



**HAL**  
open science

# Into thin air - Entraînement en altitude et conditionnement hypoxique: du sportif au malade

Sébastien Baillieux, J V Brugniaux

## ► To cite this version:

Sébastien Baillieux, J V Brugniaux. Into thin air - Entraînement en altitude et conditionnement hypoxique: du sportif au malade. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2021, 38, pp.404-417. 10.1016/j.rmr.2021.02.066 . hal-03680400

**HAL Id: hal-03680400**

**<https://hal.science/hal-03680400v1>**

Submitted on 22 Jul 2024

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**rnr190186**

**Fascicule rouge**

Mini-série Hypoxie d'altitude coordonnée par A. Chambellan

***Into thin air* - Entraînement en altitude et conditionnement hypoxique : du sportif au malade**

**Into thin air - Altitude training and hypoxic conditioning: from athlete to patient**

S. Baillieul<sup>1</sup>, J. Brugniaux<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Grenoble Alpes, Inserm U1300, CHU Grenoble Alpes, HP2, 38000 Grenoble, France

**Titre court :**

Entraînement et conditionnement hypoxique

**Auteur-correspondant :**

Baillieul Sébastien

Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

Service Hospitalier Universitaire Pneumologie Physiologie - Laboratoire du Sommeil

CS10217

38043 Grenoble CEDEX 9

sbaillieul@chu-grenoble.fr

Tel.: 06.23.57.43.55

Reçu le : 12.07.19

Accepté le : 15.10.20

**Déclaration de Liens d'intérêts :**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

## Résumé

**Introduction :** L'exposition hypoxique est à considérer comme un continuum, dont les effets dépendent de la dose et de la sensibilité individuelle à l'hypoxie. Le conditionnement hypoxique (CH) représente une stratégie innovante et prometteuse, allant de l'amélioration des performances humaines à des applications thérapeutiques.

**État des connaissances :** A visée d'amélioration des performances sportives, l'efficacité de l'exposition hypoxique qu'elle soit naturelle ou simulée est difficile à démontrer du fait de la grande variabilité des protocoles utilisés. Dans le domaine thérapeutique, les bénéfices du CH sont décrits dans de nombreuses conditions pathologiques telles que l'obésité ou les pathologies cardiovasculaires. Si le CH bénéficie d'un rationnel préclinique étayé, son application à l'homme reste limitée.

**Perspectives :** Les progrès dans le domaine de l'entraînement et de l'acclimatation passeront par une plus grande personnalisation et une périodisation précise de l'exposition hypoxique. Pour les patients, l'harmonisation des protocoles de CH, l'identification de biomarqueurs et le développement et la validation ultérieurs de dispositifs permettant un juste contrôle des niveaux d'hypoxie sont autant d'étapes nécessaires au développement du CH.

**Conclusions :** De l'athlète au patient, le CH représente un champ de recherche innovant et prometteur, allant de l'amélioration des performances humaines à la prévention et au traitement de certaines pathologies.

**Mots clés :** Hypoxie, Entraînement, Altitude, Mise en condition physique de l'homme, Facteurs de protection.

## **Into thin air - Altitude training and hypoxic conditioning: from athlete to patient**

### **Abstract**

**Introduction:** Hypoxic exposure should be considered as a continuum, the effects of which depend on the dose and individual response to hypoxia. Hypoxic conditioning (HC) represents an innovative and promising strategy, ranging from improved human performance to therapeutic applications.

**State of the art:** With the aim of improving sports performance, the effectiveness of hypoxic exposure, whether natural or simulated, is difficult to demonstrate because of the large variability of the protocols used. In therapeutics, the benefits of HC are described in many pathological conditions such as obesity or cardiovascular pathologies. If the HC benefits from a strong preclinical rationale, its application to humans remains limited.

**Perspectives:** Advances in training and acclimation will require greater personalization and precise periodization of hypoxic exposures. For patients, the harmonization of HC protocols, the identification of biomarkers and the development and subsequent validation of devices allowing a precise control of the hypoxic stimulus are necessary steps for the development of HC.

**Conclusions:** From the athlete to the patient, HC represents an innovative and promising field of research, ranging from the improvement of human performance to the prevention and treatment of certain pathologies.

**Keywords:** Hypoxia, Training; Altitude, Physical conditioning, human, Protective factors.

## Introduction

L'hypoxie est une composante physiopathologique centrale de nombreuses pathologies respiratoires ou expositions environnementales. L'exposition hypoxique peut être continue (insuffisance respiratoire chronique, séjour prolongé ou résidence en haute altitude), entraînant des conséquences le plus souvent systémiques et délétères, ou intermittente. Le terme d'hypoxie intermittente (HI) s'applique à un large spectre de situations qui s'étend des expéditions en haute montagne (exposition à l'altitude puis retour en plaine) à certaines pathologies, en particulier les syndromes d'apnées du sommeil (SAOS) (1-3). Il ne faut toutefois pas restreindre l'hypoxie à ses conséquences délétères et de nombreux travaux soutiennent l'utilisation de l'hypoxie comme un moyen d'améliorer les performances des athlètes, d'accélérer l'acclimatation des alpinistes avant un séjour en altitude ou comme un moyen innovant de prévention ou thérapeutique dans un nombre croissant de pathologies (2-4). L'exposition hypoxique est ainsi à considérer comme un continuum, dont les effets bénéfiques et/ou pathologiques dépendent de la dose (2, 5, 6) et de la sensibilité individuelle à l'hypoxie, susceptible de varier tout au long de l'existence d'un individu (7).

D'un point de vue physiologique, l'hypoxie est définie par une pression partielle inspirée en dioxygène ( $PiO_2$ ) inférieure à 150 mmHg (8). L'hypoxie peut ainsi être la résultante en proportion variable d'une réduction de pression barométrique (PB) et/ou de fraction inspirée en dioxygène ( $FiO_2$ ). Il en résulte au niveau tissulaire un apport insuffisant en dioxygène ( $O_2$ ) par rapport aux besoins homéostatiques. En conditions environnementales (altitude) ou expérimentales (chambre à hypoxie), deux types d'expositions peuvent ainsi être utilisées pour investiguer les conséquences physiopathologiques ou d'amélioration des performances d'une exposition hypoxique : l'hypoxie hypobare (*Hypobaric Hypoxia*;  $FiO_2 = 20.9\%$  ;  $PB < 760$  mmHg) ou l'hypoxie normobare (*Normobaric Hypoxia*;  $FiO_2 < 20.9\%$  ;  $PB = 760$  mmHg) (8, 9). Si certaines publications ont récemment ravivé les débats quant aux

éventuelles différences en termes de réponses physiologiques entre ces deux types d'exposition hypoxique, l'essentiel des réponses à ces deux modalités d'exposition sont considérées comme similaires pour une même réduction de  $PiO_2$  et *a fortiori* d'oxygénation artérielle, qu'elle soit induite par une réduction de la PB ou de la  $FiO_2$ .

Ainsi, au sein de ce continuum hypoxique, différents types d'HI ont été décrits, en fonction de la durée des cycles d'hypoxie-réoxygénation (3). L'HI peut se caractériser par de courts épisodes successifs d'hypoxie d'intensité variable. C'est le type d'HI induit par des situations pathologiques chroniques (SAOS) ou exceptionnelles (parachutisme). L'HI peut être associée à des périodes prolongées de normoxie, entrecoupées de périodes d'hypoxie (i.e. alpinisme et trekking en altitude, situation professionnelles telles que les vols commerciaux). L'HI peut encore affecter les travailleurs effectuant de longues périodes de travail en altitude, entrecoupées de phase de repos au niveau de la mer (i.e. régions Andines, observatoires astronomiques de montagne...).

Les mêmes récepteurs et voies de signalisation sont engagés dans la réponse au stimulus hypoxique, qu'il soit induit par un séjour en altitude ou par une pathologie (10, 11). La dose, combinaison d'intensité, de durée et du nombre de répétitions d'exposition au stimulus hypoxique déterminera les effets pour un individu donné, rendant la réponse au stimulus hypoxique extrêmement variable, nous rappelant Paracelse, dans son ouvrage *Sieben defensiones*, qui écrit en 1537 : « *Tout est poison et rien n'est sans poison ; la dose seule fait que quelque chose n'est pas un poison* ».

De ce fait, l'HI pourrait être envisagée comme une thérapeutique non-pharmacologique innovante et au fort potentiel (2, 4, 12). Son application en santé est décrite sous le terme de conditionnement hypoxique (CH). Le conditionnement est défini comme la procédure par laquelle un stimulus est appliqué à l'organisme à proximité, mais en-dessous de la dose à laquelle ce stimulus devient délétère. Ce n'est pas tant le timing du stimulus qui définit le

conditionnement, mais le fait qu'après son application, la réponse à un réel stress est modifiée. (2). De nombreux stimuli (ischémie, hypoxie, hypothermie, agents pharmacologiques) sont susceptibles d'induire un conditionnement. Dans les suites du conditionnement, les tissus et organes développent une résistance ou une tolérance endogène au même stimulus mais appliqué cette fois à des doses délétères, permettant de prévenir ou de réduire les dommages qu'il serait susceptible d'induire. Ainsi, au cours de ces dernières décennies, les mécanismes endogènes de protection et de réparation dans l'objectif d'appliquer les stratégies de CH dans une perspective thérapeutique ont été investigués (pour revue, (12)).

Dans cette revue, les bases mécanistiques sous-tendant les effets de l'HI seront présentées. Les applications de l'exposition hypoxique intermittente à des fins d'amélioration des performances ou d'acclimatation à l'altitude chez l'athlète seront détaillées avant d'en présenter les applications potentielles en clinique, à des fins préventives et thérapeutiques.

### **Bases physiologiques du conditionnement hypoxique**

Qu'elle soit chronique ou intermittente, l'exposition à l'hypoxie s'accompagne de changements significatifs de l'expression génique. Un médiateur clé de cette réponse génomique est le facteur de transcription HIF-1 (*Hypoxia-inducible factor 1*), qui joue un rôle clé dans l'homéostasie de l'oxygénation cellulaire (13). Les travaux majeurs sur HIF-1 ont d'ailleurs fait l'objet de l'attribution du prix Nobel de Physiologie ou Médecine (14), confirmant ainsi l'importance de ce médiateur dans la réponse à l'hypoxie. HIF-1 est une protéine composée de 2 sous-unités, l'une cytosolique, HIF-1 $\alpha$ , sensible au dioxygène et l'autre nucléaire, HIF-1 $\beta$ . Ces deux unités peuvent s'associer pour former un dimère au niveau nucléaire, constituant ainsi le facteur de transcription fonctionnel HIF-1. En condition

normoxique, l'hydroxylation enzymatique par les prolyl-hydroxylases (PHDs) de la sous-unité HIF-1 $\alpha$  conduit à son ubiquitination et à sa dégradation par le protéasome. En condition hypoxique, l'hydroxylation et la dégradation de HIF-1 $\alpha$  est réduite en raison du manque de substrat (dioxygène) disponible, autorisant la translocation de HIF-1 $\alpha$  au niveau nucléaire et son association sous forme de dimère avec HIF-1 $\beta$ . HIF-1 permet dans ces conditions l'activation de la transcription de nombreux gènes destinés au maintien de l'homéostasie cellulaire et tissulaire en condition de biodisponibilité réduite en dioxygène. De retour à des conditions normoxiques, les niveaux cytosoliques de HIF-1 $\alpha$  décroissent rapidement, et les effets de HIF-1 également (13).

Les cibles de HIF-1 sont nombreuses, et comprennent de nombreux facteurs de croissance (10). Le rôle essentiel de HIF-1 dans la réponse transcriptionnelle de l'érythropoïétine (EPO) à l'hypoxie a été décrit en 1993 (15). La stimulation de l'érythropoïèse ainsi induite favorise l'augmentation de la masse d'hémoglobine, longtemps vue comme un moyen d'augmenter la performance aérobie des athlètes. Les effets de l'EPO ne se limitent pas uniquement à l'érythropoïèse. La découverte de récepteurs à l'EPO sur différents tissus explique son implication dans les mécanismes de cardioprotection et de neuroprotection en conditions de baisse de la disponibilité en dioxygène et en font un acteur majeur des effets protecteurs et thérapeutiques de l'hypoxie intermittente (effets sur la ventilation (16), sur l'angiogenèse (17), le diabète (18), la fibrose rénale (19), la vision, en particulier dans le contexte d'affections vasculaires rétiniennes (20) ; pour revue, voir également (21-24)). HIF-1 est également un acteur majeur de la néoangiogenèse en condition hypoxique à travers la sécrétion de *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) (25). HIF-1 n'est toutefois pas seul dans la réponse adaptative à l'exposition hypoxique, qui repose sur un fragile équilibre entre l'inhibition des mécanismes délétères et une augmentation des mécanismes de survie et de réparation (2, 26). Les mécanismes d'adaptation spécifiques d'organes seront détaillés dans

les paragraphes correspondants. Les applications de ces usages vont de stratégies d'entraînement à des applications thérapeutiques émergentes.

### **Points forts**

L'exposition hypoxique, qu'elle soit chronique ou intermittente, entraîne des modifications de l'expression génique. Ces modifications sont en particulier médiées par le facteur de transcription HIF-1, dont l'expression augmente en conditions hypoxiques. Les cibles transcriptionnelles de HIF-1 sont nombreuses, et impliquent des protéines et facteurs de croissance impliqués dans le maintien de l'homéostasie cellulaire.

### **Applications de l'exposition à l'hypoxie intermittente : de l'entraînement au conditionnement :**

#### **Entraînement :**

L'entraînement en hypoxie est désormais une technique de préparation largement utilisée par les athlètes de nombreuses disciplines, comme l'athlétisme, la natation ou encore les sports d'équipe (27, 28). Au-delà des preuves scientifiquement établies en faveur d'adaptations physiologiques bénéfiques à la performance sportive induites par l'exposition à l'altitude réelle ou simulée, de fortes convictions existent dans le domaine sportif concernant les bénéfices d'une telle méthode d'entraînement. Les avantages et effets spécifiques de l'exposition hypoxique hypobare comparativement à l'hypoxie normobare vont au-delà du spectre de cette mise au-point, restant à ce jour source de débats (9, 29-31).

*Bénéfices physiologiques : bases et méthodes*

L'exposition à l'hypoxie entraîne de nombreuses réponses physiologiques dont plusieurs sont susceptibles d'être bénéfiques à la performance sportive. Il est en particulier attendu qu'un entraînement incluant une exposition hypoxique puisse induire des gains accrus en termes de consommation maximale de dioxygène à l'exercice ( $\dot{V}O_2\text{max}$ ), déterminant physiologique essentiel de la performance. Une amélioration des capacités d'endurance à l'exercice obtenues au niveau de la mer est également recherchée (32).

Ainsi, la stimulation de la production d'EPO induit, lorsque la biodisponibilité en fer est suffisante, une augmentation de l'érythropoïèse et de la masse totale d'hémoglobine (33, 34). Il se pose toutefois la question de la possibilité d'améliorer ce paramètre chez des athlètes présentant déjà un niveau initial élevé d'hémoglobine (35). L'hypothèse est que ces adaptations hématologiques entraînent une augmentation de la capacité de transport de dioxygène et ainsi de l'apport en dioxygène musculaire, ce qui peut, *in fine*, contribuer à une amélioration de la  $\dot{V}O_2\text{max}$  et plus globalement de la performance physique. Les adaptations structurelles, morphologiques et du métabolisme énergétique musculaire ainsi que l'amélioration de la capillarisation musculaire sont autant d'effets de l'hypoxie susceptibles d'induire une amélioration des capacités à l'exercice (pour revue, voir (3)).

Au-delà des pratiques déjà anciennes des stages d'entraînement en altitude (hypoxie hypobare), de nombreux athlètes utilisent de nos jours des systèmes d'hypoxie normobare permettant d'obtenir une réduction de la pression inspirée en oxygène par une diminution de la  $FiO_2$  ( $PiO_2 = PB - PH_2O \times FiO_2$ ). Pour réaliser une exposition hypoxique normobare dans le domaine sportif, il est possible de faire appel à des mélangeurs de gaz permettant d'inhaler via un masque naso-buccal un mélange gazeux hypoxique que ce soit au repos ou à l'exercice, à des tentes dans lesquelles les athlètes peuvent dormir voir s'entraîner (par exemple sur home-trainer) et contenant un air hypoxique, ou à de véritables salles (gymnases, chambres et même

appartement) permettant de s'entraîner ou de dormir en hypoxie. Dans le cadre de ces différents modes d'exposition à l'hypoxie, la diminution de  $FiO_2$  (hypoxie normobare) est obtenue soit par dilution de l'air inspirée avec de l'azote, soit par utilisation de filtres à oxygène.

Les premières investigations sur les adaptations et réponses de l'être humain à une exposition à l'altitude ont été conduites au début du vingtième siècle (36, 37). Faisant suite aux travaux séminaux de Griffith Pugh sur l'adaptation à l'altitude (38), c'est à partir des Jeux Olympiques d'été de 1968 ayant pris place à Mexico (situé à une altitude de 2250 mètres au-dessus du niveau de la mer) que l'étude des effets de l'altitude sur les performances humaines s'est développée et organisée. En effet, les performances réduites dans les disciplines à dominante aérobie y furent évidentes, alors que les athlètes prenant part à des disciplines à dominante anaérobie présentèrent des performances maintenues, et certains purent y battre leurs records. Il faut cependant noter que la diminution de la densité de l'air en altitude a grandement contribué aux performances observées dans ces disciplines (*i.e.* sprints, sauts, lancers) (39). C'est ce constat qui a ouvert la voie à la recherche dans le domaine des méthodes de préparation et d'entraînement en altitude, qu'elle soit réelle ou simulée, dans l'objectif de maintenir ou d'améliorer les performances des athlètes.

#### *Quand l'entraînement prend de la hauteur*

Historiquement, la méthode d'exposition chronique à l'altitude ('Living High - Training High' méthode, LHTH) est la première à avoir été utilisée par les athlètes et à donner lieu au développement d'un certain nombre de centres d'entraînement en altitude, tels que ceux de FontRomeu (France), Sierra Nevada (Espagne) ou encore Albuquerque (USA). Au-delà des adaptations bénéfiques à la performance sportive (augmentation de la masse d'hémoglobine et

des capacités de transport en dioxygène), la méthode LHTH peut s'accompagner, du fait des contraintes physiologiques induites, de difficultés à ajuster les charges d'entraînement pouvant être préjudiciables pour l'athlète. En effet, du fait de la réduction de la  $\dot{V}O_{2max}$  induite par l'exposition à l'hypoxie (la  $\dot{V}O_{2max}$  diminue de manière presque linéaire pour les athlètes ( $\dot{V}O_{2max} > 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) dès la montée au-dessus du niveau de la mer (40, 41)), l'intensité absolue de l'entraînement (par exemple la vitesse de course à pied) doit être diminuée de façon à maintenir une intensité relative d'entraînement (% de la  $\dot{V}O_{2max}$  en condition hypoxique) comparable à celle de l'entraînement en plaine. Une telle réduction de la puissance absolue d'entraînement (et donc de la sollicitation physiologique par exemple en termes de puissance ou de production énergétique musculaire) peut induire un risque de désentraînement. Ceci est un des principaux aspects négatifs rattachés aux classiques stages d'entraînement en altitude qui du fait de la réduction de la charge d'entraînement (nécessaire du fait de la diminution de la  $\dot{V}O_{2max}$  en altitude) ou du risque de surentraînement si cette charge n'est pas diminuée par rapport au niveau de la mer, pourraient ne pas induire les effets bénéfiques attendus sur la performance sportive lors du retour en plaine.

*S'entraîner en haut mais vivre en bas : la méthode Living High - Training Low (Figure 1)*

Cette limite des stages d'entraînement classiques en altitude a conduit à la fin des années 1990 au développement d'une utilisation alternative de l'exposition hypoxique dans le domaine de l'entraînement sportif avec la méthode dite « Living High - Training Low » (LHTL) (42). Cette méthode d'entraînement consiste à dormir en conditions d'altitude réelle ou simulée et à réaliser les séances d'entraînement en conditions normoxiques (en plaine ou faible altitude). Cette méthode repose sur l'idée de profiter des effets positifs de l'exposition à l'hypoxie

(pendant le sommeil et le repos) tout en minimisant ses effets délétères sur l'entraînement sportif évoqués précédemment (puisque'il est réalisé dans cette méthode en normoxie). Cette méthode a ainsi bénéficié d'un intérêt important dans la communauté sportive à travers le monde. Cette exposition hypoxique intermittente (alternance entre phase d'exposition hypoxique pendant le sommeil et phase d'entraînement en normoxie) a d'abord été réalisée par transport des athlètes en fin de journée en altitude (via un téléphérique en direction d'un hébergement d'altitude par exemple) avec un retour en plaine ou fond de vallée le lendemain matin afin de réaliser leur entraînement. Ce mode d'entraînement permet de maximiser la période d'exposition hypoxique, mais présente de nombreuses contraintes logistiques. Ainsi, l'utilisation d'installations hypoxiques normobares (de type tente hypoxique ou chambre hypoxique) s'est développée à travers le monde (e. g. les chambres hypoxiques du centre d'entraînement de Prémanon, dans le Jura français). Ces installations permettent ainsi aux athlètes de dormir en condition d'altitude simulée et de s'entraîner en condition de basse altitude. Outre les problèmes de transport, ce type d'installations hypoxiques permet d'ajuster avec précision le niveau d'hypoxie au cours de la nuit. Un nombre significatif d'études scientifiques ont depuis 20 ans évalué l'effet de la méthode LHTL appliquée pendant plusieurs semaines sur les performances sportives d'athlètes. Plusieurs études du groupe du Dr Levine mais également d'autres équipes y compris françaises ont rapporté qu'un entraînement de type LHTL permettrait en comparaison à un entraînement standard en normoxie, une amélioration de la  $\dot{V}O_2\text{max}$  et des performances d'endurance sous-maximale (42-44). Ces travaux présentent toutefois des biais méthodologiques, la plupart de ces études étant conduites sur de petits effectifs, sans procédure d'aveugle. Ces résultats sont de plus contestés par des travaux plus récents qui rapportent des résultats négatifs quant à un bénéfice spécifique de ce type d'entraînement LHTL comparativement à des groupes vivant et s'entraînant en plaine ou à basse altitude (45, 46). L'exposition hypoxique nocturne, par

l'impact négatif sur la qualité de sommeil (47), une désaturation accentuée pendant la nuit (44), l'altération des défenses immunitaires et l'augmentation relative du risque d'infection (48), est susceptible d'interagir négativement avec les potentiels effets bénéfiques d'un programme d'entraînement incluant une composante hypoxique. Cependant, ce type d'entraînement en hypoxie semble bien toléré par les athlètes tant que celui-ci se déroule à des altitudes inférieures ou égales à 3000m (44). Malgré des débats encore vifs dans la communauté scientifique quant aux gains réellement significatifs sur la performance sportive apportés par la méthode d'entraînement LHTL, plusieurs études récentes démontrent des améliorations physiologiques et de performances sportives de ce type de programme d'entraînement amenant de nombreux athlètes et entraîneurs à utiliser cette méthode. Ainsi, une méta-analyse de Bonetti et al. (37) met en évidence une amélioration des performances maximales d'endurance de 4% chez des athlètes d'endurance « Elite » ou « sub-Elite » avec la méthode LHTL faisant appel à l'altitude réelle par rapport aux autres méthodes d'entraînement hypoxique (en particulier LHTH).

D'un point de vue pratique, il est conseillé de maximiser le temps quotidien passé en condition hypoxique (phases de sommeil + phases de repos en hypoxie > 12-16 h/jour) de façon à optimiser les effets de la méthode LHTL, ce qui n'est pas forcément sans imposer des contraintes de confinement dans les chambres hypoxiques potentiellement problématiques. L'altitude réelle ou simulée conseillée pour la phase de « Living High » est généralement de 2000-2500 m voire 3000m, en ajustant la charge hypoxique quotidienne et avec une montée progressive, alors que la durée du programme d'entraînement devrait être au minimum de 2 à 4 semaines (49, 50). Des études récentes ont également ravivé le débat relatif à la similitude longtemps assumée de l'hypoxie hypobare (altitude réelle) et de l'hypoxie normobare (altitude simulée) quant aux adaptations induites, en particulier en termes d'entraînement sportif. Certains résultats suggèrent en effet qu'un entraînement faisant appel à l'exposition

hypoxique en altitude réelle (méthode LHTL où l'athlète dort en altitude réelle par exemple) pourrait être plus efficace qu'une méthode similaire faisant appel à une altitude simulée équivalente (reproduction d'une  $PiO_2$  équivalente en chambre hypoxique par exemple) (9, 29, 51) mais d'autres études (52, 53) ainsi qu'une méta-analyse récente (50) suggèrent qu'il n'y a pas de différence sachant qu'il est important de comparer les effets pour des niveaux équivalents de  $PaO_2$ . De façon plus générale, il semble exister une hétérogénéité importante quant à la tolérance et aux bénéfices induits par l'entraînement en hypoxie dans la population des athlètes, ce qui pose la question essentielle et non encore résolue de la détection des potentiels bons et mauvais répondeurs à de telles méthodes d'entraînement hypoxique (3).

#### *Vers le développement d'autres méthodes au service de la performance...et de l'athlète*

D'autres méthodes d'entraînement faisant appel à l'hypoxie se sont également développées ces dernières années au-delà des seules méthodes LHTH et LHTL. Il est par exemple proposé pour des athlètes résidant en basse altitude de réaliser tout ou partie des séances d'entraînement en condition hypoxique (méthode dite « Living Low - Training High », LLTH), en inhalant un mélange gazeux hypoxique (hypoxie normobare via un masque naso-buccal) ou en réalisant la séance d'entraînement dans une salle hypoxique, alors que les autres séances continuent d'être réalisées en normoxie.

L'association des différentes techniques d'entraînement en hypoxie peut donner lieu à une véritable planification de l'entraînement, annualisée, avec selon les périodes d'entraînement, l'appel à l'une ou l'autre des techniques ou leur combinaison (stages en altitude de type LHTH, phases de « Living High - Training Low and High », phases de « Living Low - Training High and Low », etc. (28)). Par ailleurs, alors que l'entraînement en hypoxie a longtemps été l'apanage des athlètes et entraîneurs de sports d'endurance, des études récentes

ont proposé que la réalisation de séances d'entraînement consistant en des sprints répétés en condition hypoxique (séances réalisées en inhalant un mélange gazeux hypoxique ou dans une salle hypoxique) puisse induire des bénéfices accrus en termes de performances sportives caractéristiques des sports collectifs en particulier, telles la capacité à répéter des sprints à intensité maximale (54), bien que là encore des débats persistent dans la communauté scientifique quant au gain réel apporté par de telles méthodes d'entraînement (55).

Au total, l'utilisation de l'hypoxie fait partie des techniques d'entraînement modernes et représente un domaine en plein développement. Son efficacité fait encore l'objet de recherches spécifiques et de débats dans la communauté scientifique. Du fait de grandes variabilités dans les protocoles d'exposition employés, ainsi qu'à l'échelon interindividuel vis-à-vis de la réponse au stimulus hypoxique, la démonstration de l'impact de telles méthodes sur la performance de l'athlète de haut-niveau reste un exercice difficile du point de vue de la recherche scientifique. L'expérience des athlètes, de leurs entraîneurs et de leur encadrement médical continue de fournir des éléments de connaissances et des innovations quant à l'utilisation du stimulus hypoxique dans l'entraînement moderne non plus seulement dans le domaine des sports d'endurance mais également dans le domaine des sports d'équipe par exemple (50). La périodisation appropriée des différentes méthodes d'entraînement en hypoxie selon la période de l'année sportive et des échéances, ainsi qu'en fonction du profil de l'athlète reste une des questions délicates tant du point de vue sportif que scientifique.

Les méthodes d'exposition hypoxique ne sont toutefois pas réservées au domaine sportif. Du fait des bénéfices physiologiques qu'elles sont susceptibles d'induire, leur transposition au domaine de la santé et de la prévention ou du traitement dans le cadre de nombreuses pathologies est en plein développement.

[Insérer Figure 1 ici]

**Points forts**

L'exposition hypoxique intermittente est utilisée dans le domaine sportif dans une perspective d'amélioration des performances ou d'acclimatation à l'altitude chez l'athlète. De nombreuses stratégies d'exposition existent, en fonction du lieu d'entraînement et de résidence (altitude/plaine). L'altitude peut être réelle (hypoxie hypobarique) ou simulée (hypoxie normobarique). La grande variété des protocoles d'entraînement, les grandes variations interindividuelles de sensibilité à l'hypoxie rendent difficiles la généralisation de ces programmes et la démonstration de leur efficacité. Une périodisation et une planification rigoureuse de ces expositions est donc recommandée, en fonction des objectifs sportifs.

### **Le conditionnement hypoxique pour le patient : à la recherche de la dose thérapeutique d'hypoxie :**

Au cours de ces dernières décennies, les applications des stratégies d'exposition hypoxique dans une perspective thérapeutique (*i.e.* le conditionnement hypoxique (CH)) ont connu un intérêt scientifique croissant (12). De nombreux travaux précliniques offrent un rationnel favorable au CH, mettant en évidence que certaines doses d'hypoxie peuvent induire une protection ou stimuler les processus de réparation endogènes, à l'échelon tissulaire ou organique (2).

Comme présenté dans l'introduction, le facteur de transcription HIF-1 joue un rôle central dans la réponse au stimulus hypoxique à l'échelle cellulaire (pour revue, voir (2, 4). Le rôle crucial d'HIF-1 et de ses gènes cibles est démontré par l'absence de cardio-protection induite par un protocole de conditionnement ischémique sur un modèle murin de délétion partielle d'HIF-1 (56). Le gène inductible de la NO-synthase qui permet la synthèse de monoxyde d'azote (NO), est une cible de HIF-1, et son expression accompagne celle de HIF-1 en réponse à une exposition aiguë à un stimulus hypoxique (57, 58). Le NO joue ainsi un rôle clé

dans les mécanismes de conditionnement hypoxique et de cytoprotection du fait de son effet vasodilatateur et sa capacité à moduler l'activité mitochondriale (59). De plus, le NO serait impliqué dans la survenue d'effets protecteurs différés en réponse au stimulus hypoxique (57, 60, 61). D'autres médiateurs, tels que les canaux ATP-potassium dépendant ( $K_{ATP}$ ) (60) et des protéines kinases (protéine kinase C (PKC), protéine kinase activée par le mitogène p38 (MAPK) et la kinase extracellulaire régulée par le signal (ERK1/2)) sont impliqués dans les mécanismes de protection induits par l'IH (62).

Alors que la plupart des études séminales se sont focalisées sur les effets d'un CH aigu (*i.e.* une seule session d'exposition hypoxique), procurant une protection limitée dans le temps, elles ont ouvert des perspectives sur l'induction d'un état de protection prolongé dans le temps, basé sur l'exposition récurrente au stimulus hypoxique, appelé dans la littérature conditionnement hypoxique intermittent (CHI, *Intermittent Hypoxic Conditioning*). Ces effets peuvent en partie être expliqués par le stress oxydatif induit. En effet, les espèces réactives de l'oxygène produites au cours des cycles de désaturation-réoxygénation sont de puissants inducteurs de HIF-1 en augmentant l'expression de la protéine HIF-1 $\alpha$  et en inhibant sa dégradation dépendante des PHDs (13). Une exposition prolongée au cours de séances répétées d'HI pourrait donc entraîner l'activation de gènes cytoprotecteurs, insuffisamment ou peu exprimés en cas d'exposition à court terme à l'HI. L'EPO semble également jouer un rôle clé dans ces états de protection prolongés, comme détaillé plus tôt dans cette revue.

Concernant le CHI, on distingue :

- Le pré-conditionnement hypoxique, qui correspond à l'exposition au stimulus hypoxique avant la survenue de l'événement pathologique, dans le but d'en prévenir la survenue ou d'en atténuer les effets.

- Le post-conditionnement hypoxique, qui correspond à l'exposition au stimulus hypoxique après la survenue de l'événement pathologique, dans le but de stimuler les processus de réparation et de récupération et de prévenir les récives.

L'application du CH chez le sujet sain pourrait donc avoir des effets bénéfiques sur l'amélioration de fonctions physiologiques reconnues comme facteurs de risque de pathologies aiguës et chroniques, et en particulier les facteurs de risque cardiovasculaires (2, 4, 63). Dans le cadre de la pathologie, de nombreuses applications du CHI sont évaluées, notamment dans le cadre de la prise en charge de l'obésité et des troubles métaboliques, des pathologies cardiovasculaires, neurologiques ainsi que les pathologies respiratoires (Figure 2).

#### *Obésité et troubles métaboliques*

Des études épidémiologiques suggèrent que vivre à une altitude modérée pourrait-être associé à une prévalence moindre de l'obésité (64-66). Ainsi, Voss et al. ont mis en évidence dans un échantillon représentatif de la population des États-Unis de plus de 400 000 sujets, et après correction pour les facteurs confondants tels que l'urbanisation, le climat et les facteurs démographiques, que les hommes et femmes résidant à une altitude < 500 mètres au-dessus du niveau de la mer présentaient respectivement un risque 5,1 [intervalle de confiance (IC) à 95% : 2,7-9,5] et 3,9 [IC à 95% 1,6-9,3] fois plus élevé d'obésité, comparativement à leurs homologues résidant au-delà de 3000 mètres d'altitude (66). Il est connu de longue date que l'hypoxie influence la balance énergétique (67), notamment par l'augmentation induite de la dépense énergétique (68), motivant l'évaluation d'interventions utilisant le CH à des fins thérapeutiques dans le domaine du surpoids et de l'obésité.

Les données précliniques indiquent un bénéfice potentiel du CHI sur les concentrations sanguines de glucose et de cholestérol, ainsi que l'activité enzymatique mitochondriale, la glycolyse et l'oxydation des acides gras (69, 70). Chez l'humain, le CHI a été proposé comme

moyen de potentialiser les effets bénéfiques de l'activité physique sur le poids et le statut métabolique. Dans une étude contrôlée, randomisée et conduite en simple aveugle, Haufe et al. (71) ont montré sur un groupe de 20 sujets normo-pondérés ou en surpoids qu'un entraînement en endurance en condition hypoxique (60 minutes de course sur tapis, 3 fois par semaine pendant 4 semaines,  $FiO_2=15\%$ , correspondant à une altitude simulée de 2700 mètres, et une  $PiO_2=105\text{mmHg}$ ) comparé à un entraînement conduit à la même intensité relative en normoxie ( $FiO_2=21\%$ ) produisait une réduction significative de la masse grasse, des concentrations des triglycérides circulants et des concentrations basales d'insuline. Un des potentiels mécanismes bénéfiques du CHI couplé à l'exercice sur la régulation pondérale est la suppression de la sensation de faim comme montré chez le sujet sain, probablement par le biais de modifications hormonales et en particulier la diminution significative des concentrations plasmatiques de ghréline (72).

De même, dans un groupe de 20 sujets obèses (indice de masse corporelle (IMC) moyen =  $33,7 \text{ Kg/m}^2$ ), une semaine à 2650 mètres d'altitude (hypoxie hypobare, représentant une  $FiO_2=15,6\%$ , et une  $PiO_2=105\text{mmHg}$ ) entraînait une perte de poids, une élévation du métabolisme de base et une diminution de la prise alimentaire qui persistaient jusqu'à 4 semaines après le retour en basse altitude (73). Ces effets étaient observés alors que les sujets n'avaient pas modifié leurs niveaux d'activité physique. Les effets combinés de l'activité physique et du CHI ont également été évalués, avec des résultats encourageants. Ainsi, Netzer et al. (74) ont conduit, de manière randomisée chez 20 sujets obèses (IMC moyen =  $33,1 \text{ Kg/m}^2$ ) un protocole de réentraînement sans intervention alimentaire de 8 semaines (3 sessions de 90 minutes par semaine, réalisées à 60 % de leur  $\dot{V}O_2\text{max}$  mesuré en plaine) réalisé soit en hypoxie ( $FiO_2 = 15\%$ ), soit en normoxie ( $FiO_2 = 21\%$ ). Seuls les sujets du groupe entraînement en hypoxie présentaient une perte de poids ( $1,14 \text{ vs. } 0,03 \text{ Kg}$ , respectivement), même si la significativité clinique de ce résultat reste discutable. Outre un

effet sur le poids, la combinaison d'un entraînement en endurance (3 sessions de 60 minutes par semaine pendant 4 semaines, sur tapis de course, à une intensité correspondant à 65% de la fréquence cardiaque mesurée à  $\dot{V}O_2\text{max}$ ) et d'une exposition hypoxique (n = 24,  $FiO_2 = 15\%$ ) chez des sujets en surpoids ou obèses et sédentaires, permettait une réduction significative de la masse grasse comparativement au groupe réalisant l'entraînement en normoxie (n = 21,  $FiO_2 = 21\%$ ) (75).

Il semblerait également que le CHI associé à l'exercice puisse agir sur les comorbidités de l'obésité, et en particulier la pression artérielle. Ainsi, 4 semaines d'entraînement en endurance et en force, combinées à un régime hypocalorique et à une exposition hypoxique (3 sessions de 120 minutes par semaine,  $FiO_2 = 16,4$  à  $14,5\%$ , représentant une altitude simulée comprise entre 2000 et 2950m, pour une  $PiO_2$  variant entre 115 et 101mmHg) entraînait une perte de poids (-6.9 Kg, soit -7%) ainsi qu'une réduction de la pression artérielle moyenne (-7,1%) et systolique (-7,6%) plus élevées comparativement au même programme réalisé en conditions normoxiques ( $FiO_2 = 21\%$ ) (76). Accroître les niveaux d'activité physique est un objectif majeur de la prévention et de la prise en charge de l'obésité. L'entraînement en condition hypoxique permettrait d'en potentialiser les effets. Cependant, d'autres études sont requises pour déterminer les modalités optimales d'entraînement pour ces patients, afin d'améliorer leur poids et leur santé cardiovasculaire. Le CHI ouvre également la porte au développement de prises en charge combinées innovantes, visant à limiter les contraintes ostéo-articulaires de certaines activités, et permettant ainsi d'améliorer la tolérance et l'observance des patients aux programmes d'entraînement (77).

Les effets combinés d'une prise en charge en réentraînement à l'effort associée au CHI ont également été évalués chez les patients présentant un diabète de type 2, sur la base de données précliniques (78). Une exposition unique et aiguë à l'hypoxie (60 minutes,  $FiO_2 = 14.6\%$ ) qu'elle soit réalisée au repos ou combinée à un exercice d'intensité modérée permet

d'améliorer la sensibilité à l'insuline des sujets dans les 4 heures suivant l'exposition (79). L'intensité et la durée de l'exercice semblent déterminants dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline de ces patients, y compris lorsque l'entraînement est réalisé en conditions hypoxiques (80). Bien qu'encourageants, les bénéfices du conditionnement hypoxique pour les patients diabétiques nécessitent des études cliniques conduites à plus grande échelle pour confirmer ces résultats et standardiser les méthodes et protocoles de conditionnement.

### *Facteurs de risque et pathologies cardiovasculaires*

Contrastant avec les effets délétères de l'hypoxie intermittente chronique caractérisant le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (1, 81), des doses adaptées d'hypoxie peuvent promouvoir des adaptations cardiovasculaires bénéfiques, à la fois chez le sujet sain et le patient, détaillées dans deux revues récentes (4, 82). De plus, résider à une altitude modérée semble être associé à une moindre incidence de la morbi-mortalité cardiovasculaire, association persistant après prise en compte de potentiels facteurs confondant, suggérant un effet bénéfique d'une exposition à des doses environnementales modérées d'hypoxie (83, 84). De nombreux protocoles d'exposition hypoxique ont démontré des effets bénéfiques en termes de cardio-protection, quelque-soit le type d'exposition hypoxique (altitude, chambre hypobare, hypoxie normobare) (82). Les études précliniques ont fait la preuve d'effets cardio-protecteurs directs du CHI i) en pré-conditionnement : réduction de la taille de l'infarctus du myocarde (IDM) (60) et ii) en post-conditionnement : réduction du risque d'arythmies (85) et amélioration de la fonction contractile après IDM (86) et sur des modèles murins d'insuffisance cardiaque (87). Les effets du CHI sont également indirects, avec un effet bénéfique décrit sur les facteurs de risque cardiovasculaires modifiables, avec notamment une amélioration des profils tensionnels de patients hypertendus (6, 88). La réduction de la

pression artérielle apparaît comme significative, avec une diminution de 10-30 mmHg pour la pression artérielle systolique et 10-15 mmHg pour la pression artérielle diastolique, obtenus après exposition à uniquement quelques épisodes d'hypoxie modérée ( $FiO_2 = 10-14\%$ , durée d'exposition de 15 minutes à 4 heures par session ; altitude simulée comprise entre 3200 et 5500 mètres, pour une  $PiO_2$  comprise entre 98 et 70 mmHg) (6). De plus, le CHI permettrait une amélioration de la tolérance à l'exercice chez le patient coronarien (63, 89). Ainsi, le CHI apparaît être une méthode sûre, non-invasive, et qui a fait la preuve de son efficacité dans le champ des pathologies cardiovasculaires (2, 4). Les cardiopathies ischémiques pourraient représenter une cible privilégiée pour le développement et l'application du CHI, à la fois en prévention chez les patients à risque mais également chez les patients présentant une coronaropathie chronique, dans l'objectif d'améliorer les paramètres cardiovasculaires chez ces patients (4). Ainsi, del Pilar Valle et collaborateurs (90) ont montré, chez 6 sujets résidant en plaine et présentant une cardiopathie ischémique sévère, les effets bénéfiques de 14 sessions d'hypoxie hypobare (altitude de 4200 mètres) intermittente sur les paramètres de perfusion myocardique. D'un point de vue mécanistique, le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), un facteur de croissance angiogénique dont l'expression est régulée par HIF-1 peut être impliqué dans cette réponse bénéfique. Ainsi, sur des modèles animaux de conditionnement, 35 jours d'HI normobare induit une augmentation de la densité capillaire myocardique et de l'expression du VEGF chez des rats (91). Cette augmentation de l'angiogenèse pourrait non seulement contribuer à la cytoprotection conférée par un conditionnement hypoxique répété, mais pourrait également expliquer pourquoi la protection dure plus longtemps que celle obtenue avec les protocoles de conditionnement aigu.

La définition de la « juste dose » d'hypoxie semble toutefois être un élément clé pour l'applicabilité de cette technique à une plus grande échelle. L'harmonisation des protocoles de conditionnement ainsi que la validation de biomarqueurs de tolérance et d'efficacité du CHI

représentent également un challenge dans ce domaine. Des données récentes de notre équipe suggèrent ainsi que la variabilité de la fréquence cardiaque pourrait être un de ces biomarqueurs (92). D'autres études sont toutefois nécessaires pour valider son application chez le patient.

### *Pathologies neurologiques et cérébro-vasculaires*

Les effets protecteurs du CHI ne se limitent pas au cœur, mais peuvent également s'appliquer au système nerveux central et en particulier au cerveau. Les données précliniques supportent les bénéfices du CHI sur la prévention (pré-conditionnement) et l'amélioration de la récupération (post-conditionnement) dans le cadre de la pathologie vasculaire ischémique cérébrale(93). L'accident vasculaire cérébral (AVC) demeurant un événement imprévisible, nous ne disposons à ce jour d'aucune donnée concernant les effets protecteurs du CHI sur la survenue de cet événement chez l'homme. Toutefois, des données issues de travaux précliniques et observationnels supportent l'hypothèse d'une possible neuroprotection ischémique cérébrale endogène. La survenue d'un AVC secondaire à un ou plusieurs accidents ischémiques transitoires (AIT) dans le même territoire vasculaire est associée à un déficit neurologique moins sévère et à un meilleur pronostic de récupération, comparativement aux patients pour lesquels l'AVC représente l'événement ischémique inaugural (94-98). Ces données restent source de controverse (99-101), mais supportent toutefois l'hypothèse de la possibilité d'induire un état de neuroprotection (102). Si la présence d'un SAOS post-AVC grève le pronostic de récupération fonctionnelle des patients (103), le post-conditionnement hypoxique a été proposé comme un moyen d'améliorer la récupération fonctionnelle en diminuant l'inflammation d'une part, en favorisant la neurogenèse et en potentialisant la neuroplasticité d'autre part (pour revue, cf.(93)). Bien que nous ne disposions que de données chez l'animal, le CHI pourrait représenter une thérapie

adjuvante bénéfique pour les patients. Le développement de biomarqueurs et l'évaluation de la sécurité et de la tolérance au CHI en post-AVC représentent dès lors des prérequis indispensables à l'application de cette technique chez l'homme.

Avec le vieillissement de la population, les pathologies neurodégénératives présentent une incidence croissante (104). Chez le sujet âgé, le CHI a été proposé comme un moyen d'améliorer les performances cognitives. Ainsi, et dans un groupe de sujets âgés (60-70 ans), sédentaires et sans altération des performances cognitives (score au Mini Mental State Examination  $\geq 27/30$ ), la combinaison de 30 minutes d'exercice après chaque séance de CHI (3 sessions par semaine, 1 heure par session, cycles de 10 minutes d'hypoxie alternant avec 5 minutes de réoxygénation,  $FiO_2$  ajustée pour atteindre une  $SpO_2$  cible de 90 % les deux premières semaines, 85 % la troisième semaine et 80 % les trois dernières semaines) permettait une amélioration des performances cognitives des sujets supérieure à celle du groupe exercice et normoxie (3 sessions par semaine, 1 heure par session,  $SpO_2$  de 94 à 98 %) (105). L'application du CHI au spectre des démences n'a à ce jour pas encore été évaluée chez l'homme, toutefois, les résultats apparaissent prometteurs sur des modèles animaux de maladie d'Alzheimer (106). Comme l'activité physique, en favorisant des adaptations neuro-vasculaires positives (107) et en modifiant les facteurs de risque cardio- et neuro-vasculaires, le CHI représente une stratégie attractive et innovante pour prévenir ou ralentir le vieillissement cérébral (108). Sur la base de données précliniques prometteuses, d'autres travaux de recherche sont ainsi nécessaires, pour évaluer le potentiel préventif et thérapeutique du CHI dans les pathologies neurologiques.

Si peu de données sont actuellement disponibles chez l'homme concernant les effets du CHI au niveau cérébral, une littérature abondante fait état de réels bénéfices de l'application de cette technique chez les patients blessés médullaires. La principale cause de cette affection étant traumatique, les effets du CHI ont été essentiellement envisagés d'un point de vue

rééducatif (pour revue, Cf. (109)). Les données disponibles mettent en évidence un rôle du CHI sur la stimulation de la plasticité médullaire, et le renforcement des voies synaptiques épargnées par le traumatisme, conduisant à une récupération motrice et fonctionnelle dans deux principaux domaines : la motricité des membres et l'amélioration de la ventilation, comprenant les muscles respiratoires. Sur le plan moteur, une amélioration significative de la force des fléchisseurs plantaires (+ 82%) a été mise en évidence chez des patients présentant une atteinte médullaire incomplète (110). Ces résultats étaient obtenus après une seule session d'HI, utilisant des cycles courts d'hypoxie – ré-oxygénation (15 cycles de 60 à 90 secondes d'hypoxie,  $FiO_2 = 9\%$ , entrecoupés de 60 secondes de normoxie ; altitude simulée lors de l'exposition hypoxique de 6500 mètres,  $PiO_2=63\text{mmHg}$ ) et persistaient jusqu'à 90 minutes après l'exposition. Afin de potentialiser les effets de la réhabilitation et de favoriser des bénéfices stables dans le temps, les effets combinés du CHI et d'une prise en charge rééducative spécifique sur la marche ont été évalués. Une amélioration de l'endurance et de la vitesse de marche étaient mises en évidence (111), qui pouvaient perdurer jusqu'à deux semaines après la fin de l'intervention (112). Une amélioration des performances d'équilibre a également été démontrée (113). Ces résultats ouvrent des perspectives prometteuses dans la prise en charge de ces patients, dans l'objectif d'améliorer leur pronostic de récupération et *in fine* leur autonomie. Ces améliorations ne se limitent toutefois pas à la locomotion. Une amélioration de certains paramètres ventilatoires a également été mise en évidence. Comme montré initialement sur des modèles animaux (114), en favorisant une augmentation de la commande motrice ventilatoire et en particulier diaphragmatique (appelée *Ventilatory long-term facilitation*) le CHI permet une amélioration de paramètres ventilatoires tels que le volume courant (115) et pourrait représenter un adjuvant de choix dans la réhabilitation des patients présentant une atteinte de la musculature respiratoire. D'autres études sont toutefois nécessaires pour permettre le développement de telles prises en charge en routine clinique.

### *Pathologies respiratoires*

Bien qu'exposer des patients présentant une pathologie respiratoire hypoxémiante à des doses d'hypoxie même minimales puisse paraître contre-intuitif, la littérature suggère l'intérêt du CHI dans la prise en charge de certaines affections respiratoires chroniques. Dans un groupe de 11 sujets présentant un SAOS sévère, exposés au cours des phases de sommeil lent à des cycles de 3 minutes d'hypoxie ( $FiO_2 = 8\%$ , altitude simulée lors de l'exposition hypoxique de 6900 mètres,  $PiO_2=56\text{mmHg}$ ) entrecoupées de phases de 5 minutes de normoxie ( $FiO_2 = 21\%$ ), une diminution de la résistance des voies aériennes supérieures a été observée, suggérant d'après les auteurs un phénomène de facilitation (*Ventilatory long term facilitation*,) des muscles dilateurs des voies aériennes supérieures (116), élevant ainsi le seuil de collapsibilité des voies aériennes supérieures (117). Ces travaux suggèrent, comme souligné par Mateika et al. dans une revue récente (118) l'utilisation du CHI à des fins thérapeutiques dans le SAOS, en tant qu'adjuvant aux thérapies conventionnelles (appareillage en pression positive continue, etc.).

Le CHI a également été évalué dans le cadre de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), et a permis de mettre en évidence sur un groupe de patients présentant une pathologie stabilisée, sans perturbations de l'hématose, une majoration de la masse totale d'hémoglobine, et une amélioration des capacités d'exercice (119). Une amélioration de la sensibilité du baroréflexe, ainsi qu'une modification de la commande ventilatoire (amélioration de la réponse ventilatoire à un stimulus hypercapnique, sans changement de la réponse ventilatoire hypoxique) ont également été décrits à la suite de l'application d'un tel protocole de CHI en association avec de l'exercice dans cette population (120). Des travaux complémentaires sont toutefois nécessaires afin d'optimiser les protocoles de CHI avant de

pouvoir envisager une application en pratique courante dans le cadre de la prise en charge des pathologies respiratoires.

[Insérer Figure 2 ici]

### **Points forts**

Le conditionnement hypoxique (CH) fait référence à une technique d'exposition à un stimulus hypoxique de manière aiguë ou répétée dans l'objectif d'induire des mécanismes de protection et de réparation endogènes. Les bénéfices du CH s'étendent de la prévention (pré-conditionnement) au traitement (post-conditionnement), dans de nombreux domaines pathologiques tels que l'obésité et les troubles métaboliques, les pathologies cardiovasculaires, neurologiques et respiratoires. Si le CH bénéficie d'un rationnel préclinique étayé, son application à l'homme reste limitée, et des études en cours ou à venir devront s'attacher en plus d'en démontrer l'efficacité, d'en évaluer la sécurité.

### **Questions pour le futur et perspectives d'avenir :**

L'hypoxie connaît un intérêt scientifique marqué ces dernières décennies, tant pour ses conséquences physiopathologiques que pour son potentiel à des fins d'entraînement ou thérapeutique.

L'optimisation de l'entraînement pour les athlètes passe par une programmation, une périodisation et une personnalisation des stratégies d'exposition hypoxique, dans l'objectif de cibler les adaptations favorables et bénéfiques à la performance tout en s'affranchissant des effets potentiellement délétères d'une exposition trop prolongée ou trop intense.

Alors que le CH bénéficie d'un rationnel préclinique fort et étayé dans de nombreux domaines allant de la physiologie à la pathologie, la transposition de telles stratégies en pratique clinique à des fins préventives ou thérapeutiques reste limitée.

De nombreuses interrogations persistent concernant le protocole de conditionnement optimal ainsi que le contexte clinique le plus favorable à l'application du CHI (en aigu ou en chronique, niveau de sévérité de la pathologie sous-jacente...). La marge thérapeutique entre normoxie et hypoxie délétère apparaît étroite, individuelle et spécifique de l'âge, du sexe, et modulée par les comorbidités. L'identification d'un biomarqueur ou d'un set de biomarqueurs spécifiques de l'induction d'un conditionnement, ou sensibles à une dose potentiellement délétère, est une étape obligatoire au développement de ces stratégies dans une perspective d'application clinique (Figure 2).

Si les pathologies ischémiques (IDM, AVC) semblent une cible de choix pour l'application du CH, le développement et la validation clinique de stratégies permettant l'obtention d'un état de protection prolongé dans le temps semble indispensable dans une perspective de prévention primaire (amélioration et prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires, neurologiques chez les sujets n'ayant présenté aucun événement aigu, ralentissement du déclin cognitif), secondaire (ralentissement de la progression de certaines pathologies chroniques), et de réparation tissulaire (post-conditionnement dans l'AVC).

Le développement de dispositifs commerciaux devrait permettre une exposition au niveau de la plaine, simultanément à une séance d'entraînement, en récupération ou au cours du sommeil. L'utilisation de stratégies de CH à des fins thérapeutiques chez le patient nécessite l'intégration de ces technologies spécifiques à des dispositifs médicaux validés et certifiés, permettant le contrôle des niveaux d'exposition en toute sécurité et avec des coûts maîtrisés pour en faire bénéficier le plus grand nombre. Le développement et la validation de tels

dispositifs représentent un enjeu dans l'applicabilité du CHI à visée préventive et thérapeutique, dans des domaines pathologiques variés.

Ainsi, de l'athlète au patient, le CHI représente un champ de recherche innovant et prometteur, allant de l'amélioration des performances humaines à la prévention et au traitement de certaines pathologies. L'harmonisation des définitions et protocoles de CH, l'identification de biomarqueurs et le développement et la validation ultérieurs de dispositifs permettant un juste contrôle des niveaux d'hypoxie sont autant d'étapes nécessaires au développement du CHI ...jusqu'aux sommets !

### **POINTS FORTS GENERAUX**

De l'athlète au patient, de l'altitude réelle à l'altitude simulée, de bénéfique à délétère, les multiples facettes de l'hypoxie connaissent un intérêt scientifique marqué ces dernières décennies. Les progrès dans le domaine de l'entraînement et de l'acclimatation passeront par une plus grande personnalisation et une périodisation précise des expositions. Le développement des techniques de conditionnement hypoxique en santé doit faire face à plusieurs challenges : i) la détermination de biomarqueurs, dans l'objectif d'identifier les patients répondeurs, de personnaliser la dose d'hypoxie pour en optimiser les effets et de prévenir la survenue d'événement délétères ; ii) la standardisation des protocoles d'exposition et la titration rigoureuse permettront d'optimiser les effets du conditionnement hypoxique, tout en en garantissant la sécurité et iii) le développement technologique et la certification des matériels pour une application au plus grand nombre du conditionnement hypoxique. Ainsi, le conditionnement hypoxique représente un champ de recherche innovant et prometteur, allant de l'amélioration des performances humaines à la prévention et au traitement de certaines pathologies.

## Références

1. Levy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbe F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15015.
2. Verges S, Chacaroun S, Godin-Ribuot D, Baillieul S. Hypoxic Conditioning as a New Therapeutic Modality. *Front Pediatr* 2015;3:58.
3. Viscor G, Torrella JR, Corral L, Ricart A, Javierre C, Pages T, et al. Physiological and Biological Responses to Short-Term Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure: From Sports and Mountain Medicine to New Biomedical Applications. *Front Physiol* 2018;9:814.
4. Mallet RT, Manukhina EB, Ruelas SS, Caffrey JL, Downey HF. Cardioprotection by intermittent hypoxia conditioning: evidence, mechanisms, and therapeutic potential. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018;315:H216-H32.
5. Garvican-Lewis LA, Sharpe K, Gore CJ. Time for a new metric for hypoxic dose? *J Appl Physiol* 2016;121:352-5.
6. Serebrovskaya TV, Manukhina EB, Smith ML, Downey HF, Mallet RT. Intermittent hypoxia: cause of or therapy for systemic hypertension? *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;233:627-50.
7. Richalet JP, Lhuissier FJ. Aging, Tolerance to High Altitude, and Cardiorespiratory Response to Hypoxia. *High Alt Med Biol* 2015;16:117-24.
8. Conkin J, Wessel JH, 3rd. Critique of the equivalent air altitude model. *Aviat Space Environ Med* 2008;79:975-82.
9. Mounier R, Brugniaux JV. Counterpoint: Hypobaric hypoxia does not induce different responses from normobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 2012;112:1784-6.
10. Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *N Engl J Med* 2011;365:537-47.

11. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012;148:399-408.
12. Serebrovskaya TV. Intermittent hypoxia research in the former soviet union and the commonwealth of independent States: history and review of the concept and selected applications. *High Alt Med Biol* 2002;3:205-21.
13. Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology (Bethesda)* 2009;24:97-106.
14. Burki T. 2019 Nobel Prize awarded for work on oxygen regulation. *Lancet* 2019;394:1399-400.
15. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:4304-8.
16. Brugniaux JV, Pialoux V, Foster GE, Duggan CT, Eliasziw M, Hanly PJ, et al. Effects of intermittent hypoxia on erythropoietin, soluble erythropoietin receptor and ventilation in humans. *Eur Respir J* 2011;37:880-7.
17. Ribatti D. Angiogenic effects of erythropoietin. *Int Rev Cell Mol Biol* 2012;299:199-234.
18. Choi D, Retnakaran R, Woo M. The extra-hematopoietic role of erythropoietin in diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2011;7:284-90.
19. Vazquez-Mendez E, Gutierrez-Mercado Y, Mendieta-Condado E, Galvez-Gastelum FJ, Esquivel-Solis H, Sanchez-Toscano Y, et al. Recombinant Erythropoietin Provides Protection against Renal Fibrosis in Adenine-Induced Chronic Kidney Disease. *Mediators Inflamm* 2020;2020:8937657.
20. Bretz CA, Simmons AB, Kunz E, Ramshekar A, Kennedy C, Cardenas I, et al. Erythropoietin Receptor Signaling Supports Retinal Function after Vascular Injury. *Am J Pathol* 2020;190:630-41.

21. Lombardero M, Kovacs K, Scheithauer BW. Erythropoietin: a hormone with multiple functions. *Pathobiology* 2011;78:41-53.
22. Brines M, Cerami A. Discovering erythropoietin's extra-hematopoietic functions: biology and clinical promise. *Kidney Int* 2006;70:246-50.
23. Broxmeyer HE. Erythropoietin: multiple targets, actions, and modifying influences for biological and clinical consideration. *J Exp Med* 2013;210:205-8.
24. Woo M, Hawkins M. Beyond erythropoiesis: emerging metabolic roles of erythropoietin. *Diabetes* 2014;63:2229-31.
25. Rey S, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodelling. *Cardiovasc Res* 2010;86:236-42.
26. Rybnikova E, Samoilo M. Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre- and postconditioning using hypobaric hypoxia. *Front Neurosci* 2015;9:388.
27. Faiss R, Girard O, Millet GP. Advancing hypoxic training in team sports: from intermittent hypoxic training to repeated sprint training in hypoxia. *Br J Sports Med* 2013;47 Suppl 1:i45-50.
28. Millet GP, Roels B, Schmitt L, Woorons X, Richalet JP. Combining hypoxic methods for peak performance. *Sports Med* 2010;40:1-25.
29. Millet GP, Faiss R, Pialoux V. Point: Hypobaric hypoxia induces different physiological responses from normobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 2012;112:1783-4.
30. Richalet JP. CrossTalk opposing view: Barometric pressure, independent of P O<sub>2</sub>, is not the forgotten parameter in altitude physiology and mountain medicine. *J Physiol* 2020;598:897-9.
31. Millet GP, Debevec T. CrossTalk proposal: Barometric pressure, independent of P O<sub>2</sub>, is the forgotten parameter in altitude physiology and mountain medicine. *J Physiol* 2020;598:893-6.

32. Chapman RF, Laymon Stickford AS, Lundby C, Levine BD. Timing of return from altitude training for optimal sea level performance. *J Appl Physiol* 2014;116:837-43.
33. Gore CJ, Sharpe K, Garvican-Lewis LA, Saunders PU, Humberstone CE, Robertson EY, et al. Altitude training and haemoglobin mass from the optimised carbon monoxide rebreathing method determined by a meta-analysis. *Br J Sports Med* 2013;47 Suppl 1:i31-9.
34. Brugniaux JV, Schmitt L, Robach P, Nicolet G, Fouillot JP, Moutereau S, et al. Eighteen days of "living high, training low" stimulate erythropoiesis and enhance aerobic performance in elite middle-distance runners. *J Appl Physiol* 2006;100:203-11.
35. Robach P, Lundby C. Is live high-train low altitude training relevant for elite athletes with already high total hemoglobin mass? *Scand J Med Sci Sports* 2012;22:303-5.
36. Barcroft J. The effect of altitude on the dissociation curve of blood. *J Physiol* 1911;4:44-63.
37. Bonetti DL, Hopkins WG. Sea-level exercise performance following adaptation to hypoxia: a meta-analysis. *Sports Med* 2009;39:107-27.
38. Ward MP, Milledge JS. Griffith Pugh, pioneer Everest physiologist. *High Alt Med Biol* 2002;3:77-87.
39. Di Prampero PE, Pinera Limas F, Sassi G. Maximal muscular power, aerobic and anaerobic, in 116 athletes performing at the XIXth olympic games in Mexico. *Ergonomics* 1970;13:665-74.
40. Chapman RF, Stickford JL, Levine BD. Altitude training considerations for the winter sport athlete. *Exp Physiol* 2010;95:411-21.
41. Wehrlin JP, Hallen J. Linear decrease in  $\dot{V}O_{2\max}$  and performance with increasing altitude in endurance athletes. *Eur J Appl Physiol* 2006;96:404-12.
42. Levine BD, Stray-Gundersen J. "Living high-training low": effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J Appl Physiol* 1997;83:102-12.

43. Wilber RL, Stray-Gundersen J, Levine BD. Effect of hypoxic "dose" on physiological responses and sea-level performance. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1590-9.
44. Brugniaux JV, Schmitt L, Robach P, Jeanvoine H, Zimmermann H, Nicolet G, et al. Living high-training low: tolerance and acclimatization in elite endurance athletes. *Eur J Appl Physiol* 2006;96:66-77.
45. Lundby C, Millet GP, Calbet JA, Bartsch P, Subudhi AW. Does 'altitude training' increase exercise performance in elite athletes? *Br J Sports Med* 2012;46:792-5.
46. Siebenmann C, Robach P, Jacobs RA, Rasmussen P, Nordsborg N, Diaz V, et al. "Live high-train low" using normobaric hypoxia: a double-blinded, placebo-controlled study. *J Appl Physiol* 2012;112:106-17.
47. Bloch KE, Buenzli JC, Latshang TD, Ulrich S. Sleep at high altitude: guesses and facts. *J Appl Physiol* 2015;119:1466-80.
48. Lemos Vde A, dos Santos RV, Lira FS, Rodrigues B, Tufik S, de Mello MT. Can high altitude influence cytokines and sleep? *Mediators Inflamm* 2013;2013:279365.
49. Constantini K, Wilhite DP, Chapman RF. A Clinician Guide to Altitude Training for Optimal Endurance Exercise Performance at Sea Level. *High Alt Med Biol* 2017;18:93-101.
50. Hamlin MJ, Lizamore CA, Hopkins WG. The Effect of Natural or Simulated Altitude Training on High-Intensity Intermittent Running Performance in Team-Sport Athletes: A Meta-Analysis. *Sports Med* 2018;48:431-46.
51. Saugy JJ, Schmitt L, Cejuela R, Faiss R, Hauser A, Wehrli JP, et al. Comparison of "Live High-Train Low" in normobaric versus hypobaric hypoxia. *PLoS One* 2014;9:e114418.
52. Saugy JJ, Schmitt L, Hauser A, Constantin G, Cejuela R, Faiss R, et al. Same Performance Changes after Live High-Train Low in Normobaric vs. Hypobaric Hypoxia. *Front Physiol* 2016;7:138.

53. Hauser A, Schmitt L, Troesch S, Saugy JJ, Cejuela-Anta R, Faiss R, et al. Similar Hemoglobin Mass Response in Hypobaric and Normobaric Hypoxia in Athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2016;48:734-41.
54. Brocherie F, Girard O, Faiss R, Millet GP. Effects of Repeated-Sprint Training in Hypoxia on Sea-Level Performance: A Meta-Analysis. *Sports Med* 2017;47:1651-60.
55. Lundby C, Robach P. Does 'altitude training' increase exercise performance in elite athletes? *Exp Physiol* 2016;101:783-8.
56. Cai Z, Zhong H, Bosch-Marce M, Fox-Talbot K, Wang L, Wei C, et al. Complete loss of ischaemic preconditioning-induced cardioprotection in mice with partial deficiency of HIF-1 alpha. *Cardiovasc Res* 2008;77:463-70.
57. Belaidi E, Beguin PC, Levy P, Ribuot C, Godin-Ribuot D. Prevention of HIF-1 activation and iNOS gene targeting by low-dose cadmium results in loss of myocardial hypoxic preconditioning in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H901-8.
58. Gess B, Schricker K, Pfeifer M, Kurtz A. Acute hypoxia upregulates NOS gene expression in rats. *Am J Physiol* 1997;273(3 Pt 2):R905-10.
59. Murillo D, Kanga C, Mo L, Shiva S. Nitrite as a mediator of ischemic preconditioning and cytoprotection. *Nitric Oxide* 2011;25:70-80.
60. Beguin PC, Joyeux-Faure M, Godin-Ribuot D, Levy P, Ribuot C. Acute intermittent hypoxia improves rat myocardium tolerance to ischemia. *J Appl Physiol* 2005;99:1064-9.
61. Xi L, Tekin D, GURSOY E, Salloum F, Levasseur JE, Kukreja RC. Evidence that NOS2 acts as a trigger and mediator of late preconditioning induced by acute systemic hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H5-12.
62. Beguin PC, Belaidi E, Godin-Ribuot D, Levy P, Ribuot C. Intermittent hypoxia-induced delayed cardioprotection is mediated by PKC and triggered by p38 MAP kinase and Erk1/2. *J Mol Cell Cardiol* 2007;42:343-51.

63. Bailey DM, Davies B, Baker J. Training in hypoxia: modulation of metabolic and cardiovascular risk factors in men. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1058-66.
64. Santos JL, Perez-Bravo F, Carrasco E, Calvillan M, Albala C. Low prevalence of type 2 diabetes despite a high average body mass index in the Aymara natives from Chile *Nutrition* 2001;17:305-9.
65. Sherpa LY, Deji, Stigum H, Chongsuvivatwong V, Thelle DS, Bjertness E. Obesity in Tibetans aged 30-70 living at different altitudes under the north and south faces of Mt. Everest. *International journal of environmental research and public health* 2010;7:1670-80.
66. Voss JD, Masuoka P, Webber BJ, Scher AI, Atkinson RL. Association of elevation, urbanization and ambient temperature with obesity prevalence in the United States. *International journal of obesity* 2013;37:1407-12.
67. Kayser B, Verges S. Hypoxia, energy balance and obesity: from pathophysiological mechanisms to new treatment strategies. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2013;14:579-92.
68. Workman C, Basset FA. Post-metabolic response to passive normobaric hypoxic exposure in sedentary overweight males: a pilot study. *Nutrition & metabolism* 2012;9:103.
69. Chiu LL, Chou SW, Cho YM, Ho HY, Ivy JL, Hunt D, et al. Effect of prolonged intermittent hypoxia and exercise training on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. *Journal of biomedical science* 2004;11:838-46.
70. Ling Q, Sailan W, Ran J, Zhi S, Cen L, Yang X, et al. The effect of intermittent hypoxia on bodyweight, serum glucose and cholesterol in obesity mice. *Pak J Biol Sci* 2008;11:869-75.
71. Haufe S, Wiesner S, Engeli S, Luft FC, Jordan J. Influences of normobaric hypoxia training on metabolic risk markers in human subjects. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1939-44.

72. Bailey DP, Smith LR, Christmas BC, Taylor L, Stensel DJ, Deighton K, et al. Appetite and gut hormone responses to moderate-intensity continuous exercise versus high-intensity interval exercise, in normoxic and hypoxic conditions. *Appetite* 2015;89:237-45.
73. Lippl FJ, Neubauer S, Schipfer S, Lichter N, Tufman A, Otto B, et al. Hypobaric hypoxia causes body weight reduction in obese subjects. *Obesity* 2010;18:675-81.
74. Netzer NC, Chytra R, Kupper T. Low intense physical exercise in normobaric hypoxia leads to more weight loss in obese people than low intense physical exercise in normobaric sham hypoxia. *Sleep Breath* 2008;12:129-34.
75. Wiesner S, Haufe S, Engeli S, Mutschler H, Haas U, Luft FC, et al. Influences of normobaric hypoxia training on physical fitness and metabolic risk markers in overweight to obese subjects. *Obesity* 2010;18:116-20.
76. Kong Z, Zang Y, Hu Y. Normobaric hypoxia training causes more weight loss than normoxia training after a 4-week residential camp for obese young adults. *Sleep Breath* 2014;18:591-7.
77. Girard O, Malatesta D, Millet GP. Walking in Hypoxia: An Efficient Treatment to Lessen Mechanical Constraints and Improve Health in Obese Individuals? *Front Physiol* 2017;8:73.
78. Chen CY, Tsai YL, Kao CL, Lee SD, Wu MC, Mallikarjuna K, et al. Effect of mild intermittent hypoxia on glucose tolerance, muscle morphology and AMPK-PGC-1alpha signaling. *The Chinese journal of physiology* 2010;53:62-71.
79. Mackenzie R, Maxwell N, Castle P, Brickley G, Watt P. Acute hypoxia and exercise improve insulin sensitivity (S(I) (2\*)) in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2011;27:94-101.

80. Mackenzie R, Elliott B, Maxwell N, Brickley G, Watt P. The effect of hypoxia and work intensity on insulin resistance in type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97:155-62.
81. Baltzis D, Bakker JP, Patel SR, Veves A. Obstructive Sleep Apnea and Vascular Diseases. *Compr Physiol* 2016;6:1519-28.
82. Serebrovskaya TV, Xi L. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. *Exp Biol Med (Maywood)* 2016;241:1708-23.
83. Faeh D, Gutzwiller F, Bopp M, Swiss National Cohort Study G. Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland. *Circulation* 2009;120:495-501.
84. Faeh D, Moser A, Panczak R, Bopp M, Roosli M, Spoerri A, et al. Independent at heart: persistent association of altitude with ischaemic heart disease mortality after consideration of climate, topography and built environment. *J Epidemiol Community Health* 2016;70:798-806.
85. Manukhina EB, Belkina LM, Terekhina OL, Abramochkin DV, Smirnova EA, Budanova OP, et al. Normobaric, intermittent hypoxia conditioning is cardio- and vasoprotective in rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 2013;238:1413-20.
86. Milano G, Abruzzo PM, Bolotta A, Marini M, Terraneo L, Ravara B, et al. Impact of the phosphatidylinositide 3-kinase signaling pathway on the cardioprotection induced by intermittent hypoxia. *PLoS One* 2013;8:e76659.
87. Naghshin J, Rodriguez RH, Davis EM, Romano LC, McGaffin KR, O'Donnell CP. Chronic intermittent hypoxia exposure improves left ventricular contractility in transgenic mice with heart failure. *J Appl Physiol* 2012;113:791-8.

88. Lyamina NP, Lyamina SV, Senchiknin VN, Mallet RT, Downey HF, Manukhina EB. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension. *Journal of hypertension* 2011;29:2265-72.
89. Burtcher M, Pachinger O, Ehrenbourg I, Mitterbauer G, Faulhaber M, Puhlinger R, et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2004;96:247-54.
90. del Pilar Valle M, Garcia-Godos F, Woolcott OO, Marticorena JM, Rodriguez V, Gutierrez I, et al. Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia. *J Nucl Cardiol* 2006;13:69-74.
91. Ramond A, Samuel J, J T, H S, C R, P L, et al. Effect of chronic intermittent hypoxia on cardiac angiogenesis and mitochondrial function. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22:52.
92. Chacaroun S, Borowik A, Morrison SA, Baillieul S, Flore P, Doutreleau S, et al. Physiological Responses to Two Hypoxic Conditioning Strategies in Healthy Subjects. *Front Physio* 2016;7:675.
93. Baillieul S, Chacaroun S, Doutreleau S, Detante O, Pepin JL, Verges S. Hypoxic conditioning and the central nervous system: A new therapeutic opportunity for brain and spinal cord injuries? *Exp Biol Med (Maywood)*2017;242:1198-206.
94. Castillo J, Moro MA, Blanco M, Leira R, Serena J, Lizasoain I, et al. The release of tumor necrosis factor-alpha is associated with ischemic tolerance in human stroke. *Ann Neurol* 2003;54:811-9.
95. Moncayo J, de Freitas GR, Bogousslavsky J, Altieri M, van Melle G. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? *Neurology* 2000;54:2089-94.
96. Sitzer M, Foerch C, Neumann-Haefelin T, Steinmetz H, Misselwitz B, Kugler C, et al. Transient ischaemic attack preceding anterior circulation infarction is independently

associated with favourable outcome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2004;75:659-60.

97. Wegener S, Gottschalk B, Jovanovic V, Knab R, Fiebich JB, Schellinger PD, et al. Transient ischemic attacks before ischemic stroke: preconditioning the human brain? A multicenter magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2004;35:616-21.

98. Weih M, Kallenberg K, Bergk A, Dirnagl U, Harms L, Wernecke KD, et al. Attenuated stroke severity after prodromal TIA: a role for ischemic tolerance in the brain? *Stroke* 1999;30:1851-4.

99. Della Morte D, Abete P, Gallucci F, Scaglione A, D'Ambrosio D, Gargiulo G, et al. Transient ischemic attack before nonlacunar ischemic stroke in the elderly. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:257-62.

100. Hoshino T, Mizuno S, Shimizu S, Uchiyama S. Clinical features and functional outcome of stroke after transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:260-6.

101. Johnston SC. Ischemic preconditioning from transient ischemic attacks? Data from the Northern California TIA Study. *Stroke* 2004;35(11 Suppl 1):2680-2.

102. Dirnagl U, Becker K, Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use. *Lancet Neurol* 2009;8:398-412.

103. Hermann DM, Bassetti CL. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery. *Neurology* 2016;87:1407-16.

104. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013;9:63-75 e2.

105. Schega L, Peter B, Torpel A, Mutschler H, Isermann B, Hamacher D. Effects of intermittent hypoxia on cognitive performance and quality of life in elderly adults: a pilot study. *Gerontology* 2013;59:316-23.

106. Manukhina EB, Goryacheva AV, Barskov IV, Viktorov IV, Guseva AA, Pshennikova MG, et al. Prevention of neurodegenerative damage to the brain in rats in experimental Alzheimer's disease by adaptation to hypoxia. *Neuroscience and behavioral physiology* 2010;40:737-43.
107. Tarumi T, Zhang R. Cerebral hemodynamics of the aging brain: risk of Alzheimer disease and benefit of aerobic exercise. *Front Physiol* 2014;5:6.
108. Manukhina EB, Downey HF, Shi X, Mallet RT. Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 2016;241:1351-63.
109. Gonzalez-Rothi EJ, Lee KZ, Dale EA, Reier PJ, Mitchell GS, Fuller DD. Intermittent hypoxia and neurorehabilitation. *J Appl Physiol* 2015;119:1455-65.
110. Trumbower RD, Jayaraman A, Mitchell GS, Rymer WZ. Exposure to acute intermittent hypoxia augments somatic motor function in humans with incomplete spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:163-72.
111. Hayes HB, Jayaraman A, Herrmann M, Mitchell GS, Rymer WZ, Trumbower RD. Daily intermittent hypoxia enhances walking after chronic spinal cord injury: a randomized trial. *Neurology* 2014;82:104-13.
112. Navarrete-Opazo A, Alcayaga J, Sepulveda O, Rojas E, Astudillo C. Repetitive Intermittent Hypoxia and Locomotor Training Enhances Walking Function in Incomplete Spinal Cord Injury Subjects: A Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Neurotrauma* 2017;34:1803-12.
113. Navarrete-Opazo A, Alcayaga JJ, Sepulveda O, Varas G. Intermittent Hypoxia and Locomotor Training Enhances Dynamic but Not Standing Balance in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2017;98:415-24.

114. Lovett-Barr MR, Satriotomo I, Muir GD, Wilkerson JE, Hoffman MS, Vinit S, et al. Repetitive intermittent hypoxia induces respiratory and somatic motor recovery after chronic cervical spinal injury. *J Neurosci* 2012;32:3591-600.
115. Tester NJ, Fuller DD, Fromm JS, Spiess MR, Behrman AL, Mateika JH. Long-term facilitation of ventilation in humans with chronic spinal cord injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:57-65.
116. Aboubakr SE, Taylor A, Ford R, Siddiqi S, Badr MS. Long-term facilitation in obstructive sleep apnea patients during NREM sleep. *J Appl Physiol* 2001;91:2751-7.
117. Rowley JA, Deebajah I, Parikh S, Najjar A, Saha R, Badr MS. The influence of episodic hypoxia on upper airway collapsibility in subjects with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2007;103:911-6.
118. Mateika JH, Komnenov D. Intermittent hypoxia initiated plasticity in humans: A multipronged therapeutic approach to treat sleep apnea and overlapping co-morbidities. *Exp Neurol* 2017;287(Pt 2):113-29.
119. Burtscher M, Haider T, Domej W, Linser T, Gatterer H, Faulhaber M, et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in patients at risk for or with mild COPD. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;165:97-103.
120. Haider T, Casucci G, Linser T, Faulhaber M, Gatterer H, Ott G, et al. Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of hypertension* 2009;27:1648-54.
121. Arnaud C, Bochaton T, Pepin JL, Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Arch Cardiovasc Dis* 2020;113:350-358.
122. Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014;307:R1181-97.

## Légende des figures

**Figure 1.** Résumé des principaux effets des méthodes d'entraînement en hypoxie les plus usitées par les athlètes.

**Figure 2.** Impact de la dose d'hypoxie sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, les paramètres métaboliques, le système nerveux central, le système cardio-vasculaire.

Les effets délétères de l'hypoxie, qui dépassent le spectre de cette revue, sont largement décrits par ailleurs (1, 121, 122)

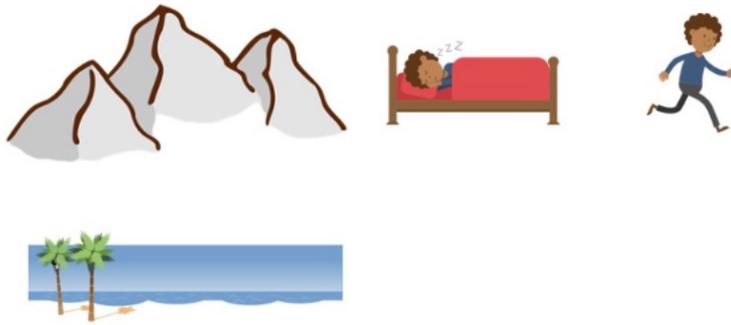
Abréviations : AVC: Accident vasculaire cérébral; HTA: Hypertension artérielle; IDM: Infarctus du myocarde; SNA : Système Nerveux Autonome.

## Type d'Entraînement

## Paramètres

## Effet

### LHTH



Hématologique ↗

Fonction musculaire ↗

Charges d'entraînement ↘

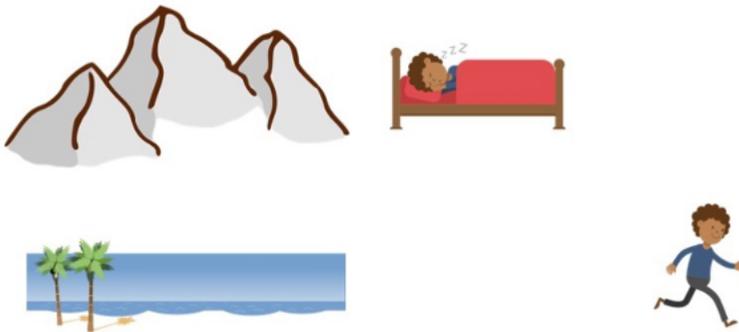
Performance en altitude ↗

Performance au niveau de la mer = / ↘

*Préconisation* : à utiliser en vue d'un effort en altitude préférablement à une altitude proche de celle du camp d'entraînement

*Recommandations pratiques* : altitude cible = 2000 – 2500m  
durée optimale = 4 semaines  
exposition hypoxique quotidienne = 24h

### LHTL



Hématologique ↗#

Fonction musculaire ↗#

Charges d'entraînement =

Performance en altitude ↗\*

Performance au niveau de la mer ↗

*Préconisation* : à utiliser en vue d'un effort en altitude préférablement à une altitude proche de celle du camp d'entraînement

*Recommandations pratiques* : altitude cible = 2000 – 2500 (/ 3000m)  
durée optimale = 4 semaines  
exposition hypoxique quotidienne = 14-16h / jour

\* Peu d'études focalisées spécifiquement sur cet aspect

# Ces adaptations physiologiques permettent les améliorations de performance qui peuvent être observées au niveau de la mer comme en altitude

**Abréviations** : LHTH : Living High Training High ; LHTL : Living High Training Low

Effets bénéfiques  
-  
Conditionnement

Effets délétères  
-  
Pathologie



↓ Mortalité  
↓ Morbidité cardio- et cérébro-vasculaire  
Perte de poids et amélioration du profil  
métabolique



↑ Morbidité cardio- et cérébro-vasculaire  
(Syndrome d'apnées obstructives du sommeil)  
↑ Incidence des troubles métaboliques

↓ Taille d'infarctus après un AVC  
↑ Performances cognitives chez le sujet âgé



Altération des paramètres vasculaires cérébraux  
↓ Performances cognitives  
↑ activation du SNA sympathique

↓ Taille d'infarctus après un IDM  
↑ Capillarisation myocardique  
Amélioration de la récupération fonctionnelle après  
IDM



Dysfonction endothéliale  
↑ Athérosclérose  
HTA

-

Dose d'hypoxie

+