Peak power output during the Wingate test was increased similarly in both groups. Although the adaptive responses to both aerobic and anaerobic performances are complex, the current study presents some evidence to suggest that increased muscle perfusion and peripheral O₂ extraction occurred after IPC.

Few studies have investigated performance changes after chronic IPC, and only one applied this manoeuvre before a training stimulus. Four cycles of upper-limb occlusion repeated over a period of 7 to 9 days, without any training, had no effect (Banks et al., 2016) or increased $VO_2\text{max}$ (Lindsay et al., 2017). Lindsay et al. also reported an increase in MAP and Wingate performance in recreationally-active participants (Lindsay et al., 2017). In athletes, application of IPC alone would likely be insufficient to induce such improvements (Marocolo et al., 2018). Indeed, IPC applied once or twice a day for 7 consecutive days failed to improve 4-km TT in trained cyclists (Lindsay et al., 2018), but combining IPC with high-intensity training could trigger larger adaptations. Surprisingly, trained middle-distance runners did not improve $VO_2\text{max}$ or 1-km TT performance after 8 weeks of training alone or when preceded by IPC (Slysz and Burr, 2019). The absence of effect on $VO_2\text{peak}$ and MAP is confirmed in the present study, but we observed an improvement in TT performance. Two possibilities might explain the lack of impact of IPC in this earlier study. First, the use of unilateral occlusions may not have provided a sufficient stimulus to derive benefits from IPC (Kraus et al., 2014; Cocking et al., 2018). Second, the training was mostly composed of low intensity sessions and a few faster-pace runs, which was likely not sufficient to trigger adaptations in trained athletes. SIT, however, has been shown to improve endurance performance in trained cyclists (Laursen et al., 2002) and runners (Esfarjani and Laursen, 2007). Although time spent at $>90\%$ $VO_2\text{max}$ during SIT sessions is low (typically 0-60s in trained cyclists for an entire training session), it has been suggested that muscle O_2 demand is high, especially as the number of sprints increases, as suggested by low muscle oxygenation levels (Buchheit et al., 2012; Paquette et al., 2019). In the present study, both groups increased the peak power output during the Wingate test, but only the chronic application of bilateral IPC prior to SIT sessions improved TT performance in endurance athletes in just 4 weeks.

Of all performance tests realized in this study, the 5-km self-paced time trial would be the most relevant to athletes wishing to enhance their sport performances. Endurance performance is mainly determined by maximal cardiorespiratory fitness, exercise economy, and anaerobic capacity (Hawley et al., 1997). In our study, the maximal cardiorespiratory fitness and the anaerobic capacity do not seem to be involved. Indeed, the end variables in the incremental step test ($VO_2\text{max}$ and MAP), which is mainly determined by central components, were not improved and the Wingate test was increased similarly in both groups. On the other hand, the changes in muscle hemodynamics, visible only after 4 weeks and accompanying the endurance performance enhancement in both tests following IPC, seem to be a key factor. More precisely, local blood volume tended to decrease in both groups at mid- compared to pre-training, with no clear changes in muscle O_2 extraction and, thus, on performance. However, after 2 more weeks with IPC, participants clearly improved their TT performance and the reduction of the local blood volume during exercise was reversed and returned to initial values despite the increase in power output. Coincident with this increase in $\Delta[\text{THb}]$ was an increase in $\Delta[\text{HHb}]$ and a better maintenance of ΔTSI , which likely reflects a matching between O_2 extraction and

delivery. The likely positive effect of muscle hemodynamics changes on performance after IPC is also confirmed by the correlation between $\Delta[\text{THb}]$ and chronometric performance, as well as $\Delta[\text{HHb}]$ and TT power output. In the PLA group, the $\Delta[\text{THb}]$ decreased throughout the 4 weeks and so did the ΔTSI , without any clear change in TT performance. It could be argued that the increase in HR could partly explain the increase in local blood volume and the performance considering the positive correlation between HR and power output. However, because the participants were free to adjust their workload, we cannot ascertain if the changes in cardiovascular hemodynamics are associated with IPC or to a higher work rate, the latter being the more plausible hypothesis. Indeed, acute IPC is mostly reported to have no effect on HR during maximal exercise (Bailey et al., 2012b; Kido et al., 2015; Salvador et al., 2016; Kilding et al., 2018). In addition, a difference in HR of ~1% can hardly explain alone the difference in local blood volume, especially since HR and $\Delta[\text{THb}]$ displayed different patterns. Therefore, we conclude from these results that IPC combined with SIT induces additional adaptations at the peripheral level by increasing muscle perfusion and O_2 uptake during exercise which could, in turn, increase endurance performance.

The present results also indicated that endurance performance enhancement could be due to an improvement in ventilatory threshold. The observation of a greater respiratory compensation point, which is predominantly determined by peripheral mechanisms (Joyner and Coyle, 2008), and the decrease in VCO_2 and respiratory exchange ratio at maximal exercise, suggest an improved oxidative capacity, visible only after IPC. These results, combined with the observed peripheral adaptations on muscle perfusion and O_2 uptake, could suggest a speeding of the VO_2 kinetics, which could reduce the O_2 deficit and the reliance on substrate level phosphorylation. As mentioned earlier, very few studies have investigated the effects of chronic IPC on training, but studies on acute IPC confirmed this possibility. Indeed, acute IPC has been reported to speed HHb kinetics (Kido et al., 2015) and, without changing first ventilatory threshold, $\text{VO}_{2\text{peak}}$ and MAP, and to have a beneficial priming effect (i.e., a decrease in VO_2 slow component amplitude in the heavy-intensity domain) on well-trained male cyclists (Kilding et al., 2018). Authors of this study suggested that this effect on VO_2 kinetics could be responsible for the observed TT performance improvement (Kilding et al., 2018). This could also have been the case in our study considering the increase in muscle O_2 extraction during the TT and the change in the respiratory compensation point. Taken together, these results suggested that the combination of IPC with SIT could have enhanced exercise efficiency by improving aerobic metabolism and could represent a perspective for subsequent studies. Investigations on metabolism during exercise could help answer some of the questions surrounding the effects of IPC resulting in changes in muscle oxygenation that are visible while exercising.

To date, most studies applying IPC chronically have reported promising adaptations, though they have mainly been done without exercise. Daily exposure to IPC for 7 days enhanced artery endothelial function and

cutaneous vascular conductance, which persisted up to 1 week after the intervention (Jones et al., 2014). One-week exposure also increased skeletal muscle oxidative capacity (Jeffries et al., 2018). Longer application of IPC for 8 weeks also improved endothelial function, and this enhancement lasted another 2 weeks (Jones et al., 2015). These upregulated functions at rest might have taken place in the present study and explained, at least in part, some of the changes in [THb] and [HHb] during exercise. It has been suggested that shear stress and local tissue hypoxia from IPC could up-regulate HIF-1 α , activate VEGF- α gene expression (Fukumura et al., 2001; Albrecht et al., 2013; Heusch et al., 2015), and increase levels of NO (Lochner et al., 2002). Our data do not reveal any chronic changes to these markers after training with IPC. This does not preclude their implication, as: (1) our methodology was limited to one blood sample post-training, and (2) we may have missed the window of transiently increased expression during adaptation in the weeks between the start of the training program and post-training blood sampling. For example, studies using an identical training intervention to ours, but using blood-flow restriction during the recovery periods after SIT, reported a greater expression of muscle HIF-1 α 3 h after one session in trained individuals (Taylor et al., 2016a), but no change in skeletal muscle capillarity and mitochondrial protein content after a 4 week period (Mitchell et al., 2019). Another possibility is that the frequency of the IPC procedure (2x/week) was insufficient to induce molecular adaptations in these trained endurance athletes. For example, Kimura et al. applied IPC six times per day for 1 month and reported an increase in NO production and VEGF plasma concentration measured 14 h post IPC (Kimura et al., 2007), and most of the studies on repeated IPC for cardiac surgery applied IPC every day (Liang et al., 2015; Meng et al., 2015). Thus, the optimal dose or protocol to maximize the hypoxic and angiogenic signaling events following IPC remains unclear. Taken together, these data suggest that the ergogenic effects of IPC are mainly derived from transient functional changes (probably related to an improved vascular control) rather than structural modifications per se.

Finally, our results preclude a chronic role for a number of circulating factors in contributing to improved performance after repeated IPC application. Indeed, neither training with or without IPC chronically modified blood markers of hypoxic and angiogenic signaling or vasodilation, nor in factors related to blood O₂ transport capacity measured 2 days post-training. The absence of changes in lipid-lipoprotein profile, fasting glucose and insulin levels in athletes without dietary modification or weight issues is not surprising. Others have suggested that the immune system or inflammation could be of importance in adaption following IPC (Thijssen et al., 2016). For example, Czibik et al. reported that nuclear-factor-kappa B could be responsible for modified gene regulation after IPC (Czibik et al., 2008), and daily IPC for 10 days altered neutrophil function and leukocyte inflammatory gene expression in humans (Konstantinov et al., 2004; Shimizu et al., 2010). However, our data show that the repetition of IPC two times per week had no effect on immune system function, though we did not measure markers of inflammation or transient response immediately after training.

In conclusion, 4 weeks of bilateral IPC applied immediately before SIT sessions elicited greater gains in time-trial performance in endurance athletes than the same SIT prescription without IPC. This was mainly associated with enhanced local perfusion and muscle O₂ extraction, while hematocrit, VO₂max and maximal aerobic power did not change. Furthermore, the present intervention seems to be both safe and sufficient to induce performance enhancements of interest to trained individuals.

Data Availability Statement

All datasets generated for this study are included in the article/supplementary material.

Ethics Statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethic committee from Laval University. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Declaration of Interest Statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Author contributions

PP-D, DRJ, PM and FB conceptualized and designed the research project. PP-D acquired the data and conducted the statistical analysis. PP-D interpreted results with assistance from DRJ, PM and FB. PP-D wrote the manuscript with revisions from DRJ, PM and FB. All authors reviewed and agreed upon the final manuscript.

Funding

This work was supported by a research grant from the Foundation de l'Institut Universitaire de Cardiologie et the Pneumologie de Québec to FB, DRJ and PM and Ph.D. scholarships from Laval University to PP-D.

References

- Albrecht, M., Zitta, K., Bein, B., Wennemuth, G., Broch, O., Renner, J., Schuett, T., Lauer, F., Maahs, D., Hummitzsch, L., Cremer, J., Zacharowski, K., and Meybohm, P. (2013). Remote ischemic preconditioning regulates HIF-1 α levels, apoptosis and inflammation in heart tissue of cardio-surgical patients: a pilot experimental study. *Basic Research in Cardiology* 108, 314.
- Bailey, S.J., Wilkerson, D.P., Dimenna, F.J., and Jones, A.M. (2009). Influence of repeated sprint training on pulmonary O₂ uptake and muscle deoxygenation kinetics in humans. *Journal of Applied Physiology* 106, 1875-1887.
- Bailey, T.G., Birk, G.K., Cable, N.T., Atkinson, G., Green, D.J., Jones, H., and Thijssen, D.H.J. (2012a). Remote ischemic preconditioning prevents reduction in brachial artery flow-mediated dilation after strenuous exercise. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 303, H533-H538.
- Bailey, T.G., Jones, H., Gregson, W., Atkinson, G., Cable, N.T., and Thijssen, D.H.J. (2012b). Effect of Ischemic Preconditioning on Lactate Accumulation and Running Performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 44, 2084-2089.
- Banks, L., Wells, G.D., Clarizia, N.A., Jean-St-Michel, E., Mckillop, A.L., Redington, A.N., and Mccrindle, B.W. (2016). Short-term remote ischemic preconditioning is not associated with improved blood pressure and exercise capacity in young adults. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism* 41, 903-906.
- Batterham, A.M., and Hopkins, W.G. (2006). Making meaningful inferences about magnitudes. *International Journal of Sports Physiology and Performance* 1, 50-57.
- Buchheit, M., Abbiss, C.R., Peiffer, J.J., and Laursen, P.B. (2012). Performance and physiological responses during a sprint interval training session: relationships with muscle oxygenation and pulmonary oxygen uptake kinetics. *European Journal of Applied Physiology* 112, 767-779.
- Burgomaster, K.A., Heigenhauser, G.J., and Gibala, M.J. (2006). Effect of short-term sprint interval training on human skeletal muscle carbohydrate metabolism during exercise and time-trial performance. *Journal of Applied Physiology* 100, 2041-2047.
- Cocking, S., Wilson, M.G., Nichols, D., Cable, N.T., Green, D.J., Thijssen, D.H.J., and Jones, H. (2018). Is There an Optimal Ischemic-Preconditioning Dose to Improve Cycling Performance? *International Journal of Sports Physiology and Performance* 13, 274-282.
- Cocks, M., Shaw, C.S., Shepherd, S.O., Fisher, J.P., Ranasinghe, A.M., Barker, T.A., Tipton, K.D., and Wagenmakers, A.J. (2013). Sprint interval and endurance training are equally effective in increasing muscle microvascular density and eNOS content in sedentary males. *J Physiol* 591, 641-656.
- Cruz, R.S., De Aguiar, R.A., Turnes, T., Salvador, A.F., and Caputo, F. (2016). Effects of ischemic preconditioning on short-duration cycling performance. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism* 41, 825-831.
- Czibik, G., Wu, Z., Berne, G.P., Tarkka, M., Vaage, J., Laurikka, J., Järvinen, O., and Valen, G. (2008). Human adaptation to ischemia by preconditioning or unstable angina: involvement of nuclear factor kappa B, but not hypoxia-inducible factor 1 alpha in the heart. *Eur J Cardiothorac Surg* 34, 976-984.
- Daussin, F.N., Zoll, J., Ponsot, E., Dufour, S.P., Doutreleau, S., Lonsdorfer, E., Ventura-Clapier, R., Mettauer, B., Piquard, F., Geny, B., and Richard, R. (2008). Training at high exercise intensity promotes qualitative adaptations of mitochondrial function in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology* 104, 1436-1441.

- Enko, K., Nakamura, K., Yunoki, K., Miyoshi, T., Akagi, S., Yoshida, M., Toh, N., Sangawa, M., Nishii, N., Nagase, S., Kohno, K., Morita, H., Kusano, K.F., and Ito, H. (2011). Intermittent arm ischemia induces vasodilatation of the contralateral upper limb. *Journal of Physiological Sciences* 61, 507-513.
- Esfarjani, F., and Laursen, P.B. (2007). Manipulating high-intensity interval training: effects on VO_2 max, the lactate threshold and 3000 m running performance in moderately trained males. *Journal of science and medicine in sport* 10, 27-35.
- Ferrari, M., Mottola, L., and Quaresima, V. (2004). Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Canadian Journal of Applied Physiology-Revue Canadienne De Physiologie Appliquee* 29, 463-487.
- Friedewald, W.T., Levy, R.I., and Fredrickson, D.S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry* 18, 499-502.
- Fukumura, D., Gohongi, T., Kadambi, A., Izumi, Y., Ang, J., Yun, C.O., Buerk, D.G., Huang, P.L., and Jain, R.K. (2001). Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 2604-2609.
- Haddad, M., Stylianides, G., Djaoui, L., Dellal, A., and Chamari, K. (2017). Session-RPE Method for Training Load Monitoring: Validity, Ecological Usefulness, and Influencing Factors. *Front Neurosci* 11, 612.
- Hawley, J.A., Myburgh, K.H., Noakes, T.D., and Dennis, S.C. (1997). Training techniques to improve fatigue resistance and enhance endurance performance. *J Sports Sci* 15, 325-333.
- Hazell, T.J., Macpherson, R.E., Gravelle, B.M., and Lemon, P.W. (2010). 10 or 30-s sprint interval training bouts enhance both aerobic and anaerobic performance. *European Journal of Applied Physiology* 110, 153-160.
- Heusch, G., Botker, H.E., Przyklenk, K., Redington, A., and Yellon, D. (2015). Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol* 65, 177-195.
- Hopkins, W.G., Marshall, S.W., Batterham, A.M., and Hanin, J. (2009). Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 41, 3-13.
- Jeffries, O., Waldron, M., Pattison, J.R., and Patterson, S.D. (2018). Enhanced Local Skeletal Muscle Oxidative Capacity and Microvascular Blood Flow Following 7-Day Ischemic Preconditioning in Healthy Humans. *Frontiers in Physiology* 9, 463.
- Jones, H., Hopkins, N., Bailey, T.G., Green, D.J., Cable, N.T., and Thijssen, D.H.J. (2014). Seven-Day Remote Ischemic Preconditioning Improves Local and Systemic Endothelial Function and Microcirculation in Healthy Humans. *American Journal of Hypertension* 27, 918-925.
- Jones, H., Nyakayiru, J., Bailey, T.G., Green, D.J., Cable, N.T., Sprung, V.S., Hopkins, N.D., and Thijssen, D.H.J. (2015). Impact of eight weeks of repeated ischaemic preconditioning on brachial artery and cutaneous microcirculatory function in healthy males. *European Journal of Preventive Cardiology* 22, 1083-1087.
- Joyner, M.J., and Coyle, E.F. (2008). Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J Physiol* 586, 35-44.
- Kido, K., Suga, T., Tanaka, D., Honjo, T., Homma, T., Fujita, S., Hamaoka, T., and Isaka, T. (2015). Ischemic preconditioning accelerates muscle deoxygenation dynamics and enhances exercise endurance during the work-to-work test. *Physiological Reports* 3, 1-10.
- Kilding, A.E., Sequeira, G.M., and Wood, M.R. (2018). Effects of ischemic preconditioning on economy, VO_2 kinetics and cycling performance in endurance athletes. *European Journal of Applied Physiology* 118, 2541-2549.

- Kimura, M., Ueda, K., Goto, C., Jitsuiki, D., Nishioka, K., Umemura, T., Noma, K., Yoshizumi, M., Chayama, K., and Higashi, Y. (2007). Repetition of ischemic preconditioning augments endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-derived nitric oxide and endothelial progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27, 1403-1410.
- Konstantinov, I.E., Arab, S., Kharbanda, R.K., Li, J., Cheung, M.M., Cherepanov, V., Downey, G.P., Liu, P.P., Cukerman, E., Coles, J.G., and Redington, A.N. (2004). The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics* 19, 143-150.
- Kraus, A., Pasha, E., Machin, D.R., Alkatan, M., Kloner, R.A., and Tanaka, H. (2014). Bilateral Upper Limb Remote Ischemic Preconditioning Improves Peak Anaerobic Power in Recreationally Active Adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 46, 889-889.
- Laursen, P.B., and Jenkins, D.G. (2002). The scientific basis for high-intensity interval training: optimising training programmes and maximising performance in highly trained endurance athletes. *Sports Medicine* 32, 53-73.
- Laursen, P.B., Shing, C.M., Peake, J.M., Coombes, J.S., and Jenkins, D.G. (2002). Interval training program optimization in highly trained endurance cyclists. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 34, 1801-1807.
- Lee, J.W., Bae, S.H., Jeong, J.W., Kim, S.H., and Kim, K.W. (2004). Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions. *Exp Mol Med* 36, 1-12.
- Liang, Y., Li, Y.P., He, F., Liu, X.Q., and Zhang, J.Y. (2015). Long-term, regular remote ischemic preconditioning improves endothelial function in patients with coronary heart disease. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* 48, 568-576.
- Lindsay, A., Petersen, C., Blackwell, G., Ferguson, H., Parker, G., Steyn, N., and Gieseck, S.P. (2017). The effect of 1 week of repeated ischaemic leg preconditioning on simulated Keirin cycling performance: a randomised trial. *BMJ Open Sport Exerc Med* 3, e000229.
- Lindsay, A., Petersen, C., Ferguson, H., Blackwell, G., and Rickerby, S. (2018). Lack of a Dose Response from 7 Days of Ischemic Preconditioning in Moderately trained Cyclists. *Sports Med Int Open* 2, E91-e97.
- Lochner, A., Marais, E., Du Toit, E., and Moolman, J. (2002). "Nitric oxide triggers - Classic ischemic preconditioning," in *Nitric Oxide: Novel Actions, Deleterious Effects and Clinical Potential*, eds. C.C. Chiueh, J.S. Hong & S.K. Leong., 402-414.
- Marocolo, M., Billaut, F., and Da Mota, G.R. (2018). Ischemic Preconditioning and Exercise Performance: An Ergogenic Aid for Whom? *Frontiers in Physiology* 9, 1874.
- Mccully, K.K., and Hamaoka, T. (2000). Near-infrared spectroscopy: what can it tell us about oxygen saturation in skeletal muscle? *Exercise and sport sciences reviews* 28, 123-127.
- Meng, R., Ding, Y., Asmaro, K., Brogan, D., Meng, L., Sui, M., Shi, J., Duan, Y., Sun, Z., Yu, Y., Jia, J., and Ji, X. (2015). Ischemic Conditioning Is Safe and Effective for Octo- and Nonagenarians in Stroke Prevention and Treatment. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 12, 667-677.
- Mitchell, E.A., Martin, N.R.W., Turner, M.C., Taylor, C.W., and Ferguson, R.A. (2019). The combined effect of sprint interval training and postexercise blood flow restriction on critical power, capillary growth, and mitochondrial proteins in trained cyclists. *Journal of Applied Physiology* 126, 51-59.
- Paquette, M., Bieuzen, F., and Billaut, F. (2019). Sustained Muscle Deoxygenation vs. Sustained High VO₂ During High-Intensity Interval Training in Sprint Canoe-Kayak. *Frontiers in Sports and Active Living* 1, 1-6.
- Paradis-Deschênes, P., Joanisse, D.R., and Billaut, F. (2016). Ischemic preconditioning increases muscle perfusion, oxygen uptake, and force in strength-trained athletes. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism* 41, 938-944.

- Paradis-Deschênes, P., Joanisse, D.R., and Billaut, F. (2018). Ischemic Preconditioning Improves Time Trial Performance at Moderate Altitude. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 50, 533-541.
- Psilander, N., Wang, L., Westergren, J., Tonkonogi, M., and Sahlin, K. (2010). Mitochondrial gene expression in elite cyclists: effects of high-intensity interval exercise. *European Journal of Applied Physiology* 110, 597-606.
- Romer, L.M., Haverkamp, H.C., Amann, M., Lovering, A.T., Pegelow, D.F., and Dempsey, J.A. (2007). Effect of acute severe hypoxia on peripheral fatigue and endurance capacity in healthy humans. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 292, R598-R606.
- Sabino-Carvalho, J.L., Lopes, T.R., Freitas, T.O., Ferreira, T.H., Succi, J.E., Silva, A.C., and Silva, B.M. (2016). Effect of Ischemic Preconditioning on Endurance Performance Does not Surpass Placebo. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.
- Salvador, A.F., De Aguiar, R.A., Lisboa, F.D., Pereira, K.L., Cruz, R.S., and Caputo, F. (2016). Ischemic Preconditioning and Exercise Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Sports Physiology and Performance* 11, 4-14.
- Shimizu, M., Saxena, P., Konstantinov, I.E., Cherepanov, V., Cheung, M.M., Wearden, P., Zhangdong, H., Schmidt, M., Downey, G.P., and Redington, A.N. (2010). Remote ischemic preconditioning decreases adhesion and selectively modifies functional responses of human neutrophils. *Journal of Surgical Research* 158, 155-161.
- Skelly, L.E., and Gillen, J.B. (2018). Finding the metabolic stress "sweet spot": Implications for sprint interval training-induced muscle remodelling. *J Physiol*.
- Sloth, M., Sloth, D., Overgaard, K., and Dalgas, U. (2013). Effects of sprint interval training on VO₂max and aerobic exercise performance: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 23, e341-352.
- Slysz, J.T., and Burr, J.F. (2019). Impact of 8 weeks of repeated ischemic preconditioning on running performance. *European Journal of Applied Physiology* 119, 1431-1437.
- Taylor, C.W., Ingham, S.A., and Ferguson, R.A. (2016a). Acute and chronic effect of sprint interval training combined with postexercise blood-flow restriction in trained individuals. *Experimental Physiology* 101, 143-154.
- Taylor, C.W., Ingham, S.A., Hunt, J.E., Martin, N.R., Pringle, J.S., and Ferguson, R.A. (2016b). Exercise duration-matched interval and continuous sprint cycling induce similar increases in AMPK phosphorylation, PGC-1 α and VEGF mRNA expression in trained individuals. *European Journal of Applied Physiology* 116, 1445-1454.
- Thijssen, D.H., Maxwell, J., Green, D.J., Cable, N.T., and Jones, H. (2016). Repeated ischaemic preconditioning: A novel therapeutic intervention and potential underlying mechanisms. *Experimental Physiology*.
- Van Beekvelt, M.C., Van Engelen, B.G., Wevers, R.A., and Colier, W.N. (2002). In vivo quantitative near-infrared spectroscopy in skeletal muscle during incremental isometric handgrip exercise. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 22, 210-217.
- Van Beekvelt, M.C.P., Colier, W., Wevers, R.A., and Van Engelen, B.G.M. (2001). Performance of near-infrared spectroscopy in measuring local O₂ consumption and blood flow in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology* 90, 511-519.
- Wasserman K, H.J., Sue Dy, Casaburi R, Whipp Bj. (1999). Physiology of exercise. In: Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Wiggins, C.C., Constantini, K., Paris, H.L., Mickleborough, T.D., and Chapman, R.F. (2018). Ischemic Preconditioning, O₂ Kinetics, and Performance in Normoxia and Hypoxia. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.

Yamaya, Y., Bogaard, H.J., Wagner, P.D., Niizeki, K., and Hopkins, S.R. (2002). Validity of pulse oximetry during maximal exercise in normoxia, hypoxia, and hyperoxia. *Journal of Applied Physiology* 92, 162-168.

Tables

Table 1 - Mechanical and near-infrared spectroscopy variables during the 30 s Wingate test after IPC and PLA at pre-, mid- and post-training.

	IPC			PLA			ΔIPC vs. ΔPLA	
	PRE	MID	POST	PRE	MID	POST	MID vs. POST	PRE vs. POST
	Mean ± SE			Mean ± SE			%D (ES) CL	
MPO (W)	751 ± 35	752 ± 34	759 ± 32	705 ± 34	709 ± 36	718 ± 32	-0.4% (-0.02) -0.22;0.17	-0.6% (-0.04) -0.23;0.16
MPO (W/kg)	9.9 ± 0.4	9.9 ± 0.4	10.0 ± 0.3	9.5 ± 0.3	9.5 ± 0.3	9.7 ± 0.3	-0.4% (-0.03) -0.29;0.23	-0.6% (-0.05) -0.30;0.21
PPO (W)	1078 ± 63	1126 ± 75	1131 ± 83	1008 ± 28	1053 ± 46	1094 ± 62 ^{a,b}	-3.3% (-0.19) -0.53;0.16	-3.3% (-0.19) -0.66;0.29
PPO (W/kg)	14.1 ± 0.6	14.7 ± 0.7 ^a	14.8 ± 0.8 ^a	13.7 ± 0.6	14.2 ± 0.5	14.8 ± 0.6 ^{a,b}	-3.3% (-0.23) -0.64;0.19	-3.3% (-0.23) -0.80;0.35
Fatigue index (%)	51.7 ± 2.6	54.9 ± 4.4	52.3 ± 5.2 ^b	53.5 ± 3.7	54.4 ± 3.5	56.0 ± 3.8	-8.4% (-0.37) -0.79;0.05	-6.9% (-0.30) -1.01;0.40
Δ[HHb]mean (μM)	18.0 ± 2.4	18.6 ± 2.5	20.4 ± 3.1	14.5 ± 1.4	14.7 ± 1.6	14.6 ± 1.5	7.1% (0.13) -0.18;0.44	13.9% (0.25) -0.12;0.62
Δ[HHb]peak (μM)	19.6 ± 2.5	20.8 ± 2.7	22.5 ± 3.1 ^a	15.7 ± 1.8	16.2 ± 1.9	15.8 ± 1.7	8.9% (0.17) -0.14;0.47	15.3% (0.28) -0.09;0.64
Δ[THb]mean (μM)	8.13 ± 2.6	6.73 ± 2.6	9.33 ± 2.7	6.46 ± 0.9	5.14 ± 1.1	4.03 ± 2.4 ^a	43.3% (0.42) -0.06;0.91	36.2% (0.38) -0.21;0.97
Δ[THb]peak (μM)	11.6 ± 2.9	10.4 ± 2.8	11.5 ± 2.9	9.82 ± 1.2	7.66 ± 1.6	7.05 ± 2.5 ^a	20.8% (0.28) -0.10;0.66	28.4% (0.40) -0.16;0.96
ΔTSI mean (%)	-32.7 ± 2.5	-30.7 ± 2.8	-35.6 ± 5.5	-32.1 ± 3.3	-33.2 ± 3.8	-39.1 ± 4.0 ^a	-11.6% (-0.33) -1.41;0.76	-17.4% (-0.51) -1.21;0.20
ΔTSI peak (%)	-31.2 ± 2.4	-29.6 ± 2.5	-35.7 ± 5.1	-29.4 ± 3.2	-30.2 ± 3.8	-37.5 ± 3.6 ^a	-17.7% (-0.42) -1.52;0.69	-16.4% (-0.38) -0.97;0.20

CL, confidence limits; %D, percentage difference between changes in IPC and PLA; ES, effect size; Δ[HHb], change in deoxy-hemoglobin; MPO, mean power output; PPO, peak power output; Δ[THb], change in total hemoglobin; ΔTSI, change in tissue saturation index.

^{a,b} clear changes within each group in post- compared to pre- and mid-training, respectively.

Differences between changes in IPC and PLA are indicated in bold.

Table 2 - Average HR and S_pO₂ during the 5-km cycling time trial after IPC and PLA at pre-, mid- and post-training.

	IPC			PLA			ΔIPC VS. ΔPLA	
	PRE	MID	POST	PRE	MID	POST	MID vs. POST	PRE vs. POST
	Mean ± SE			Mean ± SE			%D (ES) CL	
Heart rate (beats per minute)								
0.5 km	159 ± 4	160 ± 4	165 ± 4 ^{a,b}	158 ± 3	153 ± 5	160 ± 2 ^{a,b}	-2.4% (-0.17) -0.62;0.29	2.6% (0.17) -0.02;0.36
1.0 km	164 ± 4	164 ± 4	169 ± 4 ^{a,b}	163 ± 3	163 ± 3	165 ± 2	1.9% (0.13) -0.10;0.36	2.6% (0.17) -0.05;0.39
2.0 km	170 ± 3	169 ± 4	170 ± 4	168 ± 2	166 ± 2	169 ± 2 ^b	-0.5% (-0.03) -0.17;0.11	0.3% (0.02) -0.17;0.21
3.0 km	173 ± 4	172 ± 4	174 ± 4	170 ± 2	169 ± 2	171 ± 2	1.1% (0.18) -0.22;0.59	0.6% (0.10) -0.38;0.57
4.0 km	175 ± 4	174 ± 4	178 ± 4 ^{a,b}	172 ± 2	172 ± 2	174 ± 2	1.6% (0.26) -0.09;0.61	1.4% (0.23) -0.12;0.58
5.0 km	180 ± 3	185 ± 4	188 ± 2 ^{a,b}	178 ± 2	180 ± 2	180 ± 2	2.5% (0.42) -0.14;0.99	3.5% (0.59) 0.08;1.10
Arterial O₂ saturation (%)								
0.5 km	96.8 ± 0.5	97.0 ± 0.6	97.5 ± 0.5	96.7 ± 1.4	98.4 ± 0.7	96.0 ± 1.5 ^b	1.4% (0.46) -0.10;1.02	1.4% (0.38) -0.03;0.79
1.0 km	97.5 ± 0.4	97.1 ± 0.5	97.4 ± 0.6	96.6 ± 1.4	97.9 ± 0.6	96.6 ± 1.3	0.4% (0.12) -0.37;0.61	-0.2% (-0.06) -0.47;0.35
2.0 km	97.0 ± 0.3	96.2 ± 0.5	96.5 ± 0.5	96.3 ± 0.7	96.4 ± 0.6	96.4 ± 0.5	0.2% (0.06) -0.23;0.36	-0.7% (-0.19) -0.48;0.09
3.0 km	96.3 ± 0.3	95.7 ± 0.3	95.7 ± 0.4	95.8 ± 0.7	96.1 ± 0.7	95.8 ± 0.6	0.3% (0.20) -0.47;0.88	-0.6% (-0.33) -0.83;0.17
4.0 km	95.8 ± 0.4	95.3 ± 0.4	95.1 ± 0.5	95.8 ± 0.4	95.8 ± 0.5	95.6 ± 0.4	0.3% (0.21) -0.37;0.78	-0.1% (-0.05) -0.50;0.40
5.0 km	95.4 ± 0.4	94.8 ± 0.8	93.8 ± 0.8 ^a	95.8 ± 0.7	94.8 ± 0.7	94.8 ± 0.5	-0.4% (-0.24) -1.04;0.55	0.1% (0.06) -0.80;0.93

CL, confidence limits; %D, percentage difference between changes in IPC and PLA; ES, effect size.

^{a,b} clear changes within each group in post- compared to pre- and mid-training, respectively.

Differences between changes in IPC and PLA are indicated in bold.

Table 3 - Mechanical and physiological variables at the end of exercise during the maximal cycling test after IPC and PLA at pre- and post-training.

	IPC		PLA		Δ IPC vs. Δ PLA
	PRE	POST %d (ES)	PRE	POST %d (ES)	%D (ES) CL
MAP (W)	359 ± 16	367 ± 15 2.3% (0.15)	360 ± 21	363 ± 19 1.3% (0.07)	1.0% (0.06) -0.19;0.32
VO ₂ peak (mL/min/kg)	57.6 ± 3.0	58.6 ± 2.7 2.1% (0.11)	58.1 ± 2.8	58.5 ± 2.4 1.0% (0.07)	1.1% (0.07) -0.29;0.43
VO ₂ peak (mL/min)	4341 ± 207	4427 ± 196 2.1% (0.13)	4308 ± 252	4351 ± 260 1.0% (0.05)	1.1% (0.07) -0.27;0.40
VCO ₂ peak (mL/min)	4922 ± 138	4873 ± 153 -1.1% (0.10)	4691 ± 300	4832 ± 284 3.3% (0.16)	-4.2% (-0.30) -0.61;0.02
RERpeak	1.15 ± 0.04	1.11 ± 0.04 -3.2% (-0.27)	1.09 ± 0.04	1.12 ± 0.04 2.2% (0.19)	-5.3% (-0.48) -1.08;0.11
RRpeak (L/min)	163 ± 7	160 ± 6 -1.5% (-0.11)	165 ± 10	164 ± 7 0.1% (0.00)	-1.5% (-0.10) -0.78;0.58
HRpeak (bpm)	180 ± 3.7	179 ± 4.4 -0.5% (-0.07)	178 ± 3.6	175 ± 3.4 ^a -1.4% (-0.20)	0.8% (0.11) -0.21;0.43
S _p O ₂ peak (%)	96.6 ± 0.3	96.1 ± 0.4 -0.6% (-0.43)	96.7 ± 0.6	96.6 ± 0.7 -0.1% (-0.06)	-0.4% (-0.27) -1.11;0.57
Δ [HHb]peak (μM)	21.2 ± 2.8	21.9 ± 2.0 8.0% (0.16)	15.3 ± 2.0	15.7 ± 1.9 2.1% (0.05)	5.8% (0.12) -0.42;0.67
Δ [THb]peak (μM)	12.7 ± 2.8	10.2 ± 1.2 -19.8% (-0.35)	8.3 ± 1.7	7.0 ± 1.7 -15.5% (-0.23)	-4.3% (-0.20) -1.10;0.71
Δ TSIpeak (%)	37.2 ± 4.3	34.6 ± 3.4 -1.4% (-0.03)	26.6 ± 2.1	33.1 ± 3.1 ^a 21.3% (0.57)	-18.8% (-0.49) -1.33;0.35

CL, confidence limits; %d, in-group percentage difference between pre- and post-training; %D, percentage difference between changes in IPC and PLA; ES, effect size; Δ [HHb], change in deoxy-hemoglobin; HR, heart rate; MAP, maximal aerobic power; RER, respiratory exchange ratio; RR, respiratory rate; S_pO₂, arterial O₂ saturation; Δ [THb], change in total hemoglobin; Δ TSI, change in tissue saturation index; VO₂, O₂ consumption; VCO₂, carbon dioxide production.

^a clear change within each group in post- compared to pre-training.

Differences between changes in IPC and PLA are indicated in bold. Values are mean ± SE.

Table 4 - Mechanical and physiological variables at the respiratory compensation point during the maximal incremental step test after IPC and PLA at pre- and post-training.

	IPC		PLA		Δ IPC vs. Δ PLA
	PRE	POST %d (ES)	PRE	POST %d (ES)	%D (ES) CL
Power (W)	291 \pm 13	305 \pm 13 ^a 4.7% (0.30)	303 \pm 20	303 \pm 17 0.6% (0.03)	4.1% (0.24) -0.12;0.61
%MAP	81.1 \pm 1.4	83.7 \pm 1.7 ^a 3.1% (0.44)	84.1 \pm 1.7	83.6 \pm 2.3 -0.8% (-0.09)	3.9% (0.54) -0.42;1.49
VO ₂ (mL/min)	3443 \pm 187	3669 \pm 178 ^a 6.8% (0.37)	3581 \pm 256	3571 \pm 219 0.3% (0.01)	6.5% (0.33) 0.00;0.67
%VO ₂ peak	79.22 \pm 1.5	82.9 \pm 1.5 ^a 4.6% (0.66)	82.6 \pm 1.3	82.1 \pm 1.5 -0.7% (-0.12)	5.3% (0.85) -0.07;1.76
VCO ₂ (mL/min)	3562 \pm 120	3808 \pm 143 ^a 6.8% (0.52)	3622 \pm 241	3755 \pm 221 ^a 4.1% (0.20)	2.6% (0.16) -0.35;0.67
%VCO ₂ peak	72.5 \pm 1.9	78.3 \pm 2.3 ^a 8.0% (0.75)	77.2 \pm 1.6	78.0 \pm 2.5 0.9% (0.10)	7.1% (0.73) -0.11;1.58
RER	1.05 \pm 0.03	1.05 \pm 0.03 0.1% (0.01)	1.02 \pm 0.03	1.06 \pm 0.03 ^a 3.8% (0.42)	-3.6% (-0.39) -1.04;0.26

CL, confidence limits; %d, in-group percentage difference between pre- and post-training; %D, percentage difference between changes in IPC and PLA; ES, effect size; MAP, maximal aerobic power; RER, respiratory exchange ratio; VO₂, O₂ consumption; VCO₂, carbon dioxide production.

^a clear change within each group in post- compared to pre-training.

Differences between changes in IPC and PLA are indicated in bold. Values are mean \pm SE.

Table 5 - Blood markers of the hypoxic response and blood profile after IPC and PLA at pre- and post-training.

	IPC		PLA		Δ IPC vs. Δ PLA
	PRE	POST %d (ES)	PRE	POST %d (ES)	%D (ES) CL
Hypoxic response					
HIF-1 α (pg/mL)	2.48 \pm 1.71	2.77 \pm 1.94 11.7% (0.04)	1.69 \pm 0.93	1.83 \pm 1.09 7.8% (0.04)	3.9% (0.03) -0.09;0.16
VEGF- α (pg/mL)	23.2 \pm 3.3	19.8 \pm 3.8 ^a -19.5% (-0.37)	24.2 \pm 4.6	19.2 \pm 4.0 ^a -21.9% (-0.38)	3.1% (0.05) -0.47;0.58
NO (pg/mL)	40.1 \pm 3.6	36.2 \pm 2.1 -7.4% (-0.26)	43.2 \pm 5.9	39.4 \pm 3.4 -5.3% (-0.15)	-2.2% (-0.07) -0.87;0.73
Blood profile					
Erythrocytes (10 ¹² /L)	4.89 \pm 0.10	4.92 \pm 0.10 0.7% (0.10)	4.71 \pm 0.11	4.70 \pm 0.12 -0.2% (-0.02)	0.9% (0.12) -0.20;0.43
MCV (fL)	89.3 \pm 0.9	89.2 \pm 0.9 -0.2% (-0.06)	90.0 \pm 0.8	89.2 \pm 1.3 -1.0% (-0.25)	0.8% (0.22) -0.35;0.79
DIE (%)	13.2 \pm 0.1	13.3 \pm 0.2 ^a 1.0% (0.28)	13.3 \pm 0.1	13.2 \pm 0.1 -0.7% (-0.25)	1.8% (1.05) -0.07;2.16
Hemoglobin (g/L)	147 \pm 2	148 \pm 2 0.1% (0.01)	143 \pm 2	141 \pm 2 -0.9% (-0.18)	1.0% (0.19) -0.25;0.63
MCHC (pg)	30.2 \pm 0.4	30.0 \pm 0.4 ^a -0.9% (-0.20)	30.3 \pm 0.3	30.1 \pm 0.5 -0.9% (-0.19)	0.0% (0.00) -0.71;0.70
AHC (g/L)	338 \pm 2	336 \pm 2 ^a -0.7% (-0.42)	337 \pm 2	338 \pm 2 0.2% (0.09)	-0.9% (-0.52) -1.47;0.43
Ferritin (μ g/L)	121 \pm 21	128 \pm 27 1.2% (0.02)	92 \pm 18	82 \pm 20 ^a -19.4% (-0.29)	25.6% (0.32) -0.14;0.79
Platelets (10 ⁹ /L)	190 \pm 11	200 \pm 11 ^a 5.2% (0.24)	200 \pm 10	194 \pm 9 -2.7% (-0.17)	8.1% (0.44) -0.02;0.89
APV (fL)	9.69 \pm 0.48	9.65 \pm 0.43 -0.2% (-0.01)	8.58 \pm 0.27	8.39 \pm 0.24 -2.1% (-0.21)	1.9% (0.14) -0.19;0.47
Leucocytes (10 ⁹ /L)	4.99 \pm 0.36	5.40 \pm 0.33 ^a 8.6% (0.37)	5.66 \pm 0.61	4.91 \pm 0.33 ^a -11.1% (-0.41)	22.1% (0.84) 0.06;1.62
Neutrophils (%)	48.4 \pm 1.7	51.0 \pm 1.9 ^a 5.1% (0.39)	54.5 \pm 1.8	53.7 \pm 2.1 -1.8% (-0.15)	7.0% (0.54) -0.01;1.09
Eosinophils (%)	3.15 \pm 0.57	2.65 \pm 0.50 ^a -18.7% (-0.26)	2.47 \pm 0.52	2.41 \pm 0.44 1.3% (0.02)	-19.7% (-0.33) -0.63;-0.03
Basophils (%)	0.609 \pm 0.039	0.609 \pm 0.031 0.6% (0.03)	0.500 \pm 0.047	0.533 \pm 0.090 -2.6% (-0.05)	3.3% (0.09) -0.96;1.14
Lymphocytes (%)	39.2 \pm 1.5	37.8 \pm 1.9 ^a -4.2% (-0.25)	35.5 \pm 1.6	36.3 \pm 2.0 1.8% (0.11)	-5.9% (-0.37) -0.96;0.22
Monocytes (%)	8.57 \pm 0.64	7.98 \pm 0.45 ^a -5.8% (-0.24)	7.02 \pm 0.46	7.10 \pm 0.41 1.6% (0.08)	-7.3% (-0.33) -0.99;0.33

AHC, average hemoglobin concentration; APV, average platelet volume; CL, confidence limits; %d, in-group percentage difference between pre- and post-training; %D, percentage difference between changes in IPC and PLA; DIE, distribute index of erythrocytes; ES, effect size; HIF-1 α , hypoxia inducible factor-1 α ; MCHC, mean corpuscular hemoglobin content; MCV, mean corpuscular volume; NO, nitric oxide; VEGF- α , vascular endothelial growth-factor. ^a clear change within each group in post- compared to pre-training. Differences between changes in IPC and PLA are indicated in bold. Values are mean \pm SE.

Table 6 - Lipid-lipoprotein profile and glucose-insulin homeostasis after IPC and PLA at pre- and post-training.

	IPC		PLA		Δ IPC vs. Δ PLA
	PRE	POST %d (ES)	PRE	POST %d (ES)	%D (ES) CL
Lipid-lipoprotein profile					
Total CHOL (mmol/L)	4.18 ± 0.30	4.37 ± 0.34 4.2% (0.15)	4.01 ± 0.26	4.03 ± 0.24 0.8% (0.04)	3.3% (0.14) -0.18;0.45
Triglycerides (mmol/L)	0.900 ± 0.209	0.997 ± 0.200 ^a 15.1% (0.22)	0.80 ± 0.11	0.93 ± 0.10 ^a 19.3% (0.44)	-3.5% (-0.07) -0.57;0.43
HDL-CHOL (mmol/L)	1.51 ± 0.11	1.53 ± 0.10 1.7% (0.07)	1.52 ± 0.11	1.52 ± 0.08 1.3% (0.06)	0.5% (0.02) -0.43;0.47
LDL-CHOL (mmol/L)	2.25 ± 0.28	2.38 ± 0.28 7.5% (0.12)	2.12 ± 0.20	2.08 ± 0.19 -1.9% (0.06)	9.6% (0.20) -0.08;0.49
FFA (mmol/L)	0.078 ± 0.019	0.086 ± 0.021 15.5% (0.15)	0.107 ± 0.039	0.091 ± 0.057 ^a -44.1% (-0.56)	106.5% (0.77) 0.26;1.27
Glucose-insulin homeostasis					
Glucose (mmol/L)	4.98 ± 0.09	5.05 ± 0.09 1.3% (0.19)	4.84 ± 0.12	5.13 ± 0.12 ^a 6.0% (0.74)	-4.5% (-0.31) -0.59;-0.02
Insulin (pmol/L)	35.8 ± 4.8	40.7 ± 5.6 ^a 14.3% (0.29)	30.7 ± 2.7	32.7 ± 1.7 9.4% (0.34)	4.5% (0.12) -0.59;0.83

CHOL, cholesterol; CL, confidence limits; %d, in-group percentage difference between pre- and post-training; %D, percentage difference between changes in IPC and PLA; ES, effect size; FFA, free fatty acids; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

^a clear change within each group in post- compared to pre-training.

Differences between changes in IPC and PLA are indicated in bold.

Values are mean ± SE

Figures

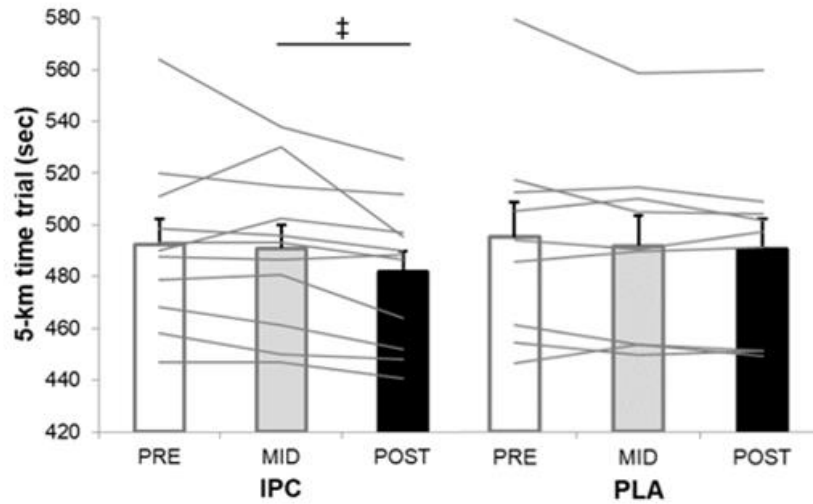


Figure 1 - Average and individual completion times of the 5-km time trial at pre-, mid- and post-training in IPC and PLA. IPC improved TT performance post- compared to pre- ($\uparrow 2.1\%$, ES 0.32, 0.14;0.51) and mid- ($\uparrow 1.8\%$, ES 0.28, 0.12;0.44). (\ddagger), clear post- compared to mid- between-group (IPC vs. PLA) differences ($\uparrow 1.6\%$, ES 0.24, -0.07;0.40). Values are mean \pm SE.

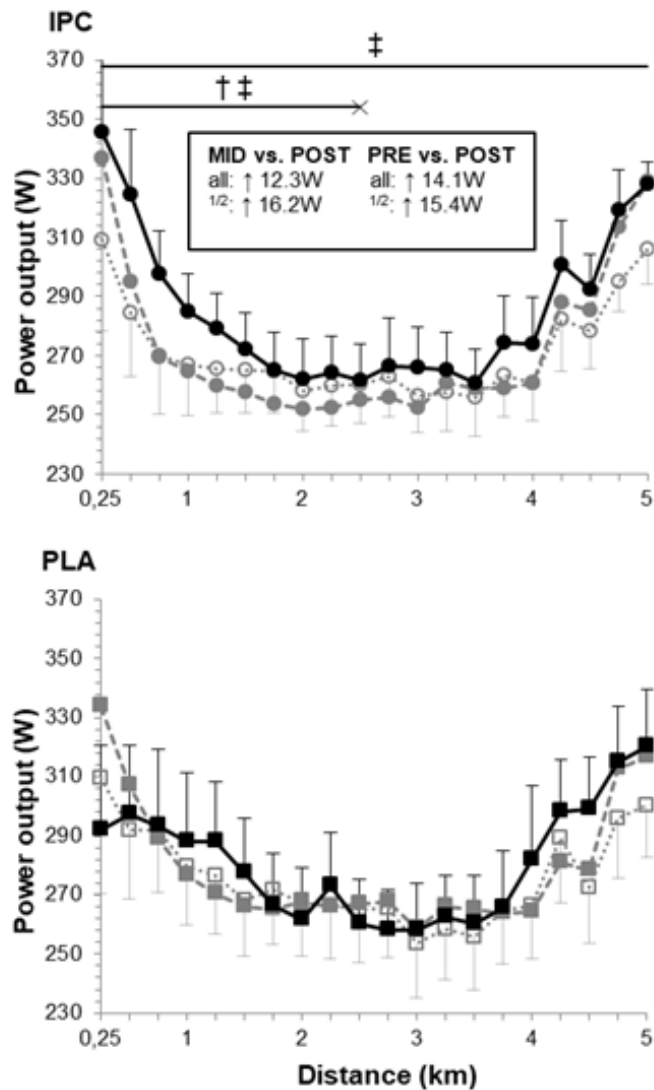


Figure 2 - Power output profile during the 5-km time trial at pre- (open symbols), mid- (gray symbols) and post-training (black symbols) in IPC and PLA. Power outputs were as follows: pre- (IPC: 271 ± 13 W; PLA: 276 ± 18 W), mid- (IPC: 273 ± 13 W; PLA: 279 ± 17 W), and post-training (IPC: 285 ± 13 W; PLA: 281 ± 17 W). Within-group difference between time points are indicated in the square box for the first half (1/2), and the entire TT (all). (†) and (‡) indicate clear differences between-groups (IPC vs. PLA) at post- compared to pre- and mid-, respectively. Values are mean \pm SE.

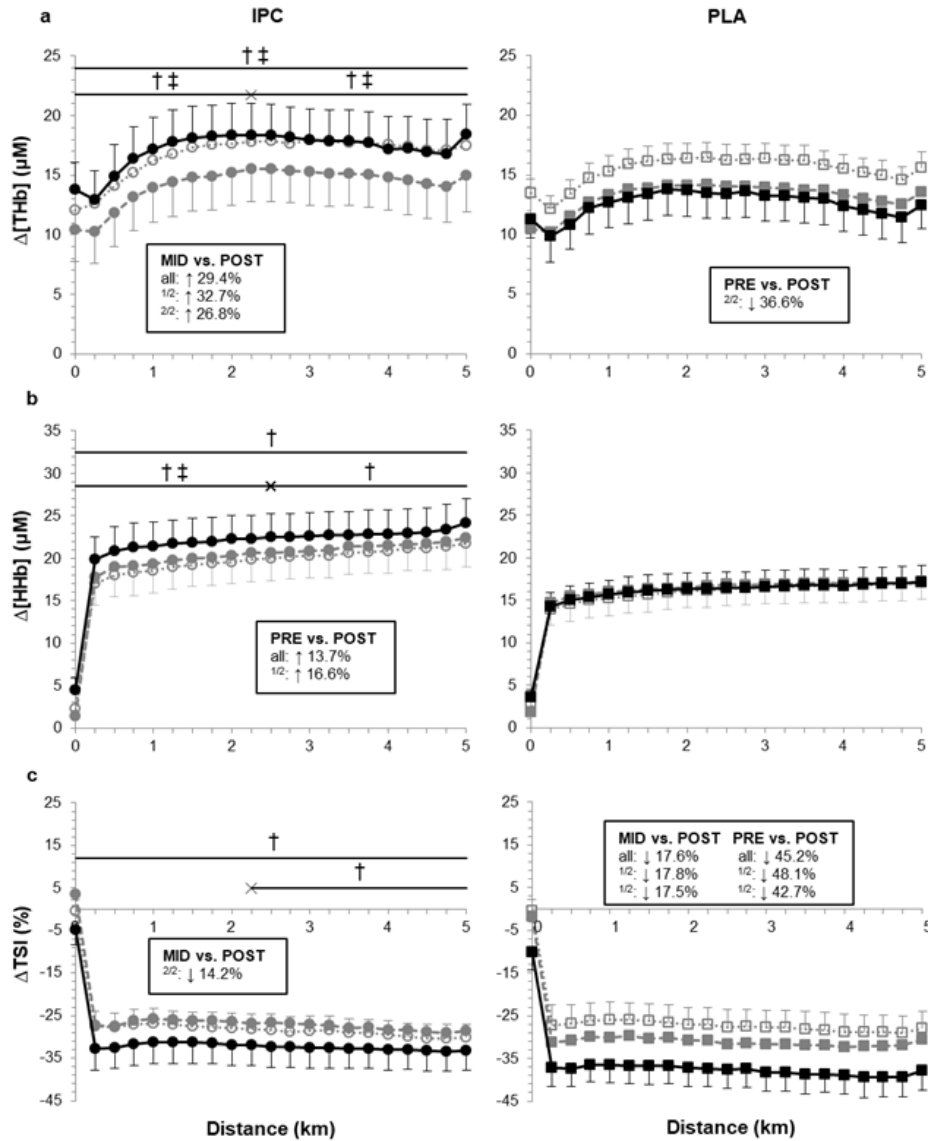


Figure 3 - Average $\Delta[\text{THb}]$, $\Delta[\text{HHb}]$ and ΔTSl during the 5-km time trial at pre- (open symbols), mid- (gray symbols) and post-training (black symbols) in IPC and PLA. Data were as follows: **(A)** Average $\Delta[\text{THb}]$ for TT at pre- (IPC: $16.9 \pm 2.9 \mu\text{M}$; PLA: $15.5 \pm 1.2 \mu\text{M}$), mid- (IPC: $14.4 \pm 2.8 \mu\text{M}$; PLA: $13.3 \pm 1.4 \mu\text{M}$), and post-training (IPC: $17.4 \pm 2.6 \mu\text{M}$; PLA: $12.6 \pm 2.1 \mu\text{M}$). **(B)** Average $\Delta[\text{HHb}]$ for TT at pre- (IPC: $19.9 \pm 2.6 \mu\text{M}$; PLA: $16.1 \pm 2.0 \mu\text{M}$), mid- (IPC: $20.6 \pm 2.5 \mu\text{M}$; PLA: $16.5 \pm 2.0 \mu\text{M}$), and post-training (IPC: $22.3 \pm 2.8 \mu\text{M}$; PLA: $16.3 \pm 1.9 \mu\text{M}$). **(C)** Average ΔTSl for TT at pre- (IPC: $-28.5 \pm 3.3\%$; PLA: $-27.5 \pm 4.1\%$), mid- (IPC: $-27.2 \pm 3.4\%$; PLA: $-31.2 \pm 2.0\%$), and post-training (IPC: $-32.4 \pm 4.8\%$; PLA: $-37.8 \pm 4.3\%$). Within-group differences between time points are indicated in the square boxes for the first half (1/2), the second half (2/2) and the entire TT (all). (†) and (‡) indicate clear differences between-groups (IPC vs. PLA) at post- compared to pre- and mid-, respectively. Values are mean \pm SE.

Chapitre 6 : Discussion générale

Le présent travail de thèse s'inscrivait dans une logique d'optimisation générale de la performance aérobie en évaluant l'intérêt d'utiliser l'IPC dans trois contextes liés aux sports d'endurance, soit lors d'une performance aiguë en altitude, lors d'une période de récupération entre deux efforts maximaux consécutifs et afin d'optimiser les adaptations à l'entraînement de haute intensité. Autrement dit, les deux premiers projets visaient à examiner les effets aigus de cette manœuvre lors de situations auxquelles les athlètes d'endurance sont fréquemment confrontés en compétition, ou en camps d'entraînement, alors que le dernier projet s'intéressait à son application chronique pour améliorer les adaptations aux séances de SIT. Afin de permettre une certaine comparaison et une analyse conjointe approfondie des résultats, la méthodologie employée dans les trois projets comprenait les points communs suivants : les participants recrutés étaient tous des hommes entraînés en endurance; le protocole d'IPC consistait en trois occlusions de 5 minutes à 220 mmHg alternées sur les deux cuisses; et enfin les variables primaires ont toujours été la performance chronométrique sur un CLM de 5 km sur ergocycle et l'oxygénation musculaire du vaste latéral obtenu par spectroscopie proche-infrarouge. Nous avons choisi d'évaluer la performance aérobie au moyen d'une épreuve de CLM qui implique un effort maximal sur une distance donnée. Ce type d'épreuve est très reproductible chez les athlètes ayant démontré des coefficients de variation de la performance de moins de 1% à plusieurs reprises [245]. Ceci en fait donc un test de performance très sensible, permettant de détecter de très petits changements de performance qui pourraient être associés à l'utilisation de l'IPC, mais qui ont en réalité de grandes implications sur le terrain puisque les performances athlétiques en compétition sont extrêmement serrées. Lors de nos trois projets, les plus petits changements valables de performance calculés pour le CLM de 5 km ont été de l'ordre de 3,5 à 5,5 secondes, des changements significatifs en contexte de performance sportive.

L'un des éléments ressortant de ces projets de recherche concerne le potentiel de l'IPC sur la réponse périphérique, plutôt que centrale, et principalement évaluée par les changements de concentrations micromolaires, obtenus par spectroscopie proche-infrarouge, de l'hémoglobine totale [THb], de la désoxyhémoglobine [HHb], et de la saturation tissulaire en O_2 . Ces paramètres sont, respectivement, des indices du volume sanguin musculaire, de l'extraction d' O_2 et de l'équilibre entre l'apport et la consommation d' O_2 dans la microcirculation des tissus. En ce sens, les fluctuations de la [HHb], moins sensibles aux changements de perfusion et de volume sanguin pouvant survenir pendant ou après l'effort, sont souvent privilégiées pour suivre l'évolution de l'oxygénation musculaire [239, 511]. En fait, cette méthode d'investigation permet d'évaluer différents paramètres de l'oxygénation musculaire étant donné les propriétés d'absorption de la lumière de l'Hb et de la myoglobine qui sont dépendantes de la saturation en O_2 [512], mais possède certaines limitations quant à l'évaluation des signaux. Tout d'abord, l'une des limites de cette technique est que l'Hb et la myoglobine ont des spectres d'absorption identiques rendant leur différenciation impossible à partir de cette technique. Néanmoins, cette particularité n'est pas problématique si l'étude s'intéresse à la quantité d' O_2 consommée [513]. De plus, l'absorption de la lumière sera aussi influencée par

la mélanine et la diffusion de la lumière puisque l'arc de pénétration des rayons est affecté par les tissus recouvrant le muscle et l'augmentation de cette dernière va affaiblir l'absorption de la lumière et amoindrir la distinction des signaux [514]. En ce sens, le pli cutané du muscle a été mesuré dans l'ensemble des projets et était inférieur à la moitié de la distance entre les transmetteurs et le récepteur [513]. Enfin, la spectroscopie proche-infrarouge ne peut pas détecter les changements de vitesse et est par conséquent un outil inadéquat pour évaluer les variations de débit sanguin qui est influencé à la fois par la vitesse et le volume sanguin. Celui-ci peut être augmenté lors d'une vasodilatation locale ou d'une amélioration du débit sanguin, ou à l'inverse diminué lors d'un effort entraînant une hausse de la pression intramusculaire et donc de la compression vasculaire [513].

D'ailleurs, si l'on s'intéresse d'abord aux données obtenues au repos, les résultats du projet #2 démontraient une augmentation du volume sanguin musculaire immédiatement après l'IPC. Ces changements sont cohérents avec les études rapportant une vasodilatation et une amélioration de l'apport sanguin et de la fonction endothéliale après cette technique [8, 12, 185, 190]. Lors de ce projet, l'efficacité de l'IPC était comparée à celle des méthodes actuellement privilégiées par les athlètes et pouvant toutes influencer le flux sanguin. En effet, nous avons décidé de ne pas inclure de condition passive afin d'éviter l'effet placebo souvent engendré par l'ajout d'une condition facilement détectable par les athlètes. L'évaluation des marqueurs sanguins de cette étude nous permet également d'abonder dans le sens d'un apport sanguin équivalent vu les changements similaires au niveau des « déchets métaboliques » après les trois modalités de récupération. Toutefois, contrairement à notre hypothèse, cette augmentation de l'apport sanguin musculaire ne se traduisait pas en une augmentation de l'extraction d'O₂ et de la performance pendant l'effort subséquent. Voici un bref rappel de ce devis et des principaux résultats qui ont été obtenus.

Résumé Projet #2 : Application de l'IPC, de l'ESM ou de la RA pendant le repos (< 1 heure) séparant deux CLM de 5 km:

- La détérioration de la performance lors du CLM#2 était similaire entre les trois modalités de récupération.
- L'IPC, l'ESM et la RA avaient des effets similaires sur l'augmentation du volume sanguin musculaire avant le CLM#2, sur l'élimination des déchets métaboliques, de même que sur la concentration des marqueurs sanguins, la FC, la S_pO₂ et l'extraction d'O₂ pendant le CLM#2.
- Limitations : il n'y avait pas de mesure directe du flux sanguin avec la spectroscopie proche-infrarouge et de condition passive pour confirmer l'avantage des modalités testées.

Le fait que l'IPC soit au moins aussi efficace que les méthodes déjà utilisées par les athlètes d'endurance pour optimiser le flux sanguin en période de récupération et la performance subséquente [408, 418] demeure d'un

certain intérêt lors de situations où l'espace est restreint, ou le contexte limitant pour la mise en place d'électrodes sur la peau. Néanmoins, il est possible de se questionner sur l'absence de changement au niveau de l'utilisation d'O₂ en périphérie qui est en contradiction avec certaines études sur l'IPC ayant démontré des améliorations de l'extraction d'O₂, des cinétiques ou de la sympatholyse fonctionnelle lors de sprints de 6 secondes [198], d'efforts continus [197] ou de contractions sous-maximales [173, 190], et maximales répétées [8] après la manœuvre. En fait, cet élément souligne l'importance d'identifier des protocoles d'IPC optimaux (ex. : délai d'application) en fonction des contextes. Dans cette étude, nous nous intéressons particulièrement au délai restreint et à l'application de l'IPC pendant ce délai pour optimiser l'apport sanguin. Pour leur part, Da Mota et ses collègues avaient tout de même appliqué l'IPC avant les deux CLM, également séparés d'un délai d'une heure, et avaient observé une moins grande détérioration de la performance [189], d'où le questionnement sur le protocole idéal. En revanche, ces derniers n'avaient pas comparé l'IPC à une condition également connue pour ses bénéfices sur la récupération, comme l'ESM et la RA. D'autres études pour préciser les conditions favorables à la mise en place des effets bénéfiques de l'IPC, comme les modalités d'exercices, seraient également pertinentes. À ce titre, l'accentuation du stress hypoxique semble être une piste de réflexion intéressante vu la disparité des réponses physiologiques observées en altitude légère et modérée.

Effectivement, les projets de cette thèse suggèrent qu'un seul épisode de trois cycles d'IPC n'est pas suffisant pour augmenter la S_pO₂ et maintenir l'augmentation de la perfusion musculaire et de l'extraction d'O₂ lors d'un effort subséquent au niveau de la mer (Projet #2), ou lors d'un CLM en altitude légère (Projet #1). Toutefois, l'exécution de l'IPC avant un effort maximal en altitude modérée améliorerait la performance et les réponses physiologiques. En effet, sans modifier la [THb] à l'effort, l'application de l'IPC améliorerait la S_pO₂, un aspect affectant particulièrement les athlètes d'endurance lors d'événements en altitude [287, 366], et accentuait la désaturation musculaire suggérant une utilisation accrue de l'O₂.

Résumé projet #1 : Application de l'IPC ou d'un placebo avant des CLM de 5 km en altitude légère (~1200 m) et modérée (~2400 m):

- L'IPC augmentait (-5,2 secondes) la performance chronométrique en altitude légère, mais avec un effet plus marqué en altitude modérée (-7,3 secondes) et un effet sur la puissance principalement dans la seconde moitié (2,6 à 5,0 km) du CLM.
- En altitude légère, l'IPC augmentait la FC, le VES, le DC.
- En altitude modérée, l'IPC diminuait la perception de l'effort, améliorait la S_pO₂ et accentuait la désaturation musculaire en O₂.

- Limitations : la condition placebo facilement détectable, la variabilité et la fiabilité du physioflow pour les mesures des paramètres cardiaques et l'utilisation d'une chambre hypoxique normobare plutôt qu'une altitude réelle.

Ces résultats sont à mettre en perspective avec deux autres études s'intéressant aux CLM en altitude modérée [189, 199]. Da Mota et ses collègues observaient une moins grande détérioration de la performance lors du second CLM ainsi que des changements de l'extraction d'O₂ après l'IPC [189] suggérant que la répétition d'efforts maximaux et la prolongation du délai d'application pourraient s'avérer bénéfiques. Une autre différence prédominante entre ces études et notre projet de recherche concerne l'influence de l'intensité du CLM et du stress induit lors de l'effort. Plus précisément, les athlètes d'endurance de notre projet #1 avaient une performance 30 à 107 secondes plus rapide sur la même distance de 5 km et une S_pO₂ d'environ 83%, comparativement à 88% et 95% dans les autres études [189, 199]. Or, nous avons également remarqué dans le projet #1 que l'IPC avait un effet plus marqué sur la performance chronométrique en altitude modérée avec un effet favorable chez 95% des participants, contre seulement 55% en altitude légère, avec un pourcentage similaire d'athlètes présentant une amélioration de la S_pO₂. Il semblerait donc que l'hypoxémie artérielle pourrait être un facteur clé permettant d'optimiser les effets de l'IPC. Cette hypothèse corrobore les observations effectuées en natation [10, 29, 258, 259] et celles de Foster et ses collègues ayant démontré une amélioration de la S_pO₂ de 75% à 80% en altitude sévère après un protocole chronique [401].

Les adaptations des fonctions physiologiques et les améliorations de performance observées après l'entraînement combiné à l'IPC pourraient bien être influencées par la « dose » d'IPC, c'est-à-dire, le nombre de fois que le stimulus est répété et l'application bilatérale de l'IPC qui mobilise une plus grande masse musculaire. En ce sens, l'étude de Slysz [510] ne démontrait aucun effet d'un protocole d'IPC unilatéral précédant majoritairement des séances de faible intensité sur la VO₂max et un CLM de 1 km. À l'inverse, le projet #3 de cette thèse démontre que l'ajout de l'IPC bilatéral avant des séances de SIT (2x/semaine) permet d'optimiser les adaptations à l'entraînement dont certaines apparaissent après 4 semaines d'entraînement seulement. Plus précisément, seul l'ajout de l'IPC au SIT permettait d'augmenter la performance au CLM de 5 km, le volume sanguin musculaire pendant l'effort, ainsi que l'extraction d'O₂ post-entraînement. Or, ces adaptations n'étaient pas présentes à mi-parcours et ont même été inversées en l'espace de deux semaines si l'on s'intéresse à la perfusion musculaire. Ces résultats mettent en évidence, d'une part, l'importance d'effectuer l'IPC et l'entraînement pendant une période suffisamment longue, et de l'autre la prédominance des adaptations périphériques, plutôt que centrales, pendant l'effort. En fait, ce devis ne permettait pas d'identifier les mécanismes derrière les changements de perfusion musculaire et d'utilisation d'O₂ pendant l'effort, mais l'analyse des échantillons sanguins prélevés au repos deux jours post-entraînement suggère des modifications fonctionnelles transitoires plutôt que structurales.

Résumé projet #3 : Application de l'IPC ou d'un placebo avant 8 séances de SIT pendant 4 semaines (2x/semaine) avec des évaluations séparées de 2 à 4 jours (test maximal incrémenté, Wingate de 30 secondes, CLM de 5 km) avant, à mi-parcours et post-entraînement :

- L'entraînement seul (SIT + placebo), ou combiné (SIT + IPC), ne permettait pas d'améliorer la $VO_2\text{max}$ et la PAM, mais l'ajout de l'IPC améliorait le LT.
- Les deux groupes ont amélioré leur P_{max} lors du Wingate, mais seul l'entraînement combiné à l'IPC permettait une amélioration de l'indice de fatigue.
- Seules les séances de SIT supplémentées de l'IPC ont permis d'améliorer la performance lors du CLM post-entraînement avec une augmentation de la FC, du volume sanguin musculaire et de l'extraction d' O_2 pendant l'effort.
- L'entraînement seul, ou combiné n'a pas modifié les marqueurs sanguins associés à l'angiogenèse, la réponse hypoxique, la vasodilatation, la capacité de transport du sang, la fonction immunitaire, le profil lipidique ainsi que les niveaux de glucose et d'insuline en dehors de l'intervalle clinique.
- Limitations : condition placebo facilement détectable et une seule prise de sang post-entraînement pour évaluer les changements chroniques.

Dans cette étude, l'absence de changement des marqueurs sanguins semble exclure de prime abord un effet de l'IPC sur les marqueurs de l'angiogenèse, de la vasodilatation et de la réponse hypoxique mesurée au repos, contrairement aux résultats d'autres études ayant appliqué l'IPC plus fréquemment [112, 515]. Pour sa part, l'absence de changement des marqueurs de la fonction immunitaire, un autre aspect pouvant être affecté par cette manœuvre [56, 58, 516], tend à confirmer le côté sécuritaire de cette méthode. Si la dose d'IPC pouvait être en cause, les conclusions à ce propos et en lien avec ces marqueurs sont néanmoins limitées par la fréquence d'échantillonnage, soit une seule prise de sang post-entraînement. Pour ce qui est de l'importance des adaptations périphériques, ce constat est renforcé par le fait que seul l'ajout de l'IPC permettait d'améliorer l'indice de fatigue du Wingate et le LT qui, rappelons-le, dépend principalement des changements périphériques, alors que les deux groupes ne présentaient pas d'amélioration de la $VO_2\text{max}$ et de la PAM, principalement influencées par les facteurs centraux [282, 283, 316].

Enfin, concernant les adaptations centrales, il est vrai que l'application chronique de l'IPC deux fois par semaine avant les SIT entraînait également une légère hausse de la FC (~1%). Toutefois, cette dernière pouvait s'expliquer par la hausse de la puissance lors du CLM post-entraînement et ne peut justifier à elle seule la hausse du volume sanguin musculaire d'environ 27% comparativement aux évaluations de mi-parcours. Nos résultats après l'IPC aigu vont également dans ce sens avec une légère augmentation des paramètres cardiaques en altitude légère qui pourrait s'expliquer d'une part par l'augmentation de la puissance

en condition IPC, étant donné la liberté des participants d'ajuster leur effort, et de l'autre par la variabilité de la mesure avec le Physioflow lors d'effort intense qui représente une autre limitation de ce projet. En effet, un effort maximal complexifie la prise de mesure avec cet appareil dont la validité et la fiabilité ont été évaluées lors d'effort stable principalement [517, 518]. D'ailleurs, il n'y avait pas de différence au niveau de la réponse cardiaque à l'effort lors du projet #2 où l'IPC ne permettait pas de bénéfice supplémentaire comparativement aux deux autres modalités de récupération déjà utilisées par les athlètes d'endurance. Des données qui sont en accord avec plusieurs études qui ont également observé l'absence d'augmentation de la sollicitation cardiaque après l'application de l'IPC, que ce soit lors d'efforts au niveau de la mer [10, 11], ou en altitude modérée [189], et sévère [226, 401]. Ainsi, la réponse cardiaque, ou une amélioration des paramètres centraux avec l'entraînement combiné aux SIT, ne semble pas occuper un rôle prédominant pour expliquer l'amélioration de la performance après une telle manœuvre.

Perspectives et applications pratiques

Les projets de cette thèse ont permis d'examiner le potentiel de l'IPC pour améliorer la performance aérobie dans différents contextes, mais plusieurs éléments restent tout de même à préciser pour optimiser l'application de cette technique aux épreuves d'endurance. Tout d'abord, notre projet en altitude a permis de démontrer une accentuation des effets bénéfiques de l'IPC en altitude modérée. Des études complémentaires permettraient d'une part d'identifier les mécanismes exacts sous-jacents à l'augmentation de la S_pO_2 , comme un changement de la ventilation alvéolaire ou de la sensibilité des récepteurs à l'hypoxie [401, 519], et d'autre part, préciser la présence d'un seuil minimal de stress permettant de profiter des avantages de cette technique. Il serait également pertinent d'évaluer la performance et les réponses physiologiques en altitude réelle, vu le questionnement de certains physiologistes à l'égard de l'équivalence entre l'hypoxie hypobare et normobare, et d'examiner le potentiel d'une application chronique en altitude, par exemple lors d'un camp d'entraînement.

En ce qui concerne le potentiel de l'IPC en récupération, celui-ci représente une option supplémentaire pour les athlètes qui souhaiteraient l'utiliser pour des raisons personnelles (ex. : sentiment d'efficacité) ou en raison de limitations contextuelles comme l'impossibilité d'effectuer une récupération active. Par contre, comparativement au projet en altitude où l'ensemble des participants ont répondu positivement à la manœuvre, certains athlètes du projet #2 présentaient une plus grande détérioration de la performance avec cette méthode mettant ainsi un bémol à son utilisation générale, sans évaluation préalable possible, dans ce type de contexte. Il serait tout de même pertinent d'examiner des options supplémentaires dans l'optique de permettre des gains en performance par rapport aux méthodes actuelles. À ce titre, il pourrait être intéressant

de combiner l'IPC à une stratégie nutritionnelle, de modifier son protocole d'application, ou encore d'examiner son potentiel dans d'autres contextes sportifs.

Finalement, les résultats du dernier projet s'avèrent particulièrement intéressants vu la difficulté d'induire des adaptations supplémentaires à l'entraînement chez les athlètes d'endurance. Il devient alors pertinent et intéressant d'examiner les effets ergogéniques de l'IPC combiné à d'autres types d'entraînement de haute intensité, puisque ceux-ci sont souvent utilisés en alternance dans la programmation des athlètes, et d'évaluer les modifications des réponses physiologiques pendant les séances afin de mieux comprendre les adaptations qui en découlent. De plus, cette étude a permis une brève incursion dans les changements sanguins chroniques associés à cette méthode, mais une investigation approfondie à ce propos serait un atout majeur dans notre compréhension globale des voies de signalisation et la synthèse protéique pouvant découler de l'IPC, autant pour les athlètes que les populations symptomatiques (ex. : réadaptation cardiaque). Enfin, si l'on combine les questions de recherche des projets #1 et #3, une nouvelle dimension d'exploration pourrait voir le jour : l'ajout de l'IPC avant des séances d'entraînement en altitude serait en effet une piste très intéressante d'optimisation de l'entraînement.

Conclusion

Les résultats de cette thèse démontrent que l'utilisation de l'IPC est tout à fait pertinente afin d'optimiser les réponses périphériques pendant l'effort maximal sollicitant le système oxydatif au plus haut point et mettent en évidence le potentiel aigu et chronique de cette technique. Premièrement, en contexte d'hypoxémie artérielle, l'IPC permet d'améliorer la performance en endurance en rehaussant la saturation en O₂ de quelques points ainsi que la saturation musculaire. Deuxièmement, son application aiguë entre deux efforts maximaux en contexte de récupération représente une alternative complémentaire à proposer aux athlètes d'endurance qui sont parfois confrontés à des contextes limitant le choix des modalités de récupération. L'application de cette technique permet un maintien de la performance et des réponses physiologiques à l'exercice équivalent aux méthodes de récupération fréquemment utilisées en sport. Enfin, l'ajout de l'IPC avant des séances de haute intensité permet d'optimiser certaines adaptations physiologiques périphériques à l'entraînement et la performance en endurance. Ces changements étaient présents uniquement après l'exécution de quatre semaines d'entraînement combinées à l'IPC. En conclusion, les données physiologiques et les résultats de performance de ces projets de recherche mettent en évidence l'efficacité d'applications aiguës et chroniques de l'IPC pour améliorer la performance aérobie, principalement via des adaptations d'origine périphérique.

Bibliographie

1. Haugen, T., et al., *New Records in Human Power*. International Journal of Sports Physiology and Performance, 2018. **13**(6): p. 678-686.
2. Murry, C.E., R.B. Jennings, and K.A. Reimer, *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium*. Circulation, 1986. **74**(5): p. 1124-1136.
3. Berger, M.M., et al., *Remote Ischemic Preconditioning for Prevention of High Altitude Diseases: Fact or Fiction?* Journal of Applied Physiology, 2015: p. jap 00156 2015.
4. Birnbaum, Y., S.L. Hale, and R.A. Kloner, *Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit*. Circulation, 1997. **96**(5): p. 1641-6.
5. Hausenloy, D.J., et al., *Ischaemic conditioning and targeting reperfusion injury: a 30 year voyage of discovery*. Basic Research in Cardiology, 2016. **111**(6): p. 70.
6. de Groot, P.C., et al., *Ischemic preconditioning improves maximal performance in humans*. European Journal of Applied Physiology, 2010. **108**(1): p. 141-6.
7. Kjeld, T., et al., *Ischemic preconditioning of one forearm enhances static and dynamic apnea*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2014. **46**(1): p. 151-5.
8. Paradis-Deschênes, P., D.R. Joannise, and F. Billaut, *Ischemic preconditioning increases muscle perfusion, oxygen uptake, and force in strength-trained athletes*. Applied Physiology Nutrition and Metabolism, 2016. **41**(9): p. 938-944.
9. Cruz, R.S., et al., *Effects of ischemic preconditioning on short-duration cycling performance*. Applied Physiology Nutrition and Metabolism, 2016. **41**(8): p. 825-31.
10. Jean-St-Michel, E., et al., *Remote preconditioning improves maximal performance in highly trained athletes*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2011. **43**(7): p. 1280-6.
11. Bailey, T.G., et al., *Remote ischemic preconditioning prevents reduction in brachial artery flow-mediated dilation after strenuous exercise*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2012. **303**(5): p. H533-H538.
12. Enko, K., et al., *Intermittent arm ischemia induces vasodilatation of the contralateral upper limb*. Journal of Physiological Sciences, 2011. **61**(6): p. 507-513.
13. Salvador, A.F., et al., *Ischemic Preconditioning and Exercise Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis*. International Journal of Sports Physiology and Performance, 2016. **11**(1): p. 4-14.
14. Heusch, G., *Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning*. Circulation Research, 2015. **116**(4): p. 674-99.
15. Gillani, S., et al., *The effect of ischemia reperfusion injury on skeletal muscle*. Injury, 2012. **43**(6): p. 670-5.
16. Reimer, K.A., et al., *Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis*. American Journal of Physiology, 1986. **251**(6 Pt 2): p. H1306-15.
17. Yellon, D.M., A.M. Alkhulaifi, and W.B. Pugsley, *Preconditioning the human myocardium*. Lancet, 1993. **342**(8866): p. 276-7.
18. Marber, M.S., et al., *Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia of heat-stress is associated with resistance to myocardial-infarction*. Circulation, 1993. **88**(3): p. 1264-1272.
19. Bolli, R., et al., *The late phase of preconditioning and its natural clinical application--gene therapy*. Heart Failure Reviews, 2007. **12**(3-4): p. 189-99.
20. Przyklenk, K., et al., *Regional ischemic preconditioning protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary-occlusion*. Circulation, 1992. **87**(3): p. 893-899.
21. Gho, B.C., et al., *Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue*. Circulation, 1996. **94**(9): p. 2193-200.
22. Heusch, G., et al., *Remote ischemic conditioning*. Journal of the American College of Cardiology, 2015. **65**(2): p. 177-95.

23. Oxman, T., et al., *Limb ischemia preconditions the heart against reperfusion tachyarrhythmia*. American Journal of Physiology, 1997. **273**(4): p. H1707-12.
24. Kharbanda, R.K., et al., *Ischemic Preconditioning Prevents Endothelial Injury and Systemic Neutrophil Activation During Ischemia-Reperfusion in Humans In Vivo*. Circulation, 2001. **103**(12): p. 1624-1630.
25. Loukogeorgakis, S.P., et al., *Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: role of the autonomic nervous system*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **46**(3): p. 450-6.
26. Cheung, M.M.H., et al., *Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery - First clinical application in humans*. Journal of the American College of Cardiology, 2006. **47**(11): p. 2277-2282.
27. Incognito, A.V., J.F. Burr, and P.J. Millar, *The Effects of Ischemic Preconditioning on Human Exercise Performance*. Sports Medicine, 2016. **46**(4): p. 531-44.
28. Koch, S., et al., *Biomarkers for ischemic preconditioning: finding the responders*. J Cereb Blood Flow Metab, 2014. **34**(6): p. 933-41.
29. Lisboa, F.D., et al., *The time dependence of the effect of ischemic preconditioning on successive sprint swimming performance*. Journal of Science and Medicine in Sport, 2017. **20**(5): p. 507-511.
30. Bolli, R., *The late phase of preconditioning*. Circulation Research, 2000. **87**(11): p. 972-983.
31. Rizvi, A., et al., *Increased protein synthesis is necessary for the development of late preconditioning against myocardial stunning*. American Journal of Physiology, 1999. **277**(3): p. H874-84.
32. Jones, H., et al., *Seven-Day Remote Ischemic Preconditioning Improves Local and Systemic Endothelial Function and Microcirculation in Healthy Humans*. American Journal of Hypertension, 2014. **27**(7): p. 918-925.
33. Bushell, A.J., et al., *Ischaemic preconditioning of skeletal muscle 2. Investigation of the potential mechanisms involved*. Journal of Bone and Joint Surgery-British Volume, 2002. **84B**(8): p. 1189-1193.
34. Addison, P.D., et al., *Noninvasive remote ischemic preconditioning for global protection of skeletal muscle against infarction*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2003. **285**(4): p. H1435-H1443.
35. Pang, C.Y., et al., *Acute ischemic preconditioning protects against skeletal-muscle infarction in the pig*. Cardiovascular Research, 1995. **29**(6): p. 782-788.
36. Gill, R., et al., *Remote ischemic preconditioning for myocardial protection: update on mechanisms and clinical relevance*. Molecular and Cellular Biochemistry, 2015. **402**(1-2): p. 41-9.
37. Hausenloy, D.J. and D.M. Yellon, *Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application*. Cardiovascular Research, 2008. **79**(3): p. 377-86.
38. Liu, G.S., et al., *Evidence that the adenosine A(3) receptor may mediate the protection afforded by preconditioning in the isolated rabbit heart*. Cardiovascular Research, 1994. **28**(7): p. 1057-1061.
39. Schoemaker, R.G. and C.L. van Heijningen, *Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2000. **278**(5): p. H1571-6.
40. Patel, H.H., et al., *Cardioprotection at a distance: mesenteric artery occlusion protects the myocardium via an opioid sensitive mechanism*. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2002. **34**(10): p. 1317-23.
41. Cai, Z., et al., *Hypoxia-inducible factor 1 is required for remote ischemic preconditioning of the heart*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. **110**(43): p. 17462-7.
42. Dickson, E.W., et al., *Naloxone blocks transferred preconditioning in isolated rabbit hearts*. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2001. **33**(9): p. 1751-6.
43. Konstantinov, I.E., et al., *Remote ischemic preconditioning of the recipient reduces myocardial ischemia-reperfusion injury of the denervated donor heart via a Katp channel-dependent mechanism*. Transplantation, 2005. **79**(12): p. 1691-5.

44. Dickson, E.W., et al., *Rabbit heart can be "preconditioned" via transfer of coronary effluent*. American Journal of Physiology, 1999. **277**(6 Pt 2): p. H2451-7.
45. Weinbrenner, C., et al., *Remote preconditioning by infrarenal occlusion of the aorta protects the heart from infarction: a newly identified non-neuronal but PKC-dependent pathway*. Cardiovascular Research, 2002. **55**(3): p. 590-601.
46. Pickard, J.M., et al., *Remote ischemic conditioning: from experimental observation to clinical application: report from the 8th Biennial Hatter Cardiovascular Institute Workshop*. Basic Research in Cardiology, 2015. **110**(1): p. 453.
47. Liem, D.A., et al., *Sites of action of adenosine in interorgan preconditioning of the heart*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2002. **283**(1): p. H29-37.
48. Jensen, R.V., et al., *Release of a humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients*. Basic Research in Cardiology, 2012. **107**(5): p. 285.
49. Dong, J.H., et al., *[Limb ischemic preconditioning reduces infarct size following myocardial ischemia-reperfusion in rats]*. Sheng Li Xue Bao, 2004. **56**(1): p. 41-6.
50. Jones, W.K., et al., *Peripheral nociception associated with surgical incision elicits remote nonischemic cardioprotection via neurogenic activation of protein kinase C signaling*. Circulation, 2009. **120**(11 Suppl): p. S1-9.
51. Lim, S.Y., D.M. Yellon, and D.J. Hausenloy, *The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning*. Basic Research in Cardiology, 2010. **105**(5): p. 651-655.
52. Wong, G.T.C., et al., *Cardioprotection from remote preconditioning involves spinal opioid receptor activation*. Life Sciences, 2012. **91**(17-18): p. 860-865.
53. Tang, Z.L., et al., *Involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves in early and delayed cardioprotection induced by a brief ischaemia of the small intestine*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 1999. **359**(3): p. 243-7.
54. Randhawa, P.K., A. Bali, and A.S. Jaggi, *RIPC for multiorgan salvage in clinical settings: Evolution of concept, evidences and mechanisms*. European Journal of Pharmacology, 2015. **746**: p. 317-332.
55. Lecour, S., *Activation of the protective Survivor Activating Factor Enhancement (SAFE) pathway against reperfusion injury: Does it go beyond the RISK pathway?* Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2009. **47**(1): p. 32-40.
56. Konstantinov, I.E., et al., *The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans*. Physiol Genomics, 2004. **19**(1): p. 143-50.
57. Albrecht, M., et al., *Remote ischemic preconditioning regulates HIF-1alpha levels, apoptosis and inflammation in heart tissue of cardio-surgical patients: a pilot experimental study*. Basic Research in Cardiology, 2013. **108**(1): p. 314.
58. Shimizu, M., et al., *Remote ischemic preconditioning decreases adhesion and selectively modifies functional responses of human neutrophils*. Journal of Surgical Research, 2010. **158**(1): p. 155-61.
59. Pavione, M.A., et al., *Late remote ischemic preconditioning in children undergoing cardiopulmonary bypass: a randomized controlled trial*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **144**(1): p. 178-83.
60. Goto, M., et al., *Role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts*. Circulation Research, 1995. **77**(3): p. 611-21.
61. Liu, G.S., et al., *Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart*. Circulation, 1991. **84**(1): p. 350-356.
62. Takano, H., et al., *A(1) or A(3) adenosine receptors induce late preconditioning against infarction in conscious rabbits by different mechanisms*. Circulation Research, 2001. **88**(5): p. 520-8.
63. Cohen, M.V., et al., *Acetylcholine, bradykinin, opioids, and phenylephrine, but not adenosine, trigger preconditioning by generating free radicals and opening mitochondrial K(ATP) channels*. Circulation Research, 2001. **89**(3): p. 273-8.
64. Sharma, V., et al., *From Protecting the Heart to Improving Athletic Performance - the Benefits of Local and Remote Ischaemic Preconditioning*. Cardiovasc Drugs Ther, 2015.

65. Gustafsson, U., et al., *Exogenous adenosine induces flowmotion in skeletal muscle microcirculation of the anesthetized rat*. *Int J Microcirc Clin Exp*, 1994. **14**(5): p. 303-7.
66. Leung, C.H., et al., *Remote cardioprotection by transfer of coronary effluent from ischemic preconditioned rabbit heart preserves mitochondrial integrity and function via adenosine receptor activation*. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014. **28**(1): p. 7-17.
67. Heusch, G., K. Boengler, and R. Schulz, *Cardioprotection: nitric oxide, protein kinases, and mitochondria*. *Circulation*, 2008. **118**(19): p. 1915-9.
68. Eckle, T., et al., *Cardioprotection by ecto-5'-nucleotidase (CD73) and A2B adenosine receptors*. *Circulation*, 2007. **115**(12): p. 1581-90.
69. Hausenloy, D.J., A. Tsang, and D.M. Yellon, *The reperfusion injury salvage kinase pathway: a common target for both ischemic preconditioning and postconditioning*. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2005. **15**(2): p. 69-75.
70. Juhaszova, M., et al., *Role of glycogen synthase kinase-3beta in cardioprotection*. *Circulation Research*, 2009. **104**(11): p. 1240-52.
71. Tong, H., et al., *Phosphorylation of glycogen synthase kinase-3beta during preconditioning through a phosphatidylinositol-3-kinase--dependent pathway is cardioprotective*. *Circulation Research*, 2002. **90**(4): p. 377-9.
72. Jin, Z.Q., E.J. Goetzl, and J.S. Karliner, *Sphingosine kinase activation mediates ischemic preconditioning in murine heart*. *Circulation*, 2004. **110**(14): p. 1980-9.
73. Jin, Z.Q., J.S. Karliner, and D.A. Vessey, *Ischaemic postconditioning protects isolated mouse hearts against ischaemia/reperfusion injury via sphingosine kinase isoform-1 activation*. *Cardiovascular Research*, 2008. **79**(1): p. 134-40.
74. Somers, S.J., et al., *Interplay between SAFE and RISK pathways in sphingosine-1-phosphate-induced cardioprotection*. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012. **26**(3): p. 227-37.
75. Kelly-Laubscher, R.F., et al., *Cardiac preconditioning with sphingosine-1-phosphate requires activation of signal transducer and activator of transcription-3*. *Cardiovascular Journal of Africa*, 2014. **25**(3): p. 118-23.
76. Lecour, S., et al., *Identification of a novel role for sphingolipid signaling in TNF alpha and ischemic preconditioning mediated cardioprotection*. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2002. **34**(5): p. 509-18.
77. Zhang, S.Z., et al., *Kappa-opioid receptors mediate cardioprotection by remote preconditioning*. *Anesthesiology*, 2006. **105**(3): p. 550-6.
78. Dimmeler, S., et al., *Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation*. *Nature*, 1999. **399**(6736): p. 601-5.
79. Oldenburg, O., et al., *Bradykinin induces mitochondrial ROS generation via NO, cGMP, PKG, and mitoKATP channel opening and leads to cardioprotection*. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2004. **286**(1): p. H468-76.
80. Costa, A.D. and K.D. Garlid, *Intramitochondrial signaling: interactions among mitoKATP, PKCepsilon, ROS, and MPT*. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2008. **295**(2): p. H874-82.
81. Hausenloy, D.J., S. Lecour, and D.M. Yellon, *Reperfusion injury salvage kinase and survivor activating factor enhancement prosurvival signaling pathways in ischemic postconditioning: two sides of the same coin*. *Antioxid Redox Signal*, 2011. **14**(5): p. 893-907.
82. Baines, C.P., M. Goto, and J.M. Downey, *Oxygen radicals released during ischemic preconditioning contribute to cardioprotection in the rabbit myocardium*. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 1997. **29**(1): p. 207-16.
83. Ping, P., et al., *Ischemic preconditioning induces selective translocation of protein kinase C isoforms epsilon and eta in the heart of conscious rabbits without subcellular redistribution of total protein kinase C activity*. *Circulation Research*, 1997. **81**(3): p. 404-14.
84. Kitakaze, M., et al., *Role of protein kinase C-alpha in activation of ecto-5'-nucleotidase in the preconditioned canine myocardium*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997. **239**(1): p. 171-5.

85. Kristiansen, S.B., et al., *Remote preconditioning reduces ischemic injury in the explanted heart by a KATP channel-dependent mechanism*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2005. **288**(3): p. H1252-6.
86. Sasaki, N., et al., *Activation of mitochondrial ATP-dependent potassium channels by nitric oxide*. Circulation, 2000. **101**(4): p. 439-45.
87. Ping, P., et al., *Isoform-selective activation of protein kinase C by nitric oxide in the heart of conscious rabbits: a signaling mechanism for both nitric oxide-induced and ischemia-induced preconditioning*. Circulation Research, 1999. **84**(5): p. 587-604.
88. Sato, T., B. O'Rourke, and E. Marbán, *Modulation of mitochondrial ATP-dependent K⁺ channels by protein kinase C*. Circulation Research, 1998. **83**(1): p. 110-4.
89. Pain, T., et al., *Opening of mitochondrial K-ATP channels triggers the preconditioned state by generating free radicals*. Circulation Research, 2000. **87**(6): p. 460-466.
90. Wu, Q., et al., *Effect of limb ischemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing mitral valve replacement surgery. -A randomized controlled trial*. Circ J, 2011. **75**(8): p. 1885-9.
91. Ong, S.B., et al., *The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury*. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2015. **78**: p. 23-34.
92. Crestanello, J.A., et al., *Opening of potassium channels protects mitochondrial function from calcium overload*. Journal of Surgical Research, 2000. **94**(2): p. 116-23.
93. Yamamura, K., C. Steenbergen, and E. Murphy, *Protein kinase C and preconditioning: role of the sarcoplasmic reticulum*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2005. **289**(6): p. H2484-90.
94. Murata, M., et al., *Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels attenuate matrix Ca²⁺ overload during simulated ischemia and reperfusion: possible mechanism of cardioprotection*. Circulation Research, 2001. **89**(10): p. 891-8.
95. Keller, D.M., et al., *Inhibition of KATP channel activity augments baroreflex-mediated vasoconstriction in exercising human skeletal muscle*. The Journal of Physiology, 2004. **561**(Pt 1): p. 273-82.
96. Joyner, M.J. and G.D. Thomas, *Having it both ways? Vasoconstriction in contracting muscles*. The Journal of Physiology, 2003. **550**(Pt 2): p. 333.
97. Patel, H.H., et al., *Sarcolemmal KATP channel triggers delayed ischemic preconditioning in rats*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2005. **288**(1): p. H445-7.
98. Sun, J.Z., et al., *Evidence for an essential role of reactive oxygen species in the genesis of late preconditioning against myocardial stunning in conscious pigs*. J Clin Invest, 1996. **97**(2): p. 562-76.
99. Martin, K.R. and J.C. Barrett, *Reactive oxygen species as double-edged swords in cellular processes: low-dose cell signaling versus high-dose toxicity*. Human & Experimental Toxicology, 2002. **21**(2): p. 71-5.
100. Matejíková, J., et al., *Mitochondrial KATP opening confers protection against lethal myocardial injury and ischaemia-induced arrhythmias in the rat heart via PI3K/Akt-dependent and -independent mechanisms*. Can J Physiol Pharmacol, 2009. **87**(12): p. 1055-62.
101. Tang, X.L., et al., *Oxidant species trigger late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2002. **282**(1): p. H281-91.
102. Shiva, S., et al., *Deoxymyoglobin is a nitrite reductase that generates nitric oxide and regulates mitochondrial respiration*. Circulation Research, 2007. **100**(5): p. 654-661.
103. Quarrie, R., et al., *Ischemic preconditioning decreases mitochondrial proton leak and reactive oxygen species production in the postischemic heart*. Journal of Surgical Research, 2011. **165**(1): p. 5-14.
104. Reid, M.B., *Invited Review: redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't*. Journal of Applied Physiology, 2001. **90**(2): p. 724-31.
105. Rassaf, T., et al., *Circulating nitrite contributes to cardioprotection by remote ischemic preconditioning*. Circulation Research, 2014. **114**(10): p. 1601-10.
106. Heusch, G., et al., *Endogenous nitric oxide and myocardial adaptation to ischemia*. Circulation Research, 2000. **87**(2): p. 146-52.

107. Heinzl, F.R., et al., *Inducible nitric oxide synthase expression and cardiomyocyte dysfunction during sustained moderate ischemia in pigs*. *Circulation Research*, 2008. **103**(10): p. 1120-7.
108. Ebihara, Y. and M. Karmazyn, *Inhibition of beta- but not alpha 1-mediated adrenergic responses in isolated hearts and cardiomyocytes by nitric oxide and 8-bromo cyclic GMP*. *Cardiovascular Research*, 1996. **32**(3): p. 622-9.
109. Cooper, C.E. and G.C. Brown, *The inhibition of mitochondrial cytochrome oxidase by the gases carbon monoxide, nitric oxide, hydrogen cyanide and hydrogen sulfide: chemical mechanism and physiological significance*. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 2008. **40**(5): p. 533-9.
110. Larsen, F.J., et al., *Dietary inorganic nitrate improves mitochondrial efficiency in humans*. *Cell Metabolism*, 2011. **13**(2): p. 149-59.
111. Smits, P., et al., *Endothelial release of nitric oxide contributes to the vasodilator effect of adenosine in humans*. *Circulation*, 1995. **92**(8): p. 2135-41.
112. Kimura, M., et al., *Repetition of ischemic preconditioning augments endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-derived nitric oxide and endothelial progenitor cells*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2007. **27**(6): p. 1403-10.
113. Lochner, A., et al., *Nitric oxide triggers - Classic ischemic preconditioning*, in *Nitric Oxide: Novel Actions, Deleterious Effects and Clinical Potential*, C.C. Chiueh, J.S. Hong, and S.K. Leong, Editors. 2002. p. 402-414.
114. Nakano, A., et al., *Exogenous nitric oxide can trigger a preconditioned state through a free radical mechanism, but endogenous nitric oxide is not a trigger of classical ischemic preconditioning*. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2000. **32**(7): p. 1159-67.
115. Qin, Q., et al., *Exogenous NO triggers preconditioning via a cGMP- and mitoKATP-dependent mechanism*. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2004. **287**(2): p. H712-8.
116. Miller, V.M. and P.M. Vanhoutte, *Enhanced release of endothelium-derived factor(s) by chronic increases in blood flow*. *American Journal of Physiology*, 1988. **255**(3 Pt 2): p. H446-51.
117. Bolli, R., et al., *The nitric oxide hypothesis of late preconditioning*. *Basic Research in Cardiology*, 1998. **93**(5): p. 325-38.
118. Traub, O. and B.C. Berk, *Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1998. **18**(5): p. 677-85.
119. Xuan, Y.T., et al., *An essential role of the JAK-STAT pathway in ischemic preconditioning*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. **98**(16): p. 9050-5.
120. Xuan, Y.T., et al., *Nuclear factor-kappaB plays an essential role in the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits*. *Circulation Research*, 1999. **84**(9): p. 1095-109.
121. Oeckinghaus, A. and S. Ghosh, *The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2009. **1**(4): p. a000034.
122. Takano, H., et al., *Nitric oxide donors induce late preconditioning against myocardial stunning and infarction in conscious rabbits via an antioxidant-sensitive mechanism*. *Circulation Research*, 1998. **83**(1): p. 73-84.
123. Shinmura, K., et al., *Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. **97**(18): p. 10197-202.
124. Brooks, A.C., et al., *Endoplasmic reticulum stress-dependent activation of ATF3 mediates the late phase of ischemic preconditioning*. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2014. **76**: p. 138-47.
125. Shinmura, K., et al., *Aldose reductase is an obligatory mediator of the late phase of ischemic preconditioning*. *Circulation Research*, 2002. **91**(3): p. 240-6.
126. Zhou, X., X. Zhai, and M. Ashraf, *Direct evidence that initial oxidative stress triggered by preconditioning contributes to second window of protection by endogenous antioxidant enzyme in myocytes*. *Circulation*, 1996. **93**(6): p. 1177-84.
127. Lecour, S., et al., *Pharmacological preconditioning with tumor necrosis factor-alpha activates signal transducer and activator of transcription-3 at reperfusion without involving classic prosurvival kinases (Akt and extracellular signal-regulated kinase)*. *Circulation*, 2005. **112**(25): p. 3911-8.

128. Smith, R.M., et al., *Classic ischemic but not pharmacologic preconditioning is abrogated following genetic ablation of the TNFalpha gene*. Cardiovascular Research, 2002. **55**(3): p. 553-60.
129. Schulz, R. and G. Heusch, *Tumor necrosis factor-alpha and its receptors 1 and 2: Yin and Yang in myocardial infarction?* Circulation, 2009. **119**(10): p. 1355-7.
130. Szczepanek, K., et al., *Mitochondrial-targeted Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) protects against ischemia-induced changes in the electron transport chain and the generation of reactive oxygen species*. J Biol Chem, 2011. **286**(34): p. 29610-20.
131. Pedretti, S. and E. Raddatz, *STAT3 α interacts with nuclear GSK3beta and cytoplasmic RISK pathway and stabilizes rhythm in the anoxic-reoxygenated embryonic heart*. Basic Research in Cardiology, 2011. **106**(3): p. 355-69.
132. Lin, H.W., et al., *Signal transducers and activators of transcription: STATs-mediated mitochondrial neuroprotection*. Antioxid Redox Signal, 2011. **14**(10): p. 1853-61.
133. Wegrzyn, J., et al., *Function of mitochondrial Stat3 in cellular respiration*. Science, 2009. **323**(5915): p. 793-7.
134. Zuurbier, C.J., et al., *Deletion of the innate immune NLRP3 receptor abolishes cardiac ischemic preconditioning and is associated with decreased Il-6/STAT3 signaling*. PLoS One, 2012. **7**(7): p. e40643.
135. Niu, G., et al., *Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis*. Oncogene, 2002. **21**(13): p. 2000-8.
136. Kant, R., et al., *Prolyl 4 hydroxylase: a critical target in the pathophysiology of diseases*. The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology, 2013. **17**(2): p. 111-20.
137. Belaiba, R.S., et al., *Hypoxia up-regulates hypoxia-inducible factor-1alpha transcription by involving phosphatidylinositol 3-kinase and nuclear factor kappaB in pulmonary artery smooth muscle cells*. Molecular Biology of the Cell, 2007. **18**(12): p. 4691-7.
138. Wilson, D.F., A. Roy, and S. Lahiri, *Immediate and long-term responses of the carotid body to high altitude*. High Altitude Medicine & Biology, 2005. **6**(2): p. 97-111.
139. Natarajan, R., et al., *Hypoxia inducible factor-1 activation by prolyl 4-hydroxylase-2 gene silencing attenuates myocardial ischemia reperfusion injury*. Circulation Research, 2006. **98**(1): p. 133-40.
140. Ockaili, R., et al., *HIF-1 activation attenuates postischemic myocardial injury: role for heme oxygenase-1 in modulating microvascular chemokine generation*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2005. **289**(2): p. H542-8.
141. Mahfoudh-Boussaid, A., et al., *Ischemic preconditioning reduces endoplasmic reticulum stress and upregulates hypoxia inducible factor-1 α in ischemic kidney: the role of nitric oxide*. Journal of Biomedical Science, 2012. **19**(1): p. 7.
142. Davidson, S.M., et al., *Remote ischaemic preconditioning involves signalling through the SDF-1alpha/CXCR4 signalling axis*. Basic Research in Cardiology, 2013. **108**(5): p. 377.
143. Sarkar, K., et al., *Hypoxia-inducible factor 1 transcriptional activity in endothelial cells is required for acute phase cardioprotection induced by ischemic preconditioning*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(26): p. 10504-9.
144. Fukuda, R., et al., *HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells*. Cell, 2007. **129**(1): p. 111-22.
145. Ong, S.G., et al., *HIF-1 reduces ischaemia-reperfusion injury in the heart by targeting the mitochondrial permeability transition pore*. Cardiovascular Research, 2014. **104**(1): p. 24-36.
146. Tong, X.Z., et al., *Chronic remote ischemic preconditioning-induced increase of circulating hSDF-1alpha level and its relation with reduction of blood pressure and protection endothelial function in hypertension*. Journal of Human Hypertension, 2019.
147. Petit, I., D. Jin, and S. Rafii, *The SDF-1-CXCR4 signaling pathway: a molecular hub modulating neo-angiogenesis*. Trends in Immunology, 2007. **28**(7): p. 299-307.

148. Gustafsson, T. and W.E. Kraus, *Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology*. Front Biosci, 2001. **6**: p. D75-89.
149. Cai, Z.P., et al., *Remote ischemic preconditioning confers late protection against myocardial ischemia-reperfusion injury in mice by upregulating interleukin-10*. Basic Research in Cardiology, 2012. **107**(4): p. 277.
150. Ziello, J.E., I.S. Jovin, and Y. Huang, *Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia*. The Yale Journal of Biology and Medicine, 2007. **80**(2): p. 51-60.
151. Fukumura, D., et al., *Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(5): p. 2604-9.
152. Cooke, J.P. and D.W. Losordo, *Nitric oxide and angiogenesis*. Circulation, 2002. **105**(18): p. 2133-5.
153. Hill, J.M., et al., *Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk*. N Engl J Med, 2003. **348**(7): p. 593-600.
154. Liu, Y., et al., *Vascular endothelial growth factor regulation of endothelial nitric oxide synthase phosphorylation is involved in isoflurane cardiac preconditioning*. Cardiovascular Research, 2019. **115**(1): p. 168-178.
155. Hausenloy, D.J., S.B. Ong, and D.M. Yellon, *The mitochondrial permeability transition pore as a target for preconditioning and postconditioning*. Basic Research in Cardiology, 2009. **104**(2): p. 189-202.
156. Hausenloy, D., et al., *Transient mitochondrial permeability transition pore opening mediates preconditioning-induced protection*. Circulation, 2004. **109**(14): p. 1714-7.
157. Zorov, D.B., et al., *Regulation and pharmacology of the mitochondrial permeability transition pore*. Cardiovascular Research, 2009. **83**(2): p. 213-25.
158. Murry, C.E., et al., *Ischemic preconditioning slows energy-metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode*. Circulation Research, 1990. **66**(4): p. 913-931.
159. Masoud, W.G., et al., *Tolerance to ischaemic injury in remodelled mouse hearts: less ischaemic glycogenolysis and preserved metabolic efficiency*. Cardiovascular Research, 2015. **107**(4): p. 499-508.
160. Vogt, A.M., et al., *Regulation of glycolytic flux in ischemic preconditioning. A study employing metabolic control analysis*. J Biol Chem, 2002. **277**(27): p. 24411-9.
161. Reimer, K.A., *The slowing of ischemic energy demand in preconditioned myocardium*. Ann N Y Acad Sci, 1996. **793**: p. 13-26.
162. Takeo, S. and Y. Nasa, *Role of energy metabolism in the preconditioned heart--a possible contribution of mitochondria*. Cardiovascular Research, 1999. **43**(1): p. 32-43.
163. Fleet, W.F., et al., *Effect of serial brief ischemic episodes on extracellular K⁺, pH, and activation in the pig*. Circulation, 1985. **72**(4): p. 922-32.
164. Bailey, T.G., et al., *Effect of Ischemic Preconditioning on Lactate Accumulation and Running Performance*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2012. **44**(11): p. 2084-2089.
165. Paull, E.J. and G.P. Van Guilder, *Remote Ischemic Preconditioning Increases Accumulated Oxygen Deficit in Middle-Distance Runners*. Journal of Applied Physiology, 2019.
166. Amann, M., *Central and Peripheral Fatigue: Interaction during Cycling Exercise in Humans*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2011. **43**(11): p. 2039-2045.
167. Leal, A.K., et al., *Peripheral delta-opioid receptors attenuate the exercise pressor reflex*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2013. **305**(8): p. H1246-55.
168. Hureau, T.J., et al., *Pharmacological attenuation of group III/IV muscle afferents improves endurance performance when oxygen delivery to locomotor muscles is preserved*. Journal of Applied Physiology, 2019. **127**(5): p. 1257-1266.
169. Amann, M., et al., *Opioid-mediated muscle afferents inhibit central motor drive and limit peripheral muscle fatigue development in humans*. Journal of Physiology-London, 2009. **587**(1): p. 271-283.

170. Cruz, R.S., et al., *Effects of ischemic preconditioning on maximal constant-load cycling performance*. Journal of Applied Physiology, 2015. **119**(9): p. 961-7.
171. Crisafulli, A., et al., *Ischemic preconditioning of the muscle improves maximal exercise performance but not maximal oxygen uptake in humans*. Journal of Applied Physiology, 2011. **111**(2): p. 530-536.
172. da Silva Novaes, J., et al., *Ischemic Preconditioning Improves Resistance Training Session Performance*. Journal of Strength and Conditioning Research, 2020.
173. Tanaka, D., et al., *Ischemic Preconditioning Enhances Muscle Endurance during Sustained Isometric Exercise*. International Journal of Sports Medicine, 2016.
174. Barbosa, T.C., et al., *Remote ischemic preconditioning delays fatigue development during handgrip exercise*. Scand J Med Sci Sports, 2015. **25**(3): p. 356-364.
175. Carvalho, L. and R. Barroso, *Ischemic Preconditioning Improves Strength Endurance Performance*. Journal of Strength and Conditioning Research, 2019.
176. Hynstrom, A.S., et al., *Ischemic conditioning increases strength and volitional activation of paretic muscle in chronic stroke: a pilot study*. Journal of Applied Physiology, 2018. **124**(5): p. 1140-1147.
177. Marocolo, M., et al., *Beneficial Effects of Ischemic Preconditioning in Resistance Exercise Fade Over Time*. International Journal of Sports Medicine, 2016.
178. Valenzuela, P.L., et al., *Ischemic Preconditioning and Muscle Force Capabilities*. Journal of Strength and Conditioning Research, 2019.
179. Halley, S.L., P. Marshall, and J.C. Siegler, *The effect of IPC on central and peripheral fatiguing mechanisms in humans following maximal single limb isokinetic exercise*. Physiological Reports, 2019. **7**(8): p. e14063.
180. Halley, S.L., P. Marshall, and J.C. Siegler, *The effect of ischaemic preconditioning on central and peripheral fatiguing mechanisms in humans following sustained maximal isometric exercise*. Experimental Physiology, 2018. **103**(7): p. 976-984.
181. Marshall, P.W., et al., *Changes in the quadriceps spinal reflex pathway after repeated sprint cycling are not influenced by ischemic preconditioning*. Eur J Appl Physiol, 2020. **120**(5): p. 1189-1202.
182. Behrens, M., et al., *Ischemic Preconditioning Did Not Affect Central and Peripheral Factors of Performance Fatigability After Submaximal Isometric Exercise*. Front Physiol, 2020. **11**: p. 371.
183. Kaufman, M.P. and S.G. Hayes, *The exercise pressor reflex*. Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society, 2002. **12**(6): p. 429-39.
184. Cocking, S., et al., *Conduit Artery Diameter During Exercise Is Enhanced After Local, but Not Remote, Ischemic Preconditioning*. Frontiers in Physiology, 2018. **9**: p. 435.
185. Kraemer, R., et al., *Acute effects of remote ischemic preconditioning on cutaneous microcirculation--a controlled prospective cohort study*. BMC Surgery, 2011. **11**: p. 32.
186. Jones, H., et al., *Impact of eight weeks of repeated ischaemic preconditioning on brachial artery and cutaneous microcirculatory function in healthy males*. European Journal of Preventive Cardiology, 2015. **22**(8): p. 1083-1087.
187. Meng, R., et al., *Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis*. Neurology, 2012. **79**(18): p. 1853-61.
188. Joyner, M.J. and D.P. Casey, *Muscle blood flow, hypoxia, and hypoperfusion*. Journal of Applied Physiology, 2014. **116**(7): p. 852-7.
189. da Mota, G.R., et al., *Ischemic Preconditioning Maintains Performance on Two 5-km Time Trials in Hypoxia*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2019. **51**(11): p. 2309-2317.
190. Horiuchi, M., J. Endo, and D.H. Thijssen, *Impact of ischemic preconditioning on functional sympatholysis during handgrip exercise in humans*. Physiological Reports, 2015. **3**(2).
191. Cheung, C.P., J.T. Slysz, and J.F. Burr, *Ischemic Preconditioning: Improved Cycling Performance Despite Nocebo Expectation*. International Journal of Sports Physiology and Performance, 2019: p. 1-7.
192. Caru, M., et al., *The effect of remote ischemic preconditioning at moderate- and high-intensity steady-state cycling exercise amongst amateur athletes*. Medicina dello sport; rivista di fisiopatologia dello sport, 2019. **72**: p. 317-330.

193. Kilding, A.E., G.M. Sequeira, and M.R. Wood, *Effects of ischemic preconditioning on economy, VO₂ kinetics and cycling performance in endurance athletes*. European Journal of Applied Physiology, 2018. **118**(12): p. 2541-2549.
194. Kaur, G., et al., *No influence of ischemic preconditioning on running economy*. European Journal of Applied Physiology, 2017. **117**(2): p. 225-235.
195. Clevidence, M.W., R.E. Mowery, and M.R. Kushnick, *The effects of ischemic preconditioning on aerobic and anaerobic variables associated with submaximal cycling performance*. European Journal of Applied Physiology, 2012. **112**(10): p. 3649-54.
196. James, C.A., et al., *Ischaemic preconditioning does not alter the determinants of endurance running performance in the heat*. European Journal of Applied Physiology, 2016.
197. Kido, K., et al., *Ischemic preconditioning accelerates muscle deoxygenation dynamics and enhances exercise endurance during the work-to-work test*. Physiological Reports, 2015. **3**(5): p. 1-10.
198. Patterson, S.D., et al., *The Effect of Ischemic Preconditioning on Repeated Sprint Cycling Performance*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2015. **47**(8): p. 1652-1658.
199. Wiggins, C.C., et al., *Ischemic Preconditioning, O₂ Kinetics, and Performance in Normoxia and Hypoxia*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2018.
200. Turnes, T., et al., *Impact of ischaemia-reperfusion cycles during ischaemic preconditioning on 2000-m rowing ergometer performance*. European Journal of Applied Physiology, 2018.
201. Andreas, M., et al., *Effect of ischemic preconditioning in skeletal muscle measured by functional magnetic resonance imaging and spectroscopy: a randomized crossover trial*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2011. **13**: p. 10.
202. Jeffries, O., et al., *Enhanced Local Skeletal Muscle Oxidative Capacity and Microvascular Blood Flow Following 7-Day Ischemic Preconditioning in Healthy Humans*. Frontiers in Physiology, 2018. **9**: p. 463.
203. Brizendine, J.T., et al., *Skeletal muscle metabolism in endurance athletes with near-infrared spectroscopy*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2013. **45**(5): p. 869-75.
204. Glaister, M., *Multiple sprint work - Physiological responses, mechanisms of fatigue and the influence of aerobic fitness*. Sports Medicine, 2005. **35**(9): p. 757-777.
205. Dealbuquerque, C.P., G. Gerstenblith, and R.G. Weiss, *Importance of metabolic inhibition and cellular pH in mediating preconditioning contractile and metabolic effects in rat hearts*. Circulation Research, 1994. **74**(1): p. 139-150.
206. Moses, M.A., et al., *Mitochondrial K-ATP channels in hindlimb remote ischemic preconditioning of skeletal muscle against infarction*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2005. **288**(2): p. H559-H567.
207. Seeley, A.D. and K.A. Jacobs, *IPC recovery length of 45 minutes improves muscle oxygen saturation during active sprint recovery*. Eur J Sport Sci, 2021: p. 1-8.
208. Ferdinandy, P., et al., *Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning*. Pharmacol Rev, 2014. **66**(4): p. 1142-74.
209. Pryds, K., M.V. Hjortbak, and M.R. Schmidt, *Influence of Cardiovascular Risk Factors, Comorbidities, Medication Use and Procedural Variables on Remote Ischemic Conditioning Efficacy in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(13).
210. Sloth, M., et al., *Effects of sprint interval training on VO₂max and aerobic exercise performance: A systematic review and meta-analysis*. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, 2013. **23**(6): p. e341-52.
211. Messner, B. and D. Bernhard, *Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014. **34**(3): p. 509-15.
212. Sloth, A.D., et al., *Impact of cardiovascular risk factors and medication use on the efficacy of remote ischaemic conditioning: post hoc subgroup analysis of a randomised controlled trial*. BMJ Open, 2015. **5**(4): p. e006923.

213. Fredholm, B.B., et al., *Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use*. *Pharmacological Reviews*, 1999. **51**(1): p. 83-133.
214. Riksen, N.P., et al., *Caffeine prevents protection in two human models of ischemic preconditioning*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006. **48**(4): p. 700-7.
215. Perera, V., et al., *Pharmacokinetics of caffeine in plasma and saliva, and the influence of caffeine abstinence on CYP1A2 metrics*. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2011. **63**(9): p. 1161-8.
216. Niccoli, G., et al., *Ethanol abolishes ischemic preconditioning in humans*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008. **51**(3): p. 271-5.
217. Jacobsen, D., et al., *Kinetic interactions between 4-methylpyrazole and ethanol in healthy humans*. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 1996. **20**(5): p. 804-9.
218. Loukogeorgakis, S.P., et al., *Transient limb ischemia induces remote preconditioning and remote postconditioning in humans by a K(ATP)-channel dependent mechanism*. *Circulation*, 2007. **116**(12): p. 1386-95.
219. Cocking, S., et al., *Is There an Optimal Ischemic-Preconditioning Dose to Improve Cycling Performance?* *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 2018. **13**(3): p. 274-282.
220. Johnsen, J., et al., *The remote ischemic preconditioning algorithm: effect of number of cycles, cycle duration and effector organ mass on efficacy of protection*. *Basic Research in Cardiology*, 2016. **111**(2): p. 10.
221. Whittaker, P. and K. Przyklenk, *From ischemic conditioning to 'hyperconditioning': clinical phenomenon and basic science opportunity*. *Dose Response*, 2014. **12**(4): p. 650-63.
222. Mattei, A., et al., *Preconditioning with short cycles improves ischemic tolerance in rat fast- and slow-twitch skeletal muscle*. *European Surgical Research*, 2000. **32**(5): p. 297-304.
223. Beaven, C.M., et al., *Intermittent lower-limb occlusion enhances recovery after strenuous exercise*. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism*, 2012. **37**(6): p. 1132-9.
224. Sharma, V., et al., *Characterization of acute ischemia-related physiological responses associated with remote ischemic preconditioning: a randomized controlled, crossover human study*. *Physiological Reports*, 2014. **2**(11).
225. Loenneke, J.P., et al., *Effects of cuff width on arterial occlusion: implications for blood flow restricted exercise*. *European Journal of Applied Physiology*, 2012. **112**(8): p. 2903-2912.
226. Hittinger, E.A., et al., *Ischemic preconditioning does not improve peak exercise capacity at sea level or simulated high altitude in trained male cyclists*. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism*, 2015. **40**(1): p. 65-71.
227. Foster, G.P., et al., *Ischemic preconditioning of the lower extremity attenuates the normal hypoxic increase in pulmonary artery systolic pressure*. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2011. **179**(2-3): p. 248-53.
228. Kraus, A., et al., *Bilateral Upper Limb Remote Ischemic Preconditioning Improves Peak Anaerobic Power in Recreationally Active Adults*. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2014. **46**(5): p. 889-889.
229. Paixao, R.C., G.R. da Mota, and M. Marocolo, *Acute Effect of Ischemic Preconditioning is Detrimental to Anaerobic Performance in Cyclists*. *International Journal of Sports Medicine*, 2014. **35**(11): p. 912-915.
230. Lalonde, F. and D.Y. Curnier, *Can anaerobic performance be improved by remote ischemic preconditioning?* *Journal of Strength and Conditioning Research*, 2015. **29**(1): p. 80-85.
231. Bogdanis, G.C., et al., *Contribution of phosphocreatine and aerobic metabolism to energy supply during repeated sprint exercise*. *Journal of Applied Physiology*, 1996. **80**(3): p. 876-884.
232. Slys, J.T., et al., *An examination of individual responses to ischemic preconditioning and the effect of repeated ischemic preconditioning on cycling performance*. *European Journal of Sport Science*, 2019: p. 1-8.
233. Turcato, S., et al., *Ischemic preconditioning depends on age and gender*. *Basic Research in Cardiology*, 2006. **101**(3): p. 235-43.

234. Pitcher, J.M., et al., *Preconditioning: gender effects*. Journal of Surgical Research, 2005. **129**(2): p. 202-20.
235. Song, X., et al., *Effects of sex, gonadectomy, and oestrogen substitution on ischaemic preconditioning and ischaemia-reperfusion injury in mice*. Acta Physiologica Scandinavica, 2003. **177**(4): p. 459-66.
236. Humphreys, R.A., K.A. Kane, and J.R. Parratt, *The influence of maturation and gender on the anti-arrhythmic effect of ischaemic preconditioning in rats*. Basic Research in Cardiology, 1999. **94**(1): p. 1-8.
237. Levenson, J., et al., *Gender differences in wall shear-mediated brachial artery vasoconstriction and vasodilation*. Journal of the American College of Cardiology, 2001. **38**(6): p. 1668-74.
238. Staron, R.S., et al., *Fiber type composition of the vastus lateralis muscle of young men and women*. J Histochem Cytochem, 2000. **48**(5): p. 623-9.
239. Paradis-Deschênes, P., D.R. Joanisse, and F. Billaut, *Sex-Specific Impact of Ischemic Preconditioning on Tissue Oxygenation and Maximal Concentric Force*. Frontiers in Physiology, 2017. **7**: p. 674.
240. Pereira, H.M., et al., *Sex differences in fatigability after ischemic preconditioning of non-exercising limbs*. Biol Sex Differ, 2020. **11**(1): p. 59.
241. Gibson, N., et al., *Effect of Ischemic Preconditioning on Land-Based Sprinting in Team-Sport Athletes*. International Journal of Sports Physiology and Performance, 2013. **8**(6): p. 671-676.
242. Mota, G.R., et al., *Ischemic preconditioning has no effect on maximal arm cycling exercise in women*. European Journal of Applied Physiology, 2020. **120**(2): p. 369-380.
243. Griffin, P.J., et al., *Ischemic preconditioning enhances critical power during a 3 minute all-out cycling test*. Journal of Sports Science, 2018. **36**(9): p. 1038-1043.
244. Tocco, F., et al., *Muscle Ischemic Preconditioning does not Improve Performance during Self-Paced Exercise*. International Journal of Sports Medicine, 2015. **36**(1): p. 9-15.
245. Hopkins, W.G., et al., *Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2009. **41**(1): p. 3-13.
246. Marongiu, E. and A. Crisafulli, *Cardioprotection acquired through exercise: the role of ischemic preconditioning*. Current Cardiology Reviews, 2014. **10**(4): p. 336-48.
247. Richard, P. and F. Billaut, *Combining Chronic Ischemic Preconditioning and Inspiratory Muscle Warm-Up to Enhance On-Ice Time-Trial Performance in Elite Speed Skaters*. Frontiers in Physiology, 2018. **9**: p. 1036.
248. Richard, P. and F. Billaut, *Time-trial Performance in Elite Speed Skaters After Remote Ischemic Preconditioning*. International Journal of Sports Physiology and Performance, 2018: p. 1-27.
249. Caru, M., et al., *An overview of ischemic preconditioning in exercise performance: A systematic review*. J Sport Health Sci, 2019. **8**(4): p. 355-369.
250. McDonough, P., et al., *Control of microvascular oxygen pressures in rat muscles comprised of different fibre types*. The Journal of Physiology, 2005. **563**(Pt 3): p. 903-13.
251. Wilson, D.F., et al., *Effect of oxygen tension on cellular energetics*. American Journal of Physiology, 1977. **233**(5): p. C135-40.
252. Faiss, R., et al., *Significant Molecular and Systemic Adaptations after Repeated Sprint Training in Hypoxia*. Plos One, 2013. **8**(2): p. 13.
253. Thompson, K.M.A., et al., *Ischemic Preconditioning: No Influence on Maximal Sprint Acceleration Performance*. International Journal of Sports Physiology and Performance, 2018. **13**(8): p. 986-990.
254. Zinner, C., D.P. Born, and B. Sperlich, *Ischemic Preconditioning Does Not Alter Performance in Multidirectional High-Intensity Intermittent Exercise*. Frontiers in Physiology, 2017. **8**: p. 1029.
255. Gibson, N., et al., *Effect of ischemic preconditioning on repeated sprint ability in team sport athletes*. Journal of Sports Science, 2015. **33**(11): p. 1182-1188.
256. Griffin, P.J., et al., *Effects of local versus remote ischemic preconditioning on repeated sprint running performance*. The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness, 2018.

257. Slysyz, J.T. and J.F. Burr, *Enhanced Metabolic Stress Augments Ischemic Preconditioning for Exercise Performance*. *Frontiers in Physiology*, 2018. **9**: p. 1621.
258. Ferreira, T.N., et al., *Ischemic Preconditioning and Repeated Sprint Swimming: A Placebo and Nocebo Study*. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2016.
259. Williams, N., et al., *The Effect of Ischemic Preconditioning on Maximal Swimming Performance*. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 2018.
260. Sabino-Carvalho, J.L., et al., *Ischemic preconditioning boosts post-exercise but not resting cardiac vagal control in endurance runners*. *European Journal of Applied Physiology*, 2018.
261. Tomschi, F., et al., *Ischemic Preconditioning Enhances Performance and Erythrocyte Deformability of Responders*. *International Journal of Sports Medicine*, 2018.
262. Marocolo, M., et al., *Are the Beneficial Effects of Ischemic Preconditioning on Performance Partly a Placebo Effect?* *International Journal of Sports Medicine*, 2015. **36**(10): p. 822-825.
263. Halley, S.L., et al., *Repeat Application of Ischemic Preconditioning Improves Maximal 1,000-m Kayak Ergometer Performance in a Simulated Competition Format*. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 2020.
264. Montoye, A.H.K., et al., *Ischemic Preconditioning Does Not Improve Time Trial Performance in Recreational Runners*. *Int J Exerc Sci*, 2020. **13**(6): p. 1402-1417.
265. Slysyz, J.T. and J.F. Burr, *Ischemic Preconditioning: Modulating Pain Sensitivity and Exercise Performance*. *Front Physiol*, 2021. **12**: p. 696488.
266. Seeger, J.P., et al., *Is delayed ischemic preconditioning as effective on running performance during a 5km time trial as acute IPC?* *Journal of Science and Medicine in Sport*, 2016.
267. Cocking, S., et al., *The impact of remote ischemic preconditioning on cardiac biomarker and functional response to endurance exercise*. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 2016.
268. McIlvenna, L.C., et al., *Lower limb ischemic preconditioning combined with dietary nitrate supplementation does not influence time-trial performance in well-trained cyclists*. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 2019.
269. Parolin, M.L., et al., *Regulation of skeletal muscle glycogen phosphorylase and PDH during maximal intermittent exercise*. *American Journal of Physiology*, 1999. **277**(5): p. E890-900.
270. Gaitanos, G.C., et al., *Human Muscle Metabolism during Intermittent Maximal Exercise*. *Journal of Applied Physiology*, 1993. **75**(2): p. 712-719.
271. Gastin, P.B., *Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise*. *Sports Medicine*, 2001. **31**(10): p. 725-41.
272. Calbet, J.A., C. Lundby, and R. Boushel, *Integrative Conductance of Oxygen During Exercise at Altitude*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2016. **903**: p. 395-408.
273. Newsholme, E.A., *Application of principles of metabolic control to the problem of metabolic limitations in sprinting, middle-distance, and marathon running*. *International Journal of Sports Medicine*, 1986. **7 Suppl 1**: p. 66-70.
274. Romijn, J.A., et al., *Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration*. *American Journal of Physiology*, 1993. **265**(3 Pt 1): p. E380-91.
275. Hargreaves, M. and L.L. Spriet, *Exercise Metabolism: Fuels for the Fire*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2018. **8**(8).
276. Chamari, K. and J. Padulo, *'Aerobic' and 'Anaerobic' terms used in exercise physiology: a critical terminology reflection*. *Sports Med Open*, 2015. **1**(1): p. 9.
277. Saltin, B. and P.O. Astrand, *Maximal Oxygen Uptake in Athletes*. *Journal of Applied Physiology*, 1967. **23**(3): p. 353-&.
278. Levine, B.D., *.VO₂max: what do we know, and what do we still need to know?* *The Journal of Physiology*, 2008. **586**(1): p. 25-34.
279. Mortensen, S.P., et al., *Limitations to systemic and locomotor limb muscle oxygen delivery and uptake during maximal exercise in humans*. *Journal of Physiology-London*, 2005. **566**(1): p. 273-285.

280. Howley, E.T., D.R. Bassett, Jr., and H.G. Welch, *Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary*. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 1995. **27**(9): p. 1292-301.
281. Doherty, M., L. Nobbs, and T.D. Noakes, *Low frequency of the "plateau phenomenon" during maximal exercise in elite British athletes*. *European journal of Applied Physiology*, 2003. **89**(6): p. 619-23.
282. Bassett, D.R., Jr. and E.T. Howley, *Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance*. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2000. **32**(1): p. 70-84.
283. Joyner, M.J. and E.F. Coyle, *Endurance exercise performance: the physiology of champions*. *The Journal of Physiology*, 2008. **586**(1): p. 35-44.
284. Larsen, H.B. and A.W. Sheel, *The Kenyan runners*. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 2015. **25 Suppl 4**: p. 110-8.
285. Samaja, M., et al., *Oxygen transport in blood at high altitude: role of the hemoglobin-oxygen affinity and impact of the phenomena related to hemoglobin allosterism and red cell function*. *European Journal of Applied Physiology*, 2003. **90**(3-4): p. 351-9.
286. Zhou, B., et al., *Stroke volume does not plateau during graded exercise in elite male distance runners*. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2001. **33**(11): p. 1849-54.
287. Dempsey, J.A. and P.D. Wagner, *Exercise-induced arterial hypoxemia*. *Journal of Applied Physiology*, 1999. **87**(6): p. 1997-2006.
288. Powers, S.K., et al., *Effects of incomplete pulmonary gas exchange on VO₂ max*. *Journal of Applied Physiology*, 1989. **66**(6): p. 2491-5.
289. Johnson, B.D., K.W. Saupe, and J.A. Dempsey, *Mechanical constraints on exercise hyperpnea in endurance athletes*. *J Appl Physiol* (1985), 1992. **73**(3): p. 874-86.
290. Harms, C.A. and J.M. Stager, *Low chemoresponsiveness and inadequate hyperventilation contribute to exercise-induced hypoxemia*. *J Appl Physiol* (1985), 1995. **79**(2): p. 575-80.
291. Johnson, B.D., et al., *Exercise-induced diaphragmatic fatigue in healthy humans*. *J Physiol*, 1993. **460**: p. 385-405.
292. Hammond, M.D., et al., *Pulmonary gas exchange in humans during exercise at sea level*. *J Appl Physiol* (1985), 1986. **60**(5): p. 1590-8.
293. Ekblom, B. and L. Hermansen, *Cardiac Output in Athletes*. *Journal of Applied Physiology*, 1968. **25**(5): p. 619-+.
294. Saltin, B., *Hemodynamic adaptations to exercise*. *The American Journal of Cardiology*, 1985. **55**(10): p. 42d-47d.
295. Levine, B.D., et al., *Left ventricular pressure-volume and Frank-Starling relations in endurance athletes. Implications for orthostatic tolerance and exercise performance*. *Circulation*, 1991. **84**(3): p. 1016-23.
296. Ferguson, S., et al., *Cardiac performance in endurance-trained and moderately active young women*. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2001. **33**(7): p. 1114-9.
297. Lundby, C. and P. Robach, *Performance Enhancement: What Are the Physiological Limits?* *Physiology* (Bethesda), 2015. **30**(4): p. 282-92.
298. Tesch, P.A., *Exercise performance and beta-blockade*. *Sports Medicine*, 1985. **2**(6): p. 389-412.
299. Kanstrup, I.L. and B. Ekblom, *Blood-Volume and Hemoglobin Concentration as Determinants of Maximal Aerobic Power*. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1984. **16**(3): p. 256-262.
300. Gledhill, N., *The influence of altered blood volume and oxygen transport capacity on aerobic performance*. *Exercise and sport sciences reviews*, 1985. **13**: p. 75-93.
301. Kalliokoski, K.K., et al., *Enhanced oxygen extraction and reduced flow heterogeneity in exercising muscle in endurance-trained men*. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2001. **280**(6): p. E1015-21.
302. Lundby, C., D. Montero, and M. Joyner, *Biology of VO₂ max: looking under the physiology lamp*. *Acta Physiologica*, 2017. **220**(2): p. 218-228.

303. van der Zwaard, S., et al., *Maximal oxygen uptake is proportional to muscle fiber oxidative capacity, from chronic heart failure patients to professional cyclists*. Journal of Applied Physiology, 2016. **121**(3): p. 636-45.
304. Wagner, P.D., *Gas exchange and peripheral diffusion limitation*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 1992. **24**(1): p. 54-8.
305. McAllister, R.M. and R.L. Terjung, *Acute inhibition of respiratory capacity of muscle reduces peak oxygen consumption*. The American Journal of Physiology, 1990. **259**(6 Pt 1): p. C889-96.
306. Robinson, D.M., et al., *Increased peak oxygen consumption of trained muscle requires increased electron flux capacity*. Journal of Applied Physiology, 1994. **77**(4): p. 1941-52.
307. Lewis, S.F. and R.G. Haller, *Skeletal muscle disorders and associated factors that limit exercise performance*. Exercise and sport sciences reviews, 1989. **17**: p. 67-113.
308. Holloszy, J.O. and E.F. Coyle, *Adaptations of Skeletal-Muscle to Endurance Exercise and their Metabolic Consequences*. Journal of Applied Physiology, 1984. **56**(4): p. 831-838.
309. Daussin, F.N., et al., *Training at high exercise intensity promotes qualitative adaptations of mitochondrial function in human skeletal muscle*. Journal of Applied Physiology, 2008. **104**(5): p. 1436-41.
310. Zoll, J., et al., *Physical activity changes the regulation of mitochondrial respiration in human skeletal muscle*. The Journal of Physiology, 2002. **543**(Pt 1): p. 191-200.
311. Zoll, J., et al., *Quantitative and qualitative adaptation of skeletal muscle mitochondria to increased physical activity*. Journal of Cellular Physiology, 2003. **194**(2): p. 186-93.
312. Dempsey, J.A., *J.B. Wolfe memorial lecture. Is the lung built for exercise?* Medicine & Science in Sports & Exercise, 1986. **18**(2): p. 143-55.
313. Ingjer, F., *Effects of endurance training on muscle fibre ATP-ase activity, capillary supply and mitochondrial content in man*. The Journal of Physiology, 1979. **294**: p. 419-32.
314. Weibel, E.R. and H. Hoppeler, *Exercise-induced maximal metabolic rate scales with muscle aerobic capacity*. Journal of Experimental Biology, 2005. **208**(Pt 9): p. 1635-44.
315. Jones, A.M. and H. Carter, *The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness*. Sports Medicine, 2000. **29**(6): p. 373-86.
316. Peronnet, F., et al., *Correlation between ventilatory threshold and endurance capability in marathon runners*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 1987. **19**(6): p. 610-5.
317. Ramsbottom, R., et al., *Physiological and metabolic responses of men and women to a 5-km treadmill time trial*. Journal of sports science, 1992. **10**(2): p. 119-29.
318. Coyle, E.F., et al., *Cycling efficiency is related to the percentage of type I muscle fibers*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 1992. **24**(7): p. 782-8.
319. Iwaoka, K., et al., *Lactate, respiratory compensation thresholds, and distance running performance in runners of both sexes*. International Journal of Sports Medicine, 1988. **9**(5): p. 306-9.
320. Svedahl, K. and B.R. MacIntosh, *Anaerobic threshold: the concept and methods of measurement*. Canadian Journal of Applied Physiology-Revue Canadienne De Physiologie Appliquee, 2003. **28**(2): p. 299-323.
321. Billat, V.L., *VO2 slow component and performance in endurance sports*. Br J Sports Med, 2000. **34**(2): p. 83-5.
322. Carter, H., et al., *Effect of endurance training on oxygen uptake kinetics during treadmill running*. J Appl Physiol (1985), 2000. **89**(5): p. 1744-52.
323. Faisal, A., et al., *Prior moderate and heavy exercise accelerate oxygen uptake and cardiac output kinetics in endurance athletes*. J Appl Physiol (1985), 2009. **106**(5): p. 1553-63.
324. Poole, D.C. and A.M. Jones, *Oxygen uptake kinetics*. Compr Physiol, 2012. **2**(2): p. 933-96.
325. Krustup, P., et al., *Slow-twitch fiber glycogen depletion elevates moderate-exercise fast-twitch fiber activity and O2 uptake*. Med Sci Sports Exerc, 2004. **36**(6): p. 973-82.
326. Bailey, S.J., et al., *Influence of repeated sprint training on pulmonary O2 uptake and muscle deoxygenation kinetics in humans*. Journal of Applied Physiology, 2009. **106**(6): p. 1875-87.

327. Demarle, A.P., et al., *Decrease of O₂ deficit is a potential factor in increased time to exhaustion after specific endurance training*. J Appl Physiol (1985), 2001. **90**(3): p. 947-53.
328. Hermansen, L., E. Hultman, and B. Saltin, *Muscle glycogen during prolonged severe exercise*. Acta Physiologica Scandinavica, 1967. **71**(2): p. 129-39.
329. Coyle, E.F., et al., *Determinants of Endurance in Well-Trained Cyclists*. Journal of Applied Physiology, 1988. **64**(6): p. 2622-2630.
330. Lucia, A., et al., *Inverse relationship between VO₂max and economy/efficiency in world-class cyclists*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 2002. **34**(12): p. 2079-2084.
331. Hopker, J., et al., *The effects of training on gross efficiency in cycling: a review*. International Journal of Sports Medicine, 2009. **30**(12): p. 845-50.
332. Moseley, L. and A.E. Jeukendrup, *The reliability of cycling efficiency*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2001. **33**(4): p. 621-7.
333. Conley, D.L. and G.S. Krahenbuhl, *Running economy and distance running performance of highly trained athletes*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 1980. **12**(5): p. 357-60.
334. Morgan, D.W. and J.T. Daniels, *Relationship between VO₂max and the aerobic demand of running in elite distance runners*. International Journal of Sports Medicine, 1994. **15**(7): p. 426-9.
335. Mogensen, M., et al., *Cycling efficiency in humans is related to low UCP3 content and to type I fibres but not to mitochondrial efficiency*. The Journal of Physiology, 2006. **571**(Pt 3): p. 669-81.
336. Coyle, E.F., *Improved muscular efficiency displayed as Tour de France champion matures*. Journal of Applied Physiology, 2005. **98**(6): p. 2191-6.
337. Hopker, J., D. Coleman, and L. Passfield, *Changes in cycling efficiency during a competitive season*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2009. **41**(4): p. 912-9.
338. Jansson, E. and L. Kaijser, *Muscle adaptation to extreme endurance training in man*. Acta Physiologica Scandinavica, 1977. **100**(3): p. 315-24.
339. Gibbs, C.L. and W.R. Gibson, *Energy production of rat soleus muscle*. The American Journal of Physiology, 1972. **223**(4): p. 864-71.
340. Chi, M.M., et al., *Effects of detraining on enzymes of energy metabolism in individual human muscle fibers*. The American Journal of Physiology, 1983. **244**(3): p. C276-87.
341. Barnes, K.R. and A.E. Kilding, *Running economy: measurement, norms, and determining factors*. Sports Medicine - Open, 2015. **1**(1): p. 8.
342. Kjaer, M., *Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading*. Physiological Reviews, 2004. **84**(2): p. 649-98.
343. Spencer, M.R. and P.B. Gastin, *Energy system contribution during 200- to 1500-m running in highly trained athletes*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2001. **33**(1): p. 157-62.
344. Losnegard, T., H. Myklebust, and J. Hallen, *Anaerobic capacity as a determinant of performance in sprint skiing*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2012. **44**(4): p. 673-81.
345. Bulbulian, R., A.R. Wilcox, and B.L. Darabos, *Anaerobic contribution to distance running performance of trained cross-country athletes*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 1986. **18**(1): p. 107-13.
346. Noordhof, D.A., J.J. de Koning, and C. Foster, *The maximal accumulated oxygen deficit method: a valid and reliable measure of anaerobic capacity?* Sports Medicine, 2010. **40**(4): p. 285-302.
347. Chapman, R.F., A.S. Laymon, and B.D. Levine, *Timing of Arrival and Pre-acclimatization Strategies for the Endurance Athlete Competing at Moderate to High Altitudes*. High Altitude Medicine & Biology, 2013. **14**(4): p. 319-324.
348. Burtcher, M., et al., *Preparation for Endurance Competitions at Altitude: Physiological, Psychological, Dietary and Coaching Aspects. A Narrative Review*. Frontiers in Physiology, 2018. **9**: p. 1504.
349. Amann, M. and J.A. Dempsey, *Ensemble Input of Group III/IV Muscle Afferents to CNS: A Limiting Factor of Central Motor Drive During Endurance Exercise from Normoxia to Moderate Hypoxia*. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2016. **903**: p. 325-42.

350. Amann, M., et al., *Severity of arterial hypoxaemia affects the relative contributions of peripheral muscle fatigue to exercise performance in healthy humans*. The Journal of Physiology, 2007. **581**(Pt 1): p. 389-403.
351. Bartsch, P. and J.S. Gibbs, *Effect of altitude on the heart and the lungs*. Circulation, 2007. **116**(19): p. 2191-202.
352. Lahiri, S., et al., *Relative responses of aortic body and carotid body chemoreceptors to carboxyhemoglobinemia*. Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology, 1981. **50**(3): p. 580-6.
353. Nurse, C.A., *Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms at peripheral arterial chemoreceptors*. Exp Physiol, 2010. **95**(6): p. 657-67.
354. Easton, P.A., L.J. Slykerman, and N.R. Anthonisen, *Ventilatory response to sustained hypoxia in normal adults*. Journal of Applied Physiology, 1986. **61**(3): p. 906-11.
355. Calbet, J.A., et al., *Why is VO₂ max after altitude acclimatization still reduced despite normalization of arterial O₂ content?* American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology, 2003. **284**(2): p. R304-16.
356. Powell, F.L., W.K. Milsom, and G.S. Mitchell, *Time domains of the hypoxic ventilatory response*. Respiration Physiology, 1998. **112**(2): p. 123-34.
357. Dempsey, J.A. and H.V. Forster, *Mediation of Ventilatory Adaptations*. Physiological Reviews, 1982. **62**(1): p. 262-346.
358. Chapman, R.F., et al., *Impairment of 3000-m run time at altitude is influenced by arterial oxyhemoglobin saturation*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2011. **43**(9): p. 1649-56.
359. Mollard, P., et al., *Determinants of maximal oxygen uptake in moderate acute hypoxia in endurance athletes*. European Journal of Applied Physiology, 2007. **100**(6): p. 663-73.
360. Benoit, H., et al., *Influence of hypoxic ventilatory response on arterial O₂ saturation during maximal exercise in acute hypoxia*. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, 1995. **72**(1-2): p. 101-5.
361. Wagner, P.D., et al., *Pulmonary gas exchange in humans exercising at sea level and simulated altitude*. Journal of Applied Physiology, 1986. **61**(1): p. 260-70.
362. Hopkins, S.R. and D.C. McKenzie, *Hypoxic ventilatory response and arterial desaturation during heavy work*. Journal of Applied Physiology, 1989. **67**(3): p. 1119-24.
363. Guenette, J.A., et al., *Acute hypoxic ventilatory response and exercise-induced arterial hypoxemia in men and women*. Respiratory Physiology & Neurobiology, 2004. **143**(1): p. 37-48.
364. Chapman, R.F., M. Emery, and J.M. Stager, *Extent of expiratory flow limitation influences the increase in maximal exercise ventilation in hypoxia*. Respiration Physiology, 1998. **113**(1): p. 65-74.
365. Calbet, J.A., et al., *Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia*. American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology, 2003. **284**(2): p. R291-303.
366. Wehrlin, J.P. and J. Hallen, *Linear decrease in VO₂max and performance with increasing altitude in endurance athletes*. European Journal of Applied Physiology, 2006. **96**(4): p. 404-12.
367. Lawler, J., S.K. Powers, and D. Thompson, *Linear relationship between VO₂max and VO₂max decrement during exposure to acute hypoxia*. Journal of Applied Physiology, 1988. **64**(4): p. 1486-92.
368. Wagner, P.D., *Reduced maximal cardiac output at altitude--mechanisms and significance*. Respiration Physiology, 2000. **120**(1): p. 1-11.
369. Torre-Bueno, J.R., et al., *Diffusion limitation in normal humans during exercise at sea level and simulated altitude*. Journal of Applied Physiology, 1985. **58**(3): p. 989-95.
370. Calbet, J.A.L., et al., *On the mechanisms that limit oxygen uptake during exercise in acute and chronic hypoxia: role of muscle mass*. Journal of Physiology-London, 2009. **587**(2): p. 477-490.
371. Ferretti, G., et al., *The decrease of maximal oxygen consumption during hypoxia in man: a mirror image of the oxygen equilibrium curve*. The Journal of Physiology, 1997. **498** (Pt 1): p. 231-7.
372. Gore, C.J., et al., *Increased arterial desaturation in trained cyclists during maximal exercise at 580 m altitude*. Journal of Applied Physiology, 1996. **80**(6): p. 2204-10.

373. Mollard, P., et al., *Role of maximal heart rate and arterial O₂ saturation on the decrement of VO₂max in moderate acute hypoxia in trained and untrained men*. International Journal of Sports Medicine, 2007. **28**(3): p. 186-92.
374. Calbet, J.A., P. Robach, and C. Lundby, *The exercising heart at altitude*. Cell Mol Life Sci, 2009. **66**(22): p. 3601-13.
375. Peltonen, J.E., H.O. Tikkanen, and H.K. Rusko, *Cardiorespiratory responses to exercise in acute hypoxia, hyperoxia and normoxia*. European Journal of Applied Physiology, 2001. **85**(1-2): p. 82-8.
376. Hopkins, S.R., et al., *Beta-adrenergic or parasympathetic inhibition, heart rate and cardiac output during normoxic and acute hypoxic exercise in humans*. The Journal of Physiology, 2003. **550**(Pt 2): p. 605-16.
377. Benoit, H., et al., *Decrease in peak heart rate with acute hypoxia in relation to sea level VO₂max*. European Journal of Applied Physiology, 2003. **90**(5-6): p. 514-9.
378. Boushel, R., et al., *Parasympathetic neural activity accounts for the lowering of exercise heart rate at high altitude*. Circulation, 2001. **104**(15): p. 1785-91.
379. Casey, D.P. and M.J. Joyner, *Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand*. The Journal of Physiology, 2012. **590**(Pt 24): p. 6321-6.
380. Hanada, A., M. Sander, and J. Gonzalez-Alonso, *Human skeletal muscle sympathetic nerve activity, heart rate and limb haemodynamics with reduced blood oxygenation and exercise*. The Journal of Physiology, 2003. **551**(Pt 2): p. 635-47.
381. Wilkins, B.W., et al., *Exercise intensity-dependent contribution of beta-adrenergic receptor-mediated vasodilatation in hypoxic humans*. The Journal of Physiology, 2008. **586**(4): p. 1195-205.
382. Kooijman, M., et al., *Flow-mediated dilatation in the superficial femoral artery is nitric oxide mediated in humans*. The Journal of Physiology, 2008. **586**(4): p. 1137-45.
383. Ellsworth, M.L., et al., *Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone*. Physiology (Bethesda), 2009. **24**: p. 107-16.
384. Heinonen, I.H., et al., *Regulation of human skeletal muscle perfusion and its heterogeneity during exercise in moderate hypoxia*. American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology, 2010. **299**(1): p. R72-9.
385. Lundby, C., et al., *Pulmonary gas exchange at maximal exercise in Danish lowlanders during 8 wk of acclimatization to 4,100 m and in high-altitude Aymara natives*. American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology, 2004. **287**(5): p. R1202-8.
386. Fulco, C.S., P.B. Rock, and A. Cymerman, *Maximal and submaximal exercise performance at altitude*. Aviation, Space, and Environmental Medicine, 1998. **69**(8): p. 793-801.
387. Cymerman, A., et al., *Operation Everest II: maximal oxygen uptake at extreme altitude*. Journal of Applied Physiology, 1989. **66**(5): p. 2446-53.
388. Roca, J., et al., *Evidence for tissue diffusion limitation of VO₂max in normal humans*. Journal of Applied Physiology, 1989. **67**(1): p. 291-9.
389. Richardson, R.S., et al., *Human skeletal muscle intracellular oxygenation: the impact of ambient oxygen availability*. The Journal of Physiology, 2006. **571**(Pt 2): p. 415-24.
390. Martin, D.S., et al., *Systemic oxygen extraction during exercise at high altitude*. British Journal of Anaesthesia, 2015. **114**(4): p. 677-82.
391. Sutton, J.R., et al., *Operation Everest II: oxygen transport during exercise at extreme simulated altitude*. Journal of Applied Physiology, 1988. **64**(4): p. 1309-21.
392. Hogan, M.C., R.S. Richardson, and L.J. Haseler, *Human muscle performance and PCr hydrolysis with varied inspired oxygen fractions: a ³¹P-MRS study*. Journal of Applied Physiology, 1999. **86**(4): p. 1367-73.
393. Rongen, G.A., et al., *Repeated ischaemic isometric exercise increases muscle fibre conduction velocity in humans: involvement of Na⁺-K⁺-ATPase*. Journal of Physiology-London, 2002. **540**(3): p. 1071-1078.

394. Perrey, S. and T. Rupp, *Altitude-induced changes in muscle contractile properties*. High Altitude Medicine & Biology, 2009. **10**(2): p. 175-82.
395. Harms, C.A., et al., *Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise*. Journal of Applied Physiology, 1997. **82**(5): p. 1573-83.
396. Ogawa, T., et al., *The effects of breathing a helium-oxygen gas mixture on maximal pulmonary ventilation and maximal oxygen consumption during exercise in acute moderate hypobaric hypoxia*. European Journal of Applied Physiology, 2010. **110**(4): p. 853-61.
397. Peltonen, J.E., et al., *Effects of oxygen fraction in inspired air on rowing performance*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 1995. **27**(4): p. 573-9.
398. Peltonen, J.E., et al., *Arterial haemoglobin oxygen saturation is affected by F(I)O₂ at submaximal running velocities in elite athletes*. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, 1999. **9**(5): p. 265-71.
399. Peronnet, F., G. Thibault, and D.L. Cousineau, *A theoretical analysis of the effect of altitude on running performance*. Journal of Applied Physiology, 1991. **70**(1): p. 399-404.
400. Foss, J.L., et al., *Short-term arrival strategies for endurance exercise performance at moderate altitude*. Journal of Applied Physiology, 2017. **123**(5): p. 1258-1265.
401. Foster, G.P., et al., *Ischemic Preconditioning Improves Oxygen Saturation and Attenuates Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction at High Altitude*. High Altitude Medicine & Biology, 2014. **15**(2): p. 155-161.
402. Eckle, T., et al., *Hypoxia-inducible factor-1 is central to cardioprotection - A new paradigm for ischemic preconditioning*. Circulation, 2008. **118**(2): p. 166-175.
403. Pialoux, V., et al., *Relationship between oxidative stress and HIF-1 alpha mRNA during sustained hypoxia in humans*. Free Radical Biology & Medicine, 2009. **46**(2): p. 321-6.
404. Richard, N.A. and M.S. Koehle, *Optimizing recovery to support multi-evening cycling competition performance*. European Journal of Sport Science, 2019. **19**(6): p. 811-823.
405. Borne, R., et al., *Low-frequency electrical stimulation combined with a cooling vest improves recovery of elite kayakers following a simulated 1000-m race in a hot environment*. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, 2015. **25 Suppl 1**: p. 219-28.
406. Bishop, P.A., E. Jones, and A.K. Woods, *Recovery from training: a brief review: brief review*. Journal of Strength and Conditioning Research, 2008. **22**(3): p. 1015-24.
407. Dupuy, O., et al., *An Evidence-Based Approach for Choosing Post-exercise Recovery Techniques to Reduce Markers of Muscle Damage, Soreness, Fatigue, and Inflammation: A Systematic Review With Meta-Analysis*. Front Physiol, 2018. **9**: p. 403.
408. Borne, R., C. Hausswirth, and F. Bieuzen, *Relationship Between Blood Flow and Performance Recovery: A Randomized, Placebo-Controlled Study*. International Journal of Sports Physiology and Performance, 2017. **12**(2): p. 152-160.
409. MacRae, B.A., J.D. Cotter, and R.M. Laing, *Compression garments and exercise: garment considerations, physiology and performance*. Sports Medicine, 2011. **41**(10): p. 815-43.
410. Ufland, P., et al., *Muscle force recovery in relation to muscle oxygenation*. Clinical Physiology and Functional Imaging, 2012. **32**(5): p. 380-7.
411. Bangsbo, J. and Y. Hellsten, *Muscle blood flow and oxygen uptake in recovery from exercise*. Acta Physiologica Scandinavica, 1998. **162**(3): p. 305-12.
412. Korthuis, R.J., *Integrated Systems Physiology: from Molecule to Function to Disease*, in *Skeletal Muscle Circulation*. 2011, Morgan & Claypool Life Sciences: San Rafael (CA).
413. Allen, D.G., G.D. Lamb, and H. Westerblad, *Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms*. Physiological Reviews, 2008. **88**(1): p. 287-332.
414. Barnett, A., *Using recovery modalities between training sessions in elite athletes: does it help?* Sports Medicine, 2006. **36**(9): p. 781-96.
415. Van Hooren, B. and J.M. Peake, *Do We Need a Cool-Down After Exercise? A Narrative Review of the Psychophysiological Effects and the Effects on Performance, Injuries and the Long-Term Adaptive Response*. Sports Medicine, 2018. **48**(7): p. 1575-1595.

416. Greenwood, J.D., et al., *Intensity of exercise recovery, blood lactate disappearance, and subsequent swimming performance*. Journal of Sports Science, 2008. **26**(1): p. 29-34.
417. Gotshall, R.W., T.A. Bauer, and S.L. Fahrner, *Cycling cadence alters exercise hemodynamics*. International Journal of Sports Medicine, 1996. **17**(1): p. 17-21.
418. Green, D., et al., *Effect of lower limb exercise on forearm vascular function: contribution of nitric oxide*. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology, 2002. **283**(3): p. H899-907.
419. Yoshida, T., H. Watari, and K. Tagawa, *Effects of active and passive recoveries on splitting of the inorganic phosphate peak determined by ³¹P-nuclear magnetic resonance spectroscopy*. NMR in Biomedicine, 1996. **9**(1): p. 13-9.
420. Bangsbo, J., et al., *Muscle lactate metabolism in recovery from intense exhaustive exercise: impact of light exercise*. Journal of Applied Physiology, 1994. **77**(4): p. 1890-5.
421. Conley, K.E., W.F. Kemper, and G.J. Crowther, *Limits to sustainable muscle performance: interaction between glycolysis and oxidative phosphorylation*. Journal of Experimental Biology, 2001. **204**(Pt 18): p. 3189-94.
422. Wasserman, K., *Critical capillary PO₂ and the role of lactate production in oxyhemoglobin dissociation during exercise*. Advances in Experimental Medicine and Biology, 1999. **471**: p. 321-33.
423. Nelson, C.R. and R.H. Fitts, *Effects of low cell pH and elevated inorganic phosphate on the pCa-force relationship in single muscle fibers at near-physiological temperatures*. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2014. **306**(7): p. C670-8.
424. Neric, F.B., et al., *Comparison of swim recovery and muscle stimulation on lactate removal after sprint swimming*. Journal of Strength and Conditioning Research, 2009. **23**(9): p. 2560-2567.
425. Jacobs, I. and P. Kaiser, *Lactate in blood, mixed skeletal muscle, and FT or ST fibres during cycle exercise in man*. Acta Physiologica Scandinavica, 1982. **114**(3): p. 461-6.
426. Heyman, E., et al., *Effects of four recovery methods on repeated maximal rock climbing performance*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2009. **41**(6): p. 1303-10.
427. Malone, J.K., C. Blake, and B. Caulfield, *Neuromuscular electrical stimulation: no enhancement of recovery from maximal exercise*. International Journal of Sports Physiology and Performance, 2014. **9**(5): p. 791-7.
428. Monedero, J. and B. Donne, *Effect of recovery interventions on lactate removal and subsequent performance*. International Journal of Sports Medicine, 2000. **21**(8): p. 593-7.
429. Fairchild, T.J., et al., *Glycogen synthesis in muscle fibers during active recovery from intense exercise*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2003. **35**(4): p. 595-602.
430. Abraham, P., et al., *Calf muscle stimulation with the Veinoplus device results in a significant increase in lower limb inflow without generating limb ischemia or pain in patients with peripheral artery disease*. Journal of Vascular Surgery, 2013. **57**(3): p. 714-9.
431. Mifsud, M. and K. Cassar, *The Use of Transcutaneous Electrical Stimulation of the Calf in Patients Undergoing Infrainguinal Bypass Surgery*. Annals of Vascular Surgery, 2015. **29**(8): p. 1524-32.
432. Broderick, B.J., et al., *A pilot evaluation of a neuromuscular electrical stimulation (NMES) based methodology for the prevention of venous stasis during bed rest*. Medical Engineering & Physics, 2010. **32**(4): p. 349-55.
433. Malone, J.K., C. Blake, and B.M. Caulfield, *Neuromuscular electrical stimulation during recovery from exercise: a systematic review*. Journal of Strength and Conditioning Research, 2014. **28**(9): p. 2478-506.
434. Vanderthommen, M. and J.M. Crielaard, *[Muscle electric stimulation in sports medicine]*. Rev Med Liege, 2001. **56**(5): p. 391-5.
435. Bieuzen, F., et al., *Positive effect of specific low-frequency electrical stimulation during short-term recovery on subsequent high-intensity exercise*. Applied Physiology Nutrition and Metabolism, 2014. **39**(2): p. 202-10.
436. Izumi, M., et al., *Prevention of venous stasis in the lower limb by transcutaneous electrical nerve stimulation*. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2010. **39**(5): p. 642-5.

437. Miller, B.F., K.G. Gruben, and B.J. Morgan, *Circulatory responses to voluntary and electrically induced muscle contractions in humans*. Physical Therapy, 2000. **80**(1): p. 53-60.
438. Bickel, C.S., C.M. Gregory, and J.C. Dean, *Motor unit recruitment during neuromuscular electrical stimulation: a critical appraisal*. European Journal of Applied Physiology, 2011. **111**(10): p. 2399-407.
439. Jubeau, M., et al., *Random motor unit activation by electrostimulation*. International Journal of Sports Medicine, 2007. **28**(11): p. 901-4.
440. Cramp, F.L., et al., *Transcutaneous electric nerve stimulation: the effect of intensity on local and distal cutaneous blood flow and skin temperature in healthy subjects*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2002. **83**(1): p. 5-9.
441. Garcia, C., et al., *Ischemic Preconditioning and Acute Recovery of Performance in Rugby Union Players*. Sports Medicine, 2017. **01**: p. E107-E112.
442. Seiler, K.S. and G.O. Kjerland, *Quantifying training intensity distribution in elite endurance athletes: is there evidence for an "optimal" distribution?* Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, 2006. **16**(1): p. 49-56.
443. Laursen, P.B. and D.G. Jenkins, *The scientific basis for high-intensity interval training: optimising training programmes and maximising performance in highly trained endurance athletes*. Sports Medicine, 2002. **32**(1): p. 53-73.
444. Shepherd, S.O., et al., *Sprint interval and traditional endurance training increase net intramuscular triglyceride breakdown and expression of perilipin 2 and 5*. The Journal of Physiology, 2013. **591**(3): p. 657-75.
445. Costill, D.L., et al., *Effects of repeated days of intensified training on muscle glycogen and swimming performance*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 1988. **20**(3): p. 249-54.
446. Laursen, P.B., *Training for intense exercise performance: high-intensity or high-volume training?* Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, 2010. **20 Suppl 2**: p. 1-10.
447. Mujika, I., et al., *Effects of training on performance in competitive swimming*. Canadian Journal of Applied Physiology-Revue Canadienne De Physiologie Appliquee, 1995. **20**(4): p. 395-406.
448. Billat, L.V., *Interval training for performance: a scientific and empirical practice. Special recommendations for middle- and long-distance running. Part I: aerobic interval training*. Sports Medicine, 2001. **31**(1): p. 13-31.
449. Buchheit, M. and P.B. Laursen, *High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part I: cardiopulmonary emphasis*. Sports Medicine, 2013. **43**(5): p. 313-38.
450. Hazell, T.J., et al., *10 or 30-s sprint interval training bouts enhance both aerobic and anaerobic performance*. European Journal of Applied Physiology, 2010. **110**(1): p. 153-60.
451. Stepto, N.K., et al., *Effects of different interval-training programs on cycling time-trial performance*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 1999. **31**(5): p. 736-41.
452. Midgley, A.W., L.R. McNaughton, and M. Wilkinson, *Is there an optimal training intensity for enhancing the maximal oxygen uptake of distance runners?: empirical research findings, current opinions, physiological rationale and practical recommendations*. Sports Medicine, 2006. **36**(2): p. 117-32.
453. Rozenek, R., et al., *Physiological responses to interval training sessions at velocities associated with VO₂max*. Journal of Strength and Conditioning Research, 2007. **21**(1): p. 188-92.
454. Weston, A.R., et al., *Skeletal muscle buffering capacity and endurance performance after high-intensity interval training by well-trained cyclists*. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, 1997. **75**(1): p. 7-13.
455. Westgarth-Taylor, C., et al., *Metabolic and performance adaptations to interval training in endurance-trained cyclists*. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, 1997. **75**(4): p. 298-304.
456. Lindsay, F.H., et al., *Improved athletic performance in highly trained cyclists after interval training*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 1996. **28**(11): p. 1427-34.
457. Laursen, P.B., et al., *Interval training program optimization in highly trained endurance cyclists*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2002. **34**(11): p. 1801-7.

458. Laursen, P.B., et al., *Influence of high-intensity interval training on adaptations in well-trained cyclists*. Journal of Strength and Conditioning Research, 2005. **19**(3): p. 527-33.
459. Nimmerichter, A., et al., *Effects of low and high cadence interval training on power output in flat and uphill cycling time-trials*. European Journal of Applied Physiology, 2012. **112**(1): p. 69-78.
460. Yeo, W.K., et al., *Skeletal muscle adaptation and performance responses to once a day versus twice every second day endurance training regimens*. Journal of Applied Physiology, 2008. **105**(5): p. 1462-70.
461. Tabata, I., et al., *Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO₂max*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 1996. **28**(10): p. 1327-30.
462. Franch, J., et al., *Improved running economy following intensified training correlates with reduced ventilatory demands*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 1998. **30**(8): p. 1250-6.
463. Laursen, P.B., M.A. Blanchard, and D.G. Jenkins, *Acute high-intensity interval training improves Tvent and peak power output in highly trained males*. Canadian Journal of Applied Physiology-Revue Canadienne De Physiologie Appliquee, 2002. **27**(4): p. 336-48.
464. Astorino, T.A., et al., *High-Intensity Interval Training Increases Cardiac Output and VO₂max*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2016.
465. Menz, V., et al., *Effect of 3-week high-intensity interval training on VO₂max, total haemoglobin mass, plasma and blood volume in well-trained athletes*. European Journal of Applied Physiology, 2015. **115**(11): p. 2349-56.
466. Stepto, N.K., et al., *Metabolic demands of intense aerobic interval training in competitive cyclists*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2001. **33**(2): p. 303-10.
467. Shepley, B., et al., *Physiological effects of tapering in highly trained athletes*. Journal of Applied Physiology, 1992. **72**(2): p. 706-11.
468. Edge, J., et al., *Effects of high- and moderate-intensity training on metabolism and repeated sprints*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2005. **37**(11): p. 1975-82.
469. Granata, C., N.A. Jamnick, and D.J. Bishop, *Training-Induced Changes in Mitochondrial Content and Respiratory Function in Human Skeletal Muscle*. Sports Med, 2018. **48**(8): p. 1809-1828.
470. Gillen, J.B., et al., *Twelve Weeks of Sprint Interval Training Improves Indices of Cardiometabolic Health Similar to Traditional Endurance Training despite a Five-Fold Lower Exercise Volume and Time Commitment*. PLoS One, 2016. **11**(4): p. e0154075.
471. Burgomaster, K.A., et al., *Six sessions of sprint interval training increases muscle oxidative potential and cycle endurance capacity in humans*. Journal of Applied Physiology, 2005. **98**(6): p. 1985-90.
472. Bayati, M., et al., *A practical model of low-volume high-intensity interval training induces performance and metabolic adaptations that resemble 'all-out' sprint interval training*. Journal of sports science & medicine, 2011. **10**(3): p. 571-6.
473. Macpherson, R.E., et al., *Run sprint interval training improves aerobic performance but not maximal cardiac output*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2011. **43**(1): p. 115-22.
474. Burgomaster, K.A., G.J. Heigenhauser, and M.J. Gibala, *Effect of short-term sprint interval training on human skeletal muscle carbohydrate metabolism during exercise and time-trial performance*. Journal of Applied Physiology, 2006. **100**(6): p. 2041-7.
475. MacDougall, J.D., et al., *Muscle performance and enzymatic adaptations to sprint interval training*. J Appl Physiol (1985), 1998. **84**(6): p. 2138-42.
476. Esfarjani, F. and P.B. Laursen, *Manipulating high-intensity interval training: effects on VO₂max, the lactate threshold and 3000 m running performance in moderately trained males*. Journal of science and medicine in sport, 2007. **10**(1): p. 27-35.
477. Gibala, M.J., et al., *Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance*. The Journal of Physiology, 2006. **575**(Pt 3): p. 901-11.
478. Paquette, M., et al., *Effects of submaximal and supramaximal interval training on determinants of endurance performance in endurance athletes*. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, 2016.

479. Creer, A.R., et al., *Neural, metabolic, and performance adaptations to four weeks of high intensity sprint-interval training in trained cyclists*. International Journal of Sports Medicine, 2004. **25**(2): p. 92-8.
480. Iaia, F.M., et al., *Reduced volume but increased training intensity elevates muscle Na⁺-K⁺ pump alpha1-subunit and NHE1 expression as well as short-term work capacity in humans*. American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology, 2008. **294**(3): p. R966-74.
481. Hebisz, P., et al., *Concomitant application of sprint and high-intensity interval training on maximal oxygen uptake and work output in well-trained cyclists*. European Journal of Applied Physiology, 2016. **116**(8): p. 1495-502.
482. Koral, J., et al., *Six Sessions of Sprint Interval Training Improves Running Performance in Trained Athletes*. Journal of Strength and Conditioning Research, 2018. **32**(3): p. 617-623.
483. Fontana, P., et al., *Cardiac output but not stroke volume is similar in a Wingate and VO₂peak test in young men*. European Journal of Applied Physiology, 2011. **111**(1): p. 155-8.
484. Trilk, J.L., et al., *Effect of sprint interval training on circulatory function during exercise in sedentary, overweight/obese women*. European Journal of Applied Physiology, 2011. **111**(8): p. 1591-7.
485. Paquette, M., F. Bieuzen, and F. Billaut, *Sustained Muscle Deoxygenation vs. Sustained High VO₂ During High-Intensity Interval Training in Sprint Canoe-Kayak*. Frontiers in Sports and Active Living, 2019. **1**(6): p. 1-6.
486. MacInnis, M.J. and M.J. Gibala, *Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity*. The Journal of Physiology, 2016.
487. Scribbans, T.D., et al., *Fibre-specific responses to endurance and low volume high intensity interval training: striking similarities in acute and chronic adaptation*. PLoS One, 2014. **9**(6): p. e98119.
488. Esbjörnsson Liljedahl, M., et al., *Different responses of skeletal muscle following sprint training in men and women*. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, 1996. **74**(4): p. 375-83.
489. Stocker, F., et al., *End-exercise DeltaHHb/DeltaVO₂ and post-exercise local oxygen availability in relation to exercise intensity*. Clinical Physiology and Functional Imaging, 2015.
490. Buchheit, M., et al., *Performance and physiological responses during a sprint interval training session: relationships with muscle oxygenation and pulmonary oxygen uptake kinetics*. European Journal of Applied Physiology, 2012. **112**(2): p. 767-79.
491. Coffey, V.G. and J.A. Hawley, *The molecular bases of training adaptation*. Sports Medicine, 2007. **37**(9): p. 737-63.
492. Cocks, M., et al., *Sprint interval and endurance training are equally effective in increasing muscle microvascular density and eNOS content in sedentary males*. The Journal of Physiology, 2013. **591**(3): p. 641-56.
493. Hoppeler, H., S. Klossner, and M. Vogt, *Training in hypoxia and its effects on skeletal muscle tissue*. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, 2008. **18 Suppl 1**: p. 38-49.
494. Psilander, N., et al., *Mitochondrial gene expression in elite cyclists: effects of high-intensity interval exercise*. European Journal of Applied Physiology, 2010. **110**(3): p. 597-606.
495. Egan, B., et al., *Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle*. The Journal of Physiology, 2010. **588**(Pt 10): p. 1779-90.
496. Taylor, C.W., S.A. Ingham, and R.A. Ferguson, *Acute and chronic effect of sprint interval training combined with postexercise blood-flow restriction in trained individuals*. Experimental Physiology, 2016. **101**(1): p. 143-54.
497. Gibala, M.J., et al., *Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1alpha in human skeletal muscle*. Journal of Applied Physiology, 2009. **106**(3): p. 929-34.
498. Chen, Z.P., et al., *AMPK signaling in contracting human skeletal muscle: acetyl-CoA carboxylase and NO synthase phosphorylation*. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2000. **279**(5): p. E1202-6.

499. Parra, J., et al., *The distribution of rest periods affects performance and adaptations of energy metabolism induced by high-intensity training in human muscle*. *Acta Physiologica Scandinavica*, 2000. **169**(2): p. 157-65.
500. Granata, C., et al., *Training intensity modulates changes in PGC-1 α and p53 protein content and mitochondrial respiration, but not markers of mitochondrial content in human skeletal muscle*. *Faseb Journal*, 2016. **30**(2): p. 959-70.
501. Rakobowchuk, M., et al., *Sprint interval and traditional endurance training induce similar improvements in peripheral arterial stiffness and flow-mediated dilation in healthy humans*. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 2008. **295**(1): p. R236-42.
502. Taylor, C.W., et al., *Exercise duration-matched interval and continuous sprint cycling induce similar increases in AMPK phosphorylation, PGC-1 α and VEGF mRNA expression in trained individuals*. *European Journal of Applied Physiology*, 2016. **116**(8): p. 1445-54.
503. Lindholm, M.E., et al., *Negative regulation of HIF in skeletal muscle of elite endurance athletes: a tentative mechanism promoting oxidative metabolism*. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 2014. **307**(3): p. R248-55.
504. Jensen, L., et al., *Effect of acute exercise and exercise training on VEGF splice variants in human skeletal muscle*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004. **287**(2): p. R397-402.
505. Daussin, F.N., et al., *Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions: relationship to aerobic performance improvements in sedentary subjects*. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 2008. **295**(1): p. R264-72.
506. Jones, A.M., et al., *Slow component of VO₂ kinetics: mechanistic bases and practical applications*. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2011. **43**(11): p. 2046-62.
507. Lindsay, A., et al., *The effect of 1 week of repeated ischaemic leg preconditioning on simulated Keirin cycling performance: a randomised trial*. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 2017. **3**(1): p. e000229.
508. Lindsay, A., et al., *Lack of a Dose Response from 7 Days of Ischemic Preconditioning in Moderately trained Cyclists*. *Sports Medicine International Open*, 2018. **2**(4): p. E91-e97.
509. Mitchell, E.A., et al., *The combined effect of sprint interval training and postexercise blood flow restriction on critical power, capillary growth, and mitochondrial proteins in trained cyclists*. *Journal of Applied Physiology*, 2019. **126**(1): p. 51-59.
510. Slysz, J.T. and J.F. Burr, *Impact of 8 weeks of repeated ischemic preconditioning on running performance*. *European Journal of Applied Physiology*, 2019. **119**(6): p. 1431-1437.
511. De Blasi, R.A., et al., *Noninvasive measurement of forearm blood flow and oxygen consumption by near-infrared spectroscopy*. *Journal of Applied Physiology*, 1994. **76**(3): p. 1388-93.
512. McCully, K.K. and T. Hamaoka, *Near-infrared spectroscopy: what can it tell us about oxygen saturation in skeletal muscle?* *Exercise and sport sciences reviews*, 2000. **28**(3): p. 123-127.
513. van Beekvelt, M.C.P., et al., *Performance of near-infrared spectroscopy in measuring local O₂ consumption and blood flow in skeletal muscle*. *Journal of Applied Physiology*, 2001. **90**(2): p. 511-519.
514. Ferrari, M., L. Mottola, and V. Quaresima, *Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy*. *Canadian Journal of Applied Physiology-Revue Canadienne De Physiologie Appliquee*, 2004. **29**(4): p. 463-487.
515. Liang, Y., et al., *Long-term, regular remote ischemic preconditioning improves endothelial function in patients with coronary heart disease*. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 2015. **48**(6): p. 568-576.
516. Czibik, G., et al., *Human adaptation to ischemia by preconditioning or unstable angina: involvement of nuclear factor kappa B, but not hypoxia-inducible factor 1 alpha in the heart*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008. **34**(5): p. 976-984.

517. Richard, R., et al., *Non-invasive cardiac output evaluation during a maximal progressive exercise test, using a new impedance cardiograph device*. European Journal of Applied Physiology, 2001. **85**(3-4): p. 202-7.
518. Charloux, A., et al., *A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the "direct" Fick method*. European Journal of Applied Physiology, 2000. **82**(4): p. 313-20.
519. Rieger, M.G., et al., *One session of remote ischemic preconditioning does not improve vascular function in acute normobaric and chronic hypobaric hypoxia*. Experimental Physiology, 2017.