



**HAL**  
open science

# Retentissement cardiaque ventriculaire gauche et inflammatoire systémique per effort et à long terme de la pratique de l'ultra-trail à intensité modérée chez des hommes amateurs sains

Romain Jouffroy

► **To cite this version:**

Romain Jouffroy. Retentissement cardiaque ventriculaire gauche et inflammatoire systémique per effort et à long terme de la pratique de l'ultra-trail à intensité modérée chez des hommes amateurs sains. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Cité, 2022. Français. NNT : 2022UNIP7050 . tel-04003130v2

**HAL Id: tel-04003130**

**<https://hal.science/tel-04003130v2>**

Submitted on 8 Sep 2023

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

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



Université Paris Cité  
École doctorale Sciences du Sport, de la Motricité et du Mouvement  
Humain (ED 566)  
Spécialité : Sciences du sport  
Thèse  
En vue de l'obtention du grade de Docteur de Université Paris Cité

**Retentissement cardiaque ventriculaire gauche et inflammatoire  
systémique per effort et à long terme de la pratique de l'ultra-trail à  
intensité modérée chez des hommes amateurs sains**

Par Romain Jouffroy

Institut de recherche bio-médicale et d'épidémiologie du sport – EA 7329

Dirigée par Jean-François TOUSSAINT et Juliana ANTERO

Présentée et soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> décembre 2022

Devant le jury composé de :

Grégoire MILLET	(Rapporteur)	Professeur des Universités	Université de Lausanne
Valérie BOUGAULT	(Rapporteuse)	Maitre de Conférences	Université de Nice
Philippe NOIREZ	(Examineur)	Professeur des Universités	Université de Reims
Francine COTE	(Examinatrice)	Chercheure, PhD	Université Paris Cité
Solène LEDOUAIRON-LAHAYE	(Examinatrice)	MCU	Université de Rennes
Stéphane BESNARD	(Examineur)	MCUPH	Université de Caen
Jean-François TOUSSAINT	(Directeur)	PUPH	Université Paris Cité
Juliana ANTERO	(Co-Directrice)	Chercheure, HDR	Université Paris Cité

## RESUME

En population générale, toute augmentation de l'activité physique (AP) engendre des bénéfices sanitaires désormais clairement établis. Cependant ces effets bénéfiques sont à mettre en balance avec des risques propres à la pratique. Si le bénéfice sanitaire de la pratique d'une AP régulière et modérée n'est plus discuté ; en revanche celui d'une AP prolongée et intense, comme la participation à une ou des épreuves d'« ultra-endurance » est peu étudié et sujet à débat. Or, depuis les années 2000, le nombre d'épreuves d'ultra-endurance et de participants sont exponentiellement croissants, notamment dans les disciplines de course à pied pratiquées en pleine nature, dénommées « ultra-trails ». Ceci légitime la question des effets potentiels, cardiaque et inflammatoire systémique, per-effort immédiats mais aussi à long terme, de la participation à de telles épreuves, notamment chez les amateurs, représentant la quasi-totalité des participants de cette discipline nouvelle et non professionnalisée.

Les études relatives au retentissement cardiaque et inflammatoire systémique en rapport avec la participation à un ultra-trail possèdent des méthodologies variées. Mais il n'y a pas à ce jour d'étude décrivant la cinétique des modifications per effort de la fonction ventriculaire gauche évaluée par échographie cardiaque et de l'inflammation systémique appréciée par la mesure de l'interleukine 6 (IL-6). L'étude de ces paramètres pourrait permettre de préciser la cinétique du retentissement inflammatoire et cardiaque survenant au cours d'un ultra-trail. Par ailleurs, la relative jeunesse de cette discipline sportive, rend difficile la réalisation d'études de cohorte pour apprécier la fonction cardiaque ventriculaire gauche de sa pratique à long terme.

Ainsi, l'hypothèse de départ de cette thèse est la suivante : la pratique de l'ultra-trail à intensité modérée chez des hommes amateurs sains n'entraîne pas d'excès d'inflammation systémique per effort ou d'altération de la fonction cardiaque ventriculaire gauche échocardiographie per effort ainsi qu'à long terme.

Nous rapportons ici la cinétique des modifications échocardiographiques de la fonction cardiaque ventriculaire gauche et de l'évolution du taux plasmatique d'IL-6 lors de la participation isolée à une épreuve d'ultra-trail de 80 km d'une part, ainsi que la fonction cardiaque ventriculaire gauche évaluée par échocardiographie après 10 ans de pratique d'ultra-trail d'autre part, chez des hommes amateurs sains. L'originalité de nos travaux, décrivant les modifications per effort, repose sur la description de leur

cinétique de survenue au cours d'une épreuve d'ultra-endurance ainsi que sur le suivi à long-terme d'une partie de la cohorte des sujets initialement inclus.

La participation isolée à une épreuve d'ultra-endurance est associée à (i) des altérations statistiquement significatives, de relevance clinique faible, de la fonction cardiaque, diastolique puis systolique, ventriculaire gauche et (ii) à une augmentation per effort de l'IL-6 marquée en début d'effort puis se stabilisant au cours de ce dernier lorsque son intensité diminue.

Après 10 ans de participation régulière à des épreuves d'ultra-trail, nous n'observons pas de conséquences cliniques ni d'altération des critères de la fonction cardiaque ventriculaire gauche, systolique et diastolique, évaluée par échocardiographie chez des hommes amateurs sains.

Si nous n'avons pas observé d'altération des paramètres échocardiographiques de la fonction ventriculaire gauche après 10 années de pratique de l'ultra trail, en revanche, il n'est pas possible d'affirmer que la participation au long terme à des épreuves d'ultra-trail ait permis d'améliorer la fonction cardiaque au-delà de contrebalancer les effets du vieillissement physiologique. En effet, les hommes amateurs initialement inclus, dans la cohorte de suivi à 10 ans, avaient tous une fonction cardiaque gauche globale normale. Nous n'avons pas observé de valeurs supra normales au terme des 10 ans de pratique. Néanmoins, nous pouvons cependant supposer que la pratique a permis de maintenir une fonction cardiaque ventriculaire gauche, tant systolique que diastolique, normale alors qu'un déclin physiologique lié au vieillissement normal était attendu.

En conclusion, chez des hommes amateurs sains, la participation isolée à une épreuve d'ultra-trail à intensité modérée est associée à des altérations per effort, de la fonction ventriculaire gauche, diastolique puis systolique, ainsi qu'à une augmentation de l'IL-6 marquée en début d'effort se stabilisant lorsque l'intensité diminue. Après 10 ans de pratique, nous n'observons pas de conséquences cliniques ni d'altération des paramètres écho-cardiographiques de la fonction ventriculaire gauche, systolique et diastolique.

Les résultats des travaux à venir devraient permettre d'évaluer le potentiel bénéfique sanitaire par le biais de la prévention du déclin fonctionnel lié à la sénescence et/ou l'amélioration de la qualité de vie physique et psychologique de la pratique à long terme de l'ultra-trail.

**Mots clés :** Ultra-trail, court-terme, long-terme, inflammation, cœur, retentissement.

## **ABSTRACT**

In the general population, any increase in physical activity (PA) has clearly established health benefits. However, these beneficial effects must be weighed against the risks specific to the practice. While the health benefits of regular and moderate physical activity are no longer debated, the benefits of prolonged and intense physical activity, such as participation in one or more "ultra-endurance" events, are little studied and subject to debate. However, since the 2000s, the number of ultra-endurance events and participants has increased exponentially, particularly in running disciplines practised in the open air, known as "ultra-trails". This legitimises the question of the potential effects, cardiac and systemic inflammatory, per-effort immediate but also long-term, of participation in such events, particularly among amateurs, representing almost all the participants in this new and non-professionalized discipline.

If the studies relating to the cardiac and systemic inflammatory repercussions in connection with participation in an ultra-trail are numerous and of varied methodologies, on the other hand, there is no study to date describing the kinetics of the per-exertion modifications of the left ventricular function evaluated by cardiac echography and of the systemic inflammation assessed by the measurement of interleukin 6 (IL-6).

Furthermore, the relative youth of this sport does not allow for cohort studies to assess the left ventricular cardiac function of its practice in the long term.

Thus, the starting hypothesis of this thesis is as follows: the practice of ultra-trail at moderate intensity in healthy male amateurs does not lead to excess systemic inflammation per effort or to alteration of left ventricular cardiac function per effort or in the long term.

We report here the kinetics of the echocardiographic modifications of the left ventricular cardiac function and the evolution of the plasma level of IL-6 during the isolated participation in an 80 km ultra-trail event on the one hand, as well as the left ventricular cardiac function evaluated by echocardiography after 10 years of ultra-trail practice on the other hand, in healthy male amateurs. The originality of our work, describing the changes per effort, is based on the description of their kinetics of occurrence during an ultra-endurance event as well as on the long-term follow-up of a part of the cohort of subjects initially included.

Isolated participation in an ultra-endurance test is associated with (i) significant alterations of low clinical relevance, in left ventricular diastolic and then systolic cardiac

function and (ii) a marked increase in IL-6 at the beginning of an effort and then stabilising during the effort when its intensity decreases.

After 10 years of regular participation in ultra-trail events, we did not observe any clinical consequences or alteration of the criteria of left ventricular, systolic and diastolic cardiac function, evaluated by echocardiography in healthy male amateurs.

If we did not observe any alteration in the echocardiographic parameters of left ventricular function after 10 years of ultra-trail practice, on the other hand, it is not possible to affirm that long-term participation in ultra-trail events has made it possible to improve cardiac function beyond offsetting the effects of physiological ageing. Indeed, the amateur men initially included in the 10-year follow-up cohort all had normal overall left heart function, and although we did not observe supra-normal values at the end of the 10 years of practice, we can nevertheless assume that the practice enabled the maintenance of normal left ventricular cardiac function, both systolic and diastolic, whereas a physiological decline linked to normal ageing was expected.

In conclusion, in healthy male amateurs, isolated participation in an ultra-trail event at moderate intensity is associated with alterations per effort, in left ventricular cardiac function, diastolic and then systolic, as well as an increase in IL-6 marked at the beginning of the effort and stabilising when the intensity decreases. After 10 years of practice, we did not observe any clinical consequences or alteration of the echocardiographic parameters of left ventricular, systolic and diastolic cardiac function. The results of future work should make it possible to evaluate the potential health benefit through the prevention of functional decline linked to senescence and/or the improvement of the physical and psychological quality of life of the long-term practice of ultra-trail.

**Key words:** Ultra-trail, short term, long term, inflammation, heart, impact.

## Table des matières

I. Bénéfices sanitaires de l'AP .....	16
I.1. Modifications somatiques et extra somatiques .....	19
I.1.1. Modifications somatiques .....	19
I.1.2. Modifications extra somatiques .....	21
I.2. Conséquences à long terme de l'AP .....	22
I.2.1. Durée de vie .....	22
I.2.2. Qualité de vie .....	22
II. Relation dose-réponse .....	24
III. L'ultra-endurance .....	29
IV. Justification et problématique spécifique de la thèse .....	30
V. Hypothèse globale de la thèse .....	35
VI. Méthodologie .....	35
VII. Étude des conséquences cardiaques ventriculaire gauche et inflammatoires systémiques à court terme .....	37
VII. 1. Retentissement cardiaque ventriculaire gauche .....	38
VII. 2. Retentissement inflammatoire systémique .....	55
VIII. Étude des conséquences cardiaques ventriculaires gauches à long terme .....	95
IX. Discussion .....	112
X. Conclusion .....	123
XI. Références .....	125
ANNEXES : .....	145
Annexe 1 : Auto-questionnaire de Dallas .....	145
Annexe 2 : Auto-questionnaire de HOOS .....	147

Annexe 3 : Auto-questionnaire de KOOS .....	151
Annexe 4 : Auto-questionnaire MOS SF 36.....	154
Annexe 5 : Article 1 - Relationship between echocardiographic characteristics and cardiac biomarkers during long-distance trail. Jouffroy R, Hergault H, Antero J, Vieillard Baron A, Mansencal N. running. Front Cardiovasc Med. 2022.....	158
Annexe 6 : Article 2 - Relationship between Exercise Intensity and IL-6 Increase during an 80 km Long-Distance Running Race. Jouffroy R, Anglicheau D, Mansencal N, Toussaint JF, Antero J. Int J Environ Res Public Health. 2022.....	167
Annexe 7 : Article 3 - Study of the Kinetics of the Determinants of Performance During a Mountain Ultramarathon: Multidisciplinary Protocol of the First Trail Scientifique de Clécy 2021. Mauvieux B, Hingrand C, Drigny J, Hodzic A, Baron P, Hurdiel R, Jouffroy R, Vauthier JC, Pessiglione M, Wiehler A, Degache F, Pavaille S, Heyman E, Plard M, Noirez P, Dubois B, Esculier JF, Nguyen AP, Van Cant J, Roy Baillargeon O, Pairet de Fontenay B, Delaunay PL, Besnard S. JMIR Res Protoc. 2022.....	174
Annexe 8 : Article 4 - Comment on: "Potential long-term health problems associated with ultra-endurance running: a narrative review". Jouffroy R, Antero J, Toussaint JF. Sports Med. 2022.....	191
Annexe 9 : Article 5 - Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Function 10 Years after the Ultra-Endurance Running Event Eco-Trail de Paris® 2011. Jouffroy R, Benaceur O, Toussaint JF, Antero J. Int J Environ Res Public Health. 2022..	193

## Liste des abréviations

- AKI : acute kidney injury
- AP : activité physique
- BART : Risk Decision Making Test
- CCC® : Courmayeur Champex Chamonix®
- CK : creatine kinase
- CRP : C-reactive protein
- D+ : positive elevation gain
- DSST : Complex Deciphering and Visual Tracking Test
- ECG : Electrocardiogram
- EEG : Electroencephalogram
- FEVG: fraction d'éjection ventriculaire gauche
- GIP : Gastric Inhibitory Polypeptide
- GLP-1 : Glucagon-like peptide-1
- GRR® : Grand Raid de la Réunion
- HDL : high density lipoprotein
- HR : Heart Rate
- HRV : Heart Rate Variability
- HSP70 : Heat Shock Proteins
- IGF-1 : Insulin-like Growth Factor One
- IL-1 : Interleukine 1
- IL-10 : Interleukine 10
- IL-13 : Interleukine 13
- IL-1a : Interleukine 1 alpha
- IL-4 : Interleukine 4
- IL-6 : Interleukine 6
- IL-8 : Interleukine 8
- INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale
- IRA : insuffisance rénale aigue
- ITRA : International Trail Running Association
- KIM-1 : Kidney Injury Molecule 1
- KSS : Karolinska Subjective Sleepiness Scale

- LDL : low density lipoprotein
- MIP-1a : Macrophage Inflammatory Protein 1 alpha
- MIP-1b : Macrophage Inflammatory Protein 1 beta
- MMP-8 : Matrix Metalloproteinase-8
- NGAL : Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin
- NSE : Neuron Specific Enolase
- NT-proBNP : N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
- OCC® : Orcières Champex Chamonix®
- OG : oreillette gauche
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PS100 : Protein S100
- PVT : Psychomotor Vigilance Task
- Rft : Rod and frame test
- sEGFR : Soluble Epidermal Growth Factor Receptor
- sIL-1RI : Soluble Interleukine 1 Receptor Type I
- sIL-1RII : Soluble Interleukine 1 Receptor Type II
- sIL-2R $\alpha$  : Soluble Interleukine 2 Receptor Type  $\alpha$
- sIL-4R : Soluble Interleukine 4 Receptor
- sIL-6R : Soluble Interleukine 4 Receptor
- SJ : Squat Jump
- sRAGE : Advanced glycosylation end product-specific receptor
- SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique
- sTNFR I : Soluble tumor necrosis factor receptor I
- sTNFR II : Soluble tumor necrosis factor receptor II
- sVEGF-R1 : Soluble vascular endothelial growth factor receptor 1
- sVEGF-R2 : Soluble vascular endothelial growth factor receptor 2
- sVEGF-R3 : Soluble vascular endothelial growth factor receptor 3
- TNF alpha : tumor necrosis factors alpha
- TB® : Trail de la Bourbon
- TSC 2021 : trail science de Clécy 2021
- TTE : TransThoracic Electrocardiography
- UTMB® : Ultra-trail du Mont Blanc®
- VD : ventricule droit

- VG : ventricule gauche
- Vvs : Visual vertical subjective

## **Glossaire**

- Court terme : survenant pendant une épreuve isolée d'ultra-trail ; dans ce travail les modifications survenant au cours d'une épreuve d'ultra-trail d'une durée maximale de 3 jours sont considérées comme du court terme
- Long terme : survenant au décours de la participation répétée à des épreuves d'ultra-trail ; dans ce travail les modifications survenant après 10 ans de pratique de l'ultra-trail sont considérées comme du long terme
- Somatique : référence à ce qui concerne le corps humain par opposition à psychique, e.g. l'esprit. Les modifications somatiques proviennent de causes physiques suite à l'atteinte d'une ou plusieurs fonctions physiologiques par atteinte d'organe(s) ou d'appareil(s).
- Extra somatique : référence à ce qui concerne le psyche.

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-François Toussaint pour m'avoir accueilli à l'INSEP au lendemain de l'UTMB 2018 et m'avoir permis de réaliser cette thèse au sein de son équipe sous sa bienveillante direction. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée connaissant mon activité professionnelle à temps plein par ailleurs. Le pari était osé, merci de m'avoir permis de relever ce challenge.

Merci pour la qualité de nos échanges sur les effets bénéfiques de l'AP. Votre ouverture d'esprit est d'une exemplarité rare dans la communauté des chercheurs et des enseignants.

A Madame la Docteure Juliana Antero pour m'avoir guidé et orienté dans ce travail mené en parallèle de mon activité professionnelle en cette période si particulière de la crise Covid. Merci Juliana pour tes relectures d'articles et tes suggestions avec un regard extérieur toujours pertinent.

A Madame la Professeure Valérie Bougault et à Monsieur le Professeur Grégoire Millet pour avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse relative à cette néo-discipline sportive si particulière qu'est l'ultra-trail. Merci pour votre lecture attentive et critique ainsi que pour vos commentaires enrichissants.

A Madame la Docteure Solène Ledouairon-Lahaye qui me fait l'honneur de participer à mon jury de thèse d'Université.

A Monsieur le Professeur Philippe Noirez qui m'honore de participer à mon jury de thèse d'Université. Merci Philippe pour ta curiosité, ton dynamisme et de ton envie d'essayer de trouver des solutions à la dernière minute même quand il n'y a quasiment plus d'espoir. Les idées de dernière minute et les projets de l'ultime seconde avec leur lot de surprises m'auront beaucoup appris.

A Madame la Docteure Francine Coté, merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse d'Université. Merci Francine de ta vision plus scientifique que médicale et pour ta bonne humeur permanente. Il reste tant de voies du tryptophane à explorer dans le domaine de la pratique sportive.

A Monsieur le Professeur Stéphane Besnard qui me fait l'honneur de participer à mon jury de thèse d'Université. A cette première rencontre lors du Grand Raid de La Réunion 2017 et à ce premier ultra-trail dédié à la science en novembre 2021 à Clécy.

Aux coureurs d'ultra-trail qui ont accepté de participer aux études de terrain, sans vous ce travail n'aurait pu aboutir, tout simplement merci.

Aux jours et nuits passées dans ce magnifique Val d'Aoste et ailleurs depuis tant d'années qui resteront à jamais gravées dans ma mémoire.

Aux amis rencontrés au fil des chemins montants et descendants et à tous ces échanges « sans filtre » dans des lieux et des moments tellement improbables.

A mes amis.

A ma famille.

## Liste des articles

- **Article 1** : Relation entre les caractéristiques écho-cardiographiques et les biomarqueurs cardiaques lors d'une épreuve d'ultra-endurance de 80 kilomètres en climat tempéré avec faible dénivelé

Relationship between echocardiographic characteristics and cardiac biomarkers during long-distance trail.

**Jouffroy R**, Hergault H, Antero J, Vieillard Baron A, Mansencal N. running. Front Cardiovasc Med. 2022 Aug 16;9:954032.

- **Article 2** : Relation entre l'intensité de l'exercice et l'augmentation de l'IL-6 au cours d'une épreuve d'ultra-endurance de 80 kilomètres en climat tempéré avec faible dénivelé

Relationship between Exercise Intensity and IL-6 Increase during an 80 km Long-Distance Running Race.

**Jouffroy R**, Anglicheau D, Mansencal N, Toussaint JF, Antero J. Int J Environ Res Public Health. 2022.

- **Article 3** : Étude de la cinétique des déterminants de la performance lors d'un ultra-marathon de montagne : Protocole pluridisciplinaire du premier Trail Scientifique de Clécy 2021

Study of the Kinetics of the Determinants of Performance During a Mountain Ultramarathon: Multidisciplinary Protocol of the First Trail Scientifique de Clécy

2021. Mauvieux B, Hingrand C, Drigny J, Hodzic A, Baron P, Hurdiel R, **Jouffroy R**, Vauthier JC, Pessiglione M, Wiehler A, Degache F, Pavaille S, Heyman E, Plard M, Noirez P, Dubois B, Esculier JF, Nguyen AP, Van Cant J, Roy Baillargeon O, Pairet de Fontenay B, Delaunay PL, Besnard S.

JMIR Res Protoc. 2022

- **Article 4** : Commentaire de la revue narrative : "Problèmes de santé potentiels à long terme associés à la course d'ultra-endurance".

Comment on: "Potential long-term health problems associated with ultra-endurance running: a narrative review".

**Jouffroy R**, Antero J, Toussaint JF. Sports Med. 2022

- **Article 5** : Évaluation écho-cardiographique de la fonction ventriculaire gauche 10 ans après l'épreuve de course d'ultra-endurance Eco-Trail de Paris® 2011.

Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Function 10 Years after the Ultra-Endurance Running Event Eco-Trail de Paris® 2011.

**Jouffroy R**, Benaceur O, Toussaint JF, Antero J.

Int J Environ Res Public Health. 2022.

## **I. Bénéfices sanitaires de l'AP**

L'activité physique (AP) est un déterminant majeur de l'état de santé générale des populations, du développement et du maintien de la condition physique - notamment de la capacité cardio-respiratoire et des aptitudes musculaires mais aussi de l'autonomie malgré le vieillissement, et de la qualité de vie à tous les âges (1-21).

Les données d'une expertise collective de l'INSERM menée en 2008 (22) soulevaient néanmoins certains risques en rapport avec l'AP : traumatiques avant tout, mais aussi cardiovasculaires (mort subite), addiction occasionnelle ou troubles hormonaux ainsi que l'exposition à des conditions de pollution pour les pratiques en milieu urbain ou à des températures élevées en période estivale ou lors de pratique en climat chaud. Cependant, l'immense majorité des grandes études épidémiologiques démontrent un bénéfice à long terme de l'AP, continue selon l'intensité de pratique, avec une augmentation de l'espérance de vie comprise entre 2 et 3 ans en population générale et de 5 à 7 ans chez les sportifs de haut niveau.

Ainsi, les bénéfices reconnus de la pratique d'une AP régulière et modérée sur la santé et l'allongement de la durée de vie dans les 2 sexes (1) au sein de la population générale font que la pratique de l'AP fait partie intégrante des recommandations pour améliorer la qualité de vie (1-21). Une relation dose-effet entre le volume d'AP et la réduction associée de la mortalité toute cause confondue au sein de la population générale (3, 21), mais aussi chez les sportifs de haut niveau et notamment pour ceux pratiquant une activité sportive d'endurance, est désormais bien connue et rapportée par de nombreuses études (23-34). Il est également reconnu qu'au-delà de l'acquis, l'hérédité a un rôle dans le déterminisme physiologique mais aussi des performances sportives (35).

L'AP intervient dans les préventions primaire, secondaire et tertiaire de nombreuses maladies chroniques. Ainsi, elle est considérée comme une thérapeutique (non médicamenteuse) à part entière dans de nombreuses maladies chroniques et états de santé (36). Les bénéfices reconnus de l'AP sur la santé sont nombreux et résumés dans le tableau suivant d'après (36).

Les variables de santé	Les effets de l'AP
<b>Adultes de tous âges</b>	
Toutes causes de mortalité	Diminution du risque, avec relation dose-réponse (20).
Pathologies cardio-métaboliques	Diminution de l'incidence et de la mortalité des pathologies cardio-vasculaires (dont les maladies coronariennes et les AVC), avec relation dose-réponse (20).
Prévention des cancers	Diminution de l'incidence du cancer pour : <ul style="list-style-type: none"> <li>- le cancer du sein, avec relation dose-réponse ;</li> <li>- le cancer du côlon, avec relation dose-réponse ;</li> <li>- le cancer de l'endomètre, avec relation dose-réponse ;</li> <li>- l'adénocarcinome de l'œsophage ;</li> <li>- le cancer du poumon (discuté).</li> </ul>
Santé mentale	Amélioration des fonctions cognitives Amélioration de la qualité de vie Amélioration du sommeil Réduction des signes d'anxiété et de dépression chez les personnes en bonne santé Réduction du risque de démence Réduction du risque de dépression
Statut pondéral	Réduction du risque de prise de poids excessive Prévention de la reprise de poids après un amaigrissement initial Limitation de la perte de masse musculaire lors d'une perte de poids Effet additif sur la perte de poids possible quand elle est combinée à une restriction alimentaire modérée (effet faible) Réduction de l'obésité abdominale (20)
<b>Adultes âgés</b>	
Chutes	Réduction du risque de chutes Réduction du risque de chutes avec une lésion sévère
États cognitif et	Amélioration des capacités fonctionnelles et de l'autonomie

fonctionnel	Amélioration de la qualité de vie Réduction des symptômes d'anxiété et de dépression Diminution du risque de démence.
<b>Femmes enceintes ou en post-partum</b>	
Durant la grossesse	Réduction du risque de prise de poids excessif Réduction du risque de diabète gestationnel (Pas de risque pour le fœtus avec une AP d'intensité modérée)
Durant le <i>post-partum</i>	Réduction du risque de dépression du <i>post-partum</i>
<b>Individus avec une pathologie préexistante</b>	
Cancer du sein	Réduction de la mortalité toutes causes confondues, avec relation dose-réponse Réduction de la mortalité par cancer du sein, avec relation dose-réponse Réduction de la récurrence du cancer du sein (21) Réduction de la fatigue, amélioration de la tolérance aux traitements et de la qualité de vie (21)
Cancer colorectal	Réduction de la mortalité toutes causes confondues, avec relation dose-réponse Réduction de la mortalité par cancer colorectal, avec relation dose-réponse Réduction de la récurrence du cancer du colorectal (21) Réduction de la fatigue, amélioration de la tolérance aux traitements et de la qualité de vie (21)
Cancer de la prostate (non métastatique)	Réduction de la mortalité toutes causes confondues (21) Réduction de la mortalité par cancer de la prostate Réduction de la récurrence du cancer de la prostate (21) Réduction de la fatigue, amélioration de la tolérance aux traitements et de la qualité de vie (21) (Réduction de la sarcopénie, chez les patients avec un cancer métastatisé sous blocage androgénique)
Arthrose (de la hanche et du genou)	Diminution de la douleur Amélioration fonctionnelle Amélioration de la qualité de vie
Fracture récente de la hanche	Amélioration de la marche, de l'équilibre et des activités de la vie quotidienne
Hypertension artérielle	Réduction du risque de progression de la maladie cardio-vasculaire Réduction du risque d'augmentation de la pression artérielle avec le temps
Diabète de type 2	Réduction du risque de mortalité toutes causes confondues, en population générale, incluant les DT2 (20) Réduction du risque de mortalité cardio-vasculaire Amélioration des marqueurs de progression de la maladie : HbA1C, pression artérielle et du profil lipidique Réduction du périmètre abdominal, limitation de la perte de masse musculaire
Pathologies respiratoires chroniques (22)	Amélioration des capacités d'exercice et de la qualité de vie Amélioration de la dyspnée et de la tolérance à l'effort Diminution de l'anxiété et de la peur d'augmenter son niveau d'AP Meilleur contrôle des symptômes de la BPCO et de l'asthme (Pas de changement de la fonction pulmonaire chez l'adulte)
Sclérose en plaque	Amélioration de la marche, de la force musculaire et de la condition physique

Lésion de la moelle épinière	Amélioration de la marche, des capacités en fauteuil roulant
Maladie de parkinson	Amélioration des fonctions cognitives Amélioration de la marche, de la force musculaire et de l'équilibre
AVC	Amélioration des fonctions cognitives Amélioration de la marche
Dépression et pathologie anxieuse	Réduction des signes d'anxiété et de dépression chez les patients avec une pathologie anxieuse ou une dépression clinique (18), avec relation dose-réponse (20)
Démence	Amélioration des fonctions cognitives
Schizophrénie	Amélioration des fonctions cognitives Amélioration de la qualité de vie
Troubles de l'hyperactivité, déficit de l'attention	Amélioration des fonctions cognitives

## I.1. Modifications somatiques et extra somatiques

### I.1.1. Modifications somatiques

L'accumulation des preuves scientifiques des bienfaits des AP au cours de la vie quel que soit l'âge fait l'objet de rapports régulièrement établis par les pouvoirs publics (36, 37).

#### I.1.1.1. Bénéfices cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires athéromateuses (coronaropathie athéromateuse, cardiopathie ischémique et artériopathie des membres inférieurs) constituent la première cause de mortalité dans les pays développés (35). Les preuves scientifiques de l'intérêt de l'AP sont les plus importantes et les plus connues dans le domaine des maladies cardiovasculaires (35) à la fois en terme prévention primaire mais aussi en termes de prévention secondaire.

En effet, il a été rapporté une relation inverse entre l'intensité de l'AP et l'incidence des maladies cardiovasculaires athéromateuses depuis la fin des années 80 (38-47), ce dans les 2 sexes (48-51). L'AP permet une réduction des facteurs de risque cardiovasculaires prévenant ainsi la survenue des maladies cardiovasculaires centrales (cardiaque et cérébrale (52-58)) mais aussi périphériques (membres inférieurs) améliorant la santé des patients atteints de telles pathologies (coronariens et hypertendus) (59). L'impact de l'AP sur la morbi-mortalité cardiovasculaire est multifactorielle, la diminution de la mortalité étant plus importante chez les sujets ayant plusieurs facteurs de risque (60).

D'un point de vue physiopathologique, l'AP régulière réduit l'intensité du syndrome inflammatoire biologique, c'est-à-dire le déséquilibre entre les médiateurs, dont les interleukines, pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, associé aux troubles de la coagulation, tous deux corrélés à une survenue plus fréquente de l'atteinte athéromateuse (61-63), et ce indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaires (64).

Même si la pratique de l'ultra-endurance augmente les défenses antioxydantes, conférant donc un effet protecteur contre le stress oxydatif, l'augmentation du stress oxydant induit par l'effort intense et prolongé peut également contribuer au développement de l'athérosclérose par l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL). De plus, il a été observé que la pratique de l'ultra-endurance est associée à un dysfonctionnement et à des lésions cardiaques aiguës, qui peuvent également être liés à une augmentation de la production de radicaux libres. Des études longitudinales sont donc nécessaires pour évaluer si les défenses antioxydantes sont adéquates pour prévenir l'oxydation des LDL pouvant se produire à la suite d'une production accrue de radicaux libres pendant des volumes d'exercice très élevés. Cela aidera à comprendre l'effet cumulé des dommages myocardiques induits par des exercices d'ultra-endurance répétés.

#### **I.1.1.2. Bénéfices inflammatoires**

Il a été démontré qu'une AP intense et prolongée a un effet protecteur face à l'inflammation, en partie lié à la réduction de la graisse viscérale et/ou à la production de cytokines anti-inflammatoires notamment l'interleukine 6 (IL-6) (65). En effet, l'exercice musculaire génère une réponse inflammatoire médiée par les cytokines pro-inflammatoires agissant sur le système immunitaire (66, 67).

L'IL-6 est une cytokine essentielle du système immunitaire synthétisée par les lymphocytes T, les macrophages, les fibroblastes et même les cellules musculaires en réponse à des stimuli tels que les infections, les lésions cellulaires dont musculaires mais aussi d'autres cytokines, comme l'IL-1. L'IL-6 joue un rôle essentiel de médiateur de la fièvre, favorise la production d'anticorps par les lymphocytes B, et régule les lymphocytes Th17 (68), essentiels à la protection contre les infections bactériennes, ainsi que les lymphocytes T régulateurs ayant une action immunosuppressive (69). Par ailleurs, l'IL-6 contrôle la puissance de la réponse inflammatoire aiguë possédant donc une action anti-inflammatoire (65).

Le mécanisme de la réaction inflammatoire aiguë médiée par l'AP serait les lésions mécaniques des myofibrilles au cours de l'exercice initiant la production locale et systémique de cytokines (70-72). Il est à noter que les cytokines produites en réponse à l'AP interviennent comme médiateurs de l'inflammation aiguë mais également de l'inflammation chronique.

L'AP diminue l'inflammation chronique liée à l'avancée en âge par la réduction du tissu adipeux (producteur de cytokines pro-inflammatoires) et/ou par l'augmentation des défenses anti-oxydantes. En effet, une AP régulière favorise l'instauration d'un processus de modulation de l'état inflammatoire (73) en diminuant le nombre et la fonction des lymphocytes T, l'activité de phagocytose des polynucléaires neutrophiles et l'activité cytotoxique des cellules NK (natural killer) (74). Ce mécanisme pourrait expliquer le rôle de l'AP sur la prévention de certains cancers et/ou leur survie, par exemple le cancer du sein chez la femme et le cancer du côlon dans les deux sexes (75). L'effet le plus connu de l'AP dans la réduction de la survenue du cancer concerne les cancers hormonodépendants par la réduction du tissu adipeux (réduction de la sécrétion d'œstrogènes par le tissu adipeux et réduction de l'insulinorésistance via la diminution d'IGF-1 (76)).

De plus, une augmentation chronique d'IL-6, observée en cas d'obésité, de faible AP, de résistance à l'insuline, de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires a été décrite comme prédictive de la mortalité (77).

### **I.1.2. Modifications extra somatiques**

En 1995, une étude du « Health Survey of England » considérait que 20% des femmes et 14% des hommes avaient souffert à un moment de leur vie de troubles mentaux, résultats confirmés depuis par une méta-analyse publiée en 2002 (78). Depuis 30 ans, l'intérêt envers la santé, l'AP, le bien-être, la qualité de vie et les processus psychologiques a grandi avec principalement des travaux dans le domaine de la performance sportive et de l'amélioration de la santé mentale par l'AP (79-82). Une méta-analyse a observé que l'AP est également associée à la réduction des traits d'anxiété et de ses indicateurs physiologiques (83). Même si les niveaux de preuve sont considérés comme faibles ou modérés, il apparaît que le niveau de réduction d'anxiété est principalement observé chez des populations en faible condition physique avec un haut niveau d'anxiété, mais s'observe également à un degré

moindre dans une population sans anomalie des tests d'anxiété (84-86). L'effet dose-réponse des bénéfices de l'AP sur l'anxiété varie en fonction des niveaux de condition physique et du style de vie (87).

En France, la dépression affecte près de 15% de la population. En population générale, les nombreuses études épidémiologiques transversales et longitudinales rapportent que les « actifs » avaient un score plus faible que les « non-actifs » aux diverses échelles de dépression (88-93).

L'AP permet en effet un équilibre physico-psychique par une compensation de la sédentarité, une amélioration du bien-être, la prévention de certaines maladies mentales et troubles psychiques, la lutte contre les difficultés psychologiques inhérentes à la condition humaine.

L'AP s'inscrit donc comme une thérapie, principale ou secondaire, à part entière pour la prise en charge de certains troubles psychiatriques et de réhabilitation sociale des personnes en situation de handicap pour permettre une amélioration de leur qualité de vie. Dans cette thèse, le terme extra-somatique est utilisé pour ce qui concerne le psyché, l'esprit par opposition au corps.

## **I.2. Conséquences à long terme de l'AP**

### **I.2.1. Durée de vie**

L'AP régulière est un comportement réduisant la mortalité prématurée toutes causes confondues et améliorant de nombreux paramètres de santé (94, 95), jouant ainsi un rôle dans l'allongement de l'espérance de vie quel que soit le sexe. Les données issues de ces études épidémiologiques (94, 95) peuvent cependant être critiquables du fait de leurs limites comme les biais de sélection et de confusion (46, 49, 96-103). Au-delà de leurs limites intrinsèques, toutes les études convergent vers la notion de relation dose-effet (104) ; il est désormais admis que même des exercices d'intensité et de durée inférieures aux recommandations optimales pour la santé ont un impact positif sur la durée de vie (10, 36).

### **I.2.2. Qualité de vie**

La qualité de vie est définie par l'OMS comme « la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture, et du système de valeurs dans lequel

il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes » (105). D'une manière globale, les études soulignent que la qualité de vie globale est améliorée par l'AP (106-109).

La qualité de vie englobe la notion de bien-être physique mais aussi celle du bien être psychologique. Les premières études sur l'AP et le bien-être psychologique remontent aux années 1980. Il existe désormais des preuves suffisantes de l'effet positif de l'AP sur le bien-être (anxiété, émotions) et de la perception de soi (estime de soi) (110). Ainsi, la pratique régulière d'une AP d'intensité modérée contribue au bien-être subjectif et à la qualité de vie globale. Les personnes actives physiquement ont objectivement des indicateurs psychosociaux de niveaux plus élevés que les non-actifs et subjectivement elles expriment dans les domaines des capacités physiques, des sensations somatiques, des interactions sociales et de l'état psychologique, une satisfaction signant une meilleure qualité de vie.

La pratique de l'AP participe au bien-être physique et psychologique des populations à tous les âges permettant de diminuer les effets du vieillissement d'une part et d'améliorer la qualité de vie d'autre part. Cependant, la relation entre la dose de l'AP effectuée et l'amplitude ou l'importance des effets observés, la réponse, est un élément essentiel à considérer dans le cadre de cette thèse s'intéressant aux effets de la participation isolée à une épreuve d'ultra-trail à intensité modérée et aux effets à long terme de la participation répétée à des épreuves d'ultra-trail.

## II. Relation dose-réponse

Il est reconnu que l'inactivité physique est associée à de nombreuses maladies chroniques (111), à une mortalité prématurée (112) et à des conséquences sociétales économiques non négligeables (113). Des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent également que plus l'inactivité physique est prolongée, plus le risque de maladies chroniques et la mortalité en sont élevées (114, 115). Il a été estimé une majoration du risque de décès statistiquement plus élevée lorsque la sédentarité est égale ou supérieure à 9,5 heures par jour (116). Si la sédentarité est définie du point de vue qualitatif par une activité éveillée se déroulant en position assise ou allongée, du point de vue quantitatif, elle est évaluée comme une activité dont la dépense énergétique est inférieure ou égale à 1,5 METs (117). Le MET, littéralement "équivalent métabolique", est une unité arbitraire correspondant à la dépense énergétique réalisée en position assise sans parler devant la télévision (118) (1 MET correspond à  $1 \text{ kcal.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ). Cette définition permet de distinguer sédentarité et inactivité physique, cette dernière étant définie par la non-atteinte des objectifs fixés par l'OMS en termes d'AP minimale recommandée (119). En effet, l'OMS recommande un certain niveau d'AP pour en tirer des bénéfices en termes de santé (120), notamment cardiovasculaires et néoplasiques (121). Ainsi, il est recommandé de passer au moins 150 minutes par semaine à pratiquer des activités modérées (entre 3 et 6 METs, soit 7,5-15 METs-h/sem) ou au moins 75 minutes par semaine à pratiquer des activités intenses (supérieures à 6 METs, soit >15 METs-h/sem) (120). Or, il est à noter que ces recommandations actuelles en matière d'AP reposent principalement sur des études d'AP autodéclarée donc sujettes à erreurs. Ainsi, l'amplitude des effets bénéfiques de l'AP est probablement sous-estimée ; la forme de la relations dose-réponse, notamment pour l'activité de faible intensité, n'étant pas claire. Dans une méta-analyse récente, Ekelund et al. rapportent que toutes les intensités d'AP, y compris de faible intensité, évaluées de manière objective par accélérométrie sont associées à une réduction substantielle dose dépendante du risque de décès (116).

La relation dose-réponse se définit par la relation entre un volume donné d'AP (la dose) et une modification physiologique permettant d'évaluer un effet sur un critère de santé (la réponse). La dose est habituellement définie par l'intensité, la fréquence et la durée d'une session d'AP définissant une quantité totale (volume) d'activité. Il a été montré

un lien entre le volume de l'AP et l'état de santé mais aussi la condition physique. C'est à partir des résultats des études basées sur cette relation dose-réponse que les recommandations nationales et internationales en matière d'AP pour la population générale, ou pour des sous-groupes spécifiques ont été établies (36, 122-128).

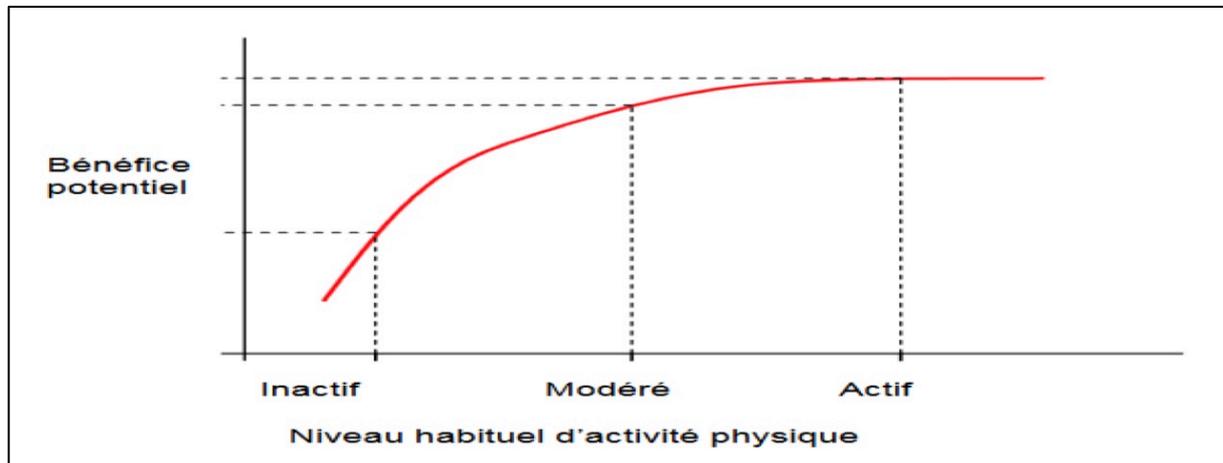


Figure : Courbe représentant la relation dose-réponse de l'AP d'après (127, 128).

S'il ne semble pas qu'il y ait un volume minimal d'AP nécessaire pour avoir des bénéfices pour la santé, les bénéfices sont d'autant plus marqués que l'on part d'un niveau d'AP faible (129). Par ailleurs, des volumes modérés d'AP sont suffisants pour observer des résultats bénéfiques importants. A l'opposé, il n'est pas encore établi s'il existe ou non un plateau maximal. Toutefois, à un volume élevé d'AP régulière, les bénéfices supplémentaires sont moindres nécessitant des augmentations de volumes d'AP plus importantes (127, 128). En résumé, un niveau d'AP correspondant à une dépense énergétique totale  $\geq 500 - 1000$  MET par semaine est associé à un taux réduit de maladies cardio-vasculaires et de mortalité prématurée (127, 130). Cela correspond à une dépense énergétique de 1 000 kcal par semaine ou à un volume de 150 minutes par semaine d'AP d'intensité modérée (répartie sur trois à cinq séances par semaine). Ce volume d'AP en endurance définit un objectif raisonnable recommandé d'AP pour la plupart des adultes en bonne santé. Cependant, ce seuil minimal varie selon les individus dépendant de la capacité cardio-respiratoire maximale, de l'âge, du niveau habituel d'AP et de l'état de santé sous-jacent mais aussi des différences physiologiques et génétiques constitutionnelles (131).

#### - La durée de l'AP

La durée d'AP quotidienne recommandée peut être réalisée de façon continue ou fractionnée. Quelle qu'elle soit, la durée de la période d'AP d'intensité à minima modérée peut être prise en compte dans le calcul des 30 minutes d'AP quotidienne recommandée (132).

#### - L'intensité de l'AP

Il n'existe pas d'intensité minimale d'AP pour avoir des effets bénéfiques sur la santé, en dessous duquel, l'AP ne sollicite pas suffisamment l'organisme pour entraîner des modifications des paramètres physiologiques, notamment la capacité cardio-respiratoire maximale.

#### - La régularité de l'AP

Pour être pleinement efficace et garder ses effets bénéfiques sur la santé, la condition physique et l'autonomie, l'AP doit être régulière et poursuivie tout au long de la vie (133). Ses bénéfices se maintiennent tant que l'AP se poursuit et disparaissent progressivement en 2 mois en cas de cessation complète de l'AP (133).

La marche est l'AP la plus commune présentant de nombreux avantages : réalisable dans différents contextes (déplacements actifs et activités sportives de loisirs), absence d'équipement spécifique nécessaire, réalisable à tout âge avec des risques limités, soutenue par des motivations individuelles et collectives et avec une bonne observance au long cours.

Le lien entre le nombre de pas par jour et la réduction de l'incidence des événements cardio-vasculaires et du risque de diabète de type 2 dans le cadre d'une relation dose-réponse a été bien décrit (132).

L'exercice, et d'une façon plus générale l'AP, est généralement divisé, composé d'activités aérobies (endurance) et d'activités de puissance (force) (134-137). L'exercice d'endurance est classiquement effectué contre une charge relativement faible pendant une longue durée, tandis que l'exercice de force est effectué contre une charge relativement élevée pendant une courte durée. Cependant, les exercices d'endurance pure exclusive tout comme ceux de force pure exclusive sont rares ; la plupart des activités combinent à la fois endurance et force. Par ailleurs, une récente revue rapporte qu'un exercice court de haute intensité peut conduire à des adaptations d'endurance et qu'un exercice prolongé à faible charge peut conduire à des adaptations de force ayant remis en question la compréhension de la causalité entre le type d'exercice réalisé et le changement phénotypique musculaire observé (137).

L'entraînement d'endurance classique entraîne une augmentation du débit cardiaque, de la consommation maximale d'oxygène et de la biogenèse mitochondriale (138). En revanche, l'entraînement en force entraîne une augmentation de la taille des muscles, des adaptations neuronales ainsi qu'une amélioration de leur force (139). Le changement phénotypique observé des muscles squelettiques résulte des modifications multiples dont ses réserves en nutriments, de la quantité et du type de ses enzymes, de la quantité de protéines contractiles et de la rigidité du tissu conjonctif par exemple (137). Au total, le changement de phénotype musculaire résulte de la fréquence, de l'intensité et de la durée de l'exercice, en combinaison avec l'âge, la génétique, le sexe, l'alimentation et l'entraînement (140). Les modifications musculaires résultant de l'AP en endurance et en force contribuent à l'excellence sportive potentielle, mais aussi à retarder l'apparition de maladies liées à l'âge (137), permettant, donc à un individu de maintenir une meilleure qualité de vie tout au long de sa vie dont la durée est allongée (141, 142).

Le lien entre le volume de l'AP et l'amélioration de l'état de santé est désormais admis faisant que l'AP est largement recommandée. Il n'en demeure pas moins que chacune des modalités de l'AP, telle que résistance et endurance, a des effets bénéfiques spécifiques dose dépendante sur la santé globale. Les résultats d'une récente étude menée sur une cohorte d'adultes Nord-Américains rapporte en effet que le régime d'exercice optimal associé à une réduction du risque de décès, toutes causes confondues, consiste en 3 heures par semaine d'exercices d'endurance aérobie et 1 à 2 exercices hebdomadaires de renforcement musculaire (résistance) ciblant les 7 principaux groupes de muscles (jambes, hanches, dos, abdomen, poitrine, épaules et bras) (143). Ces résultats supportent qu'au-delà de l'aspect qualitatif bénéfique reconnu de l'AP, son aspect quantitatif doit également être considéré expliquant en partie les débats et controverses actuelles relatives à la durée de l'AP d'endurance et à la possibilité d'une courbe en cloche décrite pour l'AP de type résistance (143). L'ultra-trail, activité physique de longue durée effectuée dans un environnement nature avec un dénivelé le plus souvent important (144), s'assimile donc, du point de vue théorique, à une AP combinant endurance et résistance. En termes d'appréciation de l'intensité de l'AP que constitue l'ultra-trail, du point de vue de l'évaluation quantitative en termes de MET, elle correspond à une combinaison d'AP intense et d'une AP à intensité modérée qui est prédominante dans la répartition du temps total de la

participation à une épreuve ultra-trail chez des sujets amateurs. Une autre approche de l'évaluation de l'intensité de l'ultra-trail peut être basée sur la charge de travail induite, terme désignant la combinaison de facteurs de stress sportifs et extra-sportifs affectant le sportif (145). Cette charge de travail est classiquement divisée en deux catégories principales : la charge externe et la charge interne. La charge externe représente (145) le travail physique sportif et non sportif objectivement mesurable réalisé généralement mesurée à l'aide de dispositifs externes (chronomètre, capteurs GPS, accéléromètres, etc...). La charge interne représente la réponse psychologique et physiologique à la charge externe, combinée à celle des activités de la vie courante et autres facteurs environnementaux et biologiques (145) appréhendée par la mesure de paramètres objectifs comme la fréquence cardiaque, la lactatémie sanguins ou des indicateurs subjectifs tels que la perception de l'effort (146, 147). Bien que la difficulté globale auto-évaluée sur une échelle de 0 à 10 d'une épreuve d'ultra-trail puisse être estimée entre 0 et 5, il n'en demeure qu'au vue de la durée de l'épreuve, la charge interne en est donc importante. En résumé, les entrainements pour la préparation à des épreuves d'ultra-trail mais aussi la participation à ces dernières, se traduisent par la répétition d'AP à intensité modérée à importante avec une charge de travail importante laissant supposer que les pratiquants pourraient en tirer des bénéfices somatiques et extra somatiques immédiats mais aussi à long terme.

### III. L'ultra-endurance

Aux origines, le terme d'ultra-endurance était utilisé pour définir une épreuve de course à pied supérieure en distance à un marathon. Actuellement, tout exercice physique d'une durée supérieure à 6 heures quelle que soit la discipline est dénommé « ultra ». Au cours des 20 dernières années, les courses à pied d'ultra-endurance pratiquées dans la nature « ultra-trails » se sont développées avec un succès populaire grandissant (148-151). Selon l'International Trail Running Association (ITRA), le trail est une compétition pédestre se déroulant en semi ou en autosuffisance, dans un environnement naturel (montagne, désert, forêt, plaine ...), dans le respect de l'éthique sportive, de la loyauté, de la solidarité et de l'environnement (152). Le trail est défini comme une course à pied se déroulant dans un environnement naturel (montagnes, des déserts, des forêts, des zones côtières, des jungles/forêts pluviales, des plaines herbeuses ou arides) sur une variété de terrains différents (par exemple, chemin de terre, sentier forestier, single track, sable de plage, etc.) avec un minimum de routes pavées ou asphaltées, ne dépassant pas 20-25% du parcours total de la course. Cette catégorie n'a aucune restriction quant à la distance ou au dénivelé (144). La classification des difficultés des courses en trail repose, depuis 2018, sur des kilomètres-efforts. C'est-à-dire en additionnant la distance de la course (en kilomètres) et le centième de son dénivelé positif (en mètres). On retrouve dorénavant 7 catégories différentes de courses de trail : du XXS au XXL. La pratique de l'ultra-trail n'échappe pas à l'engouement populaire des épreuves d'ultra-endurance, certains considérant que la discipline en est le chef de file. En France, depuis la première édition de l'Ultra-trail du Mont Blanc (UTMB®), le nombre de « finishers » est passé de 67 en 2003 à 1685 en 2017, alors que celui des demandes d'inscription de 722 à 5575 (153). En 2001, 150 trails étaient organisés en France, il y en avait plus de 2500 en 2015 (154) organisés dans des environnements naturels très divers : moyenne montagne pour l'UTMB®, région parisienne pour l'Ecotrail de Paris Ile de France® ou encore au travers une île pour le Grand Raid de La Réunion® autrement dénommé la diagonale des fous. Cet essor grandissant, presque exponentiel de l'Ultra-Trail observé en France l'a été aussi à l'échelon mondial. Par conséquent, une augmentation d'environ 5200% du nombre de courses d'ultra-endurance entre 1978 et 2008 pratiquées par des sportifs amateurs (150).

#### **IV. Justification et problématique spécifique de la thèse**

La pratique régulière d'une AP est bénéfique pour la santé sur son versant physique, somatique mais aussi sur son versant psychologique, extra somatique. L'effet sur la santé de la pratique de l'ultra-endurance, à court terme c'est-à-dire une épreuve isolée, et à long terme, soit la participation à plusieurs épreuves d'ultra-endurance au fil des années, est légitime en termes de santé individuelle mais aussi de santé publique. L'extrapolation de la courbe dose-réponse laisse supposer que la pratique de l'ultra-endurance est bénéfique pour la santé même si on peut d'ores et déjà distinguer les sujets élites, réalisant pratiquant l'ultra-trail sous son aspect compétition, des sujets amateurs effectuant les épreuves à une intensité modérée. L'absence d'altération fonctionnelle cardiaque ventriculaire gauche per effort et après 10 ans de pratique d'ultra-endurance ainsi que la description de la cinétique per effort de l'IL-6 n'ont, à ce jour, pas été rapportées. Compte tenu de la représentation majoritaire des sujets amateurs dans la population des ultra-traileurs, nous avons choisi de nous intéresser à ce sous-groupe pour lequel la connaissance (155) des conséquences cardiaque ventriculaire gauche et inflammatoire systémique évaluée (155) par la description de la cinétique per effort de l'IL-6 ainsi qu'à long terme sur la fonction ventriculaire gauche, représente un enjeu de santé publique. En effet, la participation à une épreuve d'ultra-trail est associée à des anomalies biologiques parmi lesquelles l'hyponatrémie est la plus étudiée (156-159). Son incidence semble augmenter avec la distance (156-160) avec plusieurs explications proposées pour expliquer sa survenue (155, 161-163). D'autres troubles électrolytiques (kaliémie et chlorémie) ont également été rapportés au décours d'ultra-trail (155, 160). L'augmentation des biomarqueurs de dommages musculaires sont également largement décrits signant la dégradation des cellules musculaires (rhabdomyolyse) avec libération de substances chimiques toxiques (créatine kinase (CK) et myoglobine) dans le plasma et l'urine (155, 164, 165) pouvant aboutir à une insuffisance rénale aiguë (164-166) voire avoir des conséquences rénales à plus long terme (166, 167).

La définition de court-terme n'étant pas unanime dans la littérature, aussi dans ce travail, nous avons choisi d'utiliser « court-terme » pour une AP d'une durée limitée à 24-72 heures. Compte-tenu de leur longueur, les épreuves d'ultra-trail peuvent se dérouler sur plusieurs jours consécutifs, aussi nous avons choisi de définir les

modifications à court terme comme les modifications survenant au cours d'une épreuve d'ultra-trail d'une durée maximale de 3 jours.

Le choix de cette méthodologie d'étude de la cinétique per effort des variations observées a été confortée par des travaux antérieurs. En effet, sur le plan rénal, plusieurs études « avant-après » ayant étudié l'évolution de la créatininémie comme marqueur de la fonction rénale lors de courses d'ultra-endurance avaient rapporté une altération significative de la fonction rénale (168-171). Cependant, la créatininémie n'est probablement pas le biomarqueur idéal pour évaluer l'atteinte de la fonction rénale en raison de la filiation physiologique entre créatine (composant musculaire) et créatinine (produit issu de la déshydratation de la créatine) puisque du fait de leur longueur et de leur durée, les épreuves d'ultra-endurance sont naturellement associées à une lyse musculaire d'effort (160, 168, 169, 171, 172). Peu d'études étant disponibles concernant la temporalité des biomarqueurs rénaux pendant la course, nous avons évalué les paramètres de la fonction rénale pendant et à court terme après la participation à l'Ecotrail de Paris<sup>®</sup> Ile de France. Nous avons réalisé une étude observationnelle incluant 47 sujets amateurs sains chez lesquels des échantillons d'urine (47 sujets) et de sang (21 sujets) ont été prélevés en série avant (ligne de départ - km 0), pendant (21 et 53 km), à l'arrivée (80 km) et 9 jours après la course (J9). Nous avons observé une augmentation de la créatinine sérique moyenne pendant la course de  $90 \pm 14 \mu\text{mol/L}$  (km0) à  $136 \pm 32 \mu\text{mol/L}$  (km 80 -  $p < 0,0001$ ), soit une augmentation de 52%. La créatininurie moyenne a augmenté progressivement de  $4,7 \pm 4,5 \text{ mmol/L}$  (km 0) à  $22,8 \pm 12,0 \text{ mmol/L}$  (km 80) ( $p < 0,0001$ ). Les deux biomarqueurs urinaires (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin et Kidney Injury Molecule-1) de la lésion rénale aiguë (AKI) ont progressivement augmenté pendant la course ( $p < 0,05$  par rapport à la ligne de base). Cependant, après ajustement de la dilution de l'urine par la créatinine urinaire, aucun changement significatif ne subsistait ( $p > 0,05$ ). Au 9<sup>ème</sup> jour post course, aucune différence significative ne subsistait dans les biomarqueurs sanguins et urinaires par rapport à leurs niveaux de base respectifs. En conclusion, dans cette étude, nous avons observé que lors d'une course d'ultra-distance, malgré une augmentation aiguë et transitoire des niveaux de créatinine sérique, les biomarqueurs urinaires de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) n'ont montré que des changements limités avec une régression complète au 9<sup>ème</sup> jour après la fin de la course. Ces résultats suggèrent l'absence d'impact à court terme d'une course

d'ultra-distance sur la fonction rénale. Ce travail a été publié en 2019 dans la revue Plos One (173).

Les précédentes études ayant toutes été menées lors de la course Ecotrail de Paris<sup>®</sup> Ile de France assuraient une stabilité du modèle d'étude au sens des conditions environnementales (dénivelé, altitude, degré d'hygrométrie) tant pour les sujets d'étude que pour les expérimentateurs (qualité des mesures effectuées). Or, il est reconnu que l'environnement peut, à lui seul, influencer les résultats des études de terrain. Aussi, pour apprécier l'impact des variations des conditions environnementales sur les marqueurs biologiques d'autre part, nous avons conduit 2 études dans un environnement plus chaud et plus humide avec une distance et un dénivelé de course plus importants. Dans 2 études de terrain menées lors du « Grand Raid de la Réunion<sup>®</sup> 2017 », nous nous étions intéressés aux conséquences et à la cinétique per effort du retentissement sur les gaz du sang veineux et 2 biomarqueurs reflétant l'agression neurologique (NSE et PS 100).

Six volontaires sains participant au « Grand Raid de la Réunion<sup>®</sup> 2017 » (165 kilomètres - 9529 mètres de dénivelé positif) (GRR) (n=3) et au « Trail de la Bourbon<sup>®</sup> 2017 » (111 kilomètres – 6433 mètres de dénivelé positif) (TB) (n=3), après accord du comité directeur de la course, ont bénéficié de l'étude de la cinétique per effort des variations des paramètres des gaz du sang veineux. Les sujets étudiés étaient les investigateurs de l'étude, sportifs amateurs, sans vitesse ou objectif de temps imposés par le protocole d'étude. Ils avaient un accès libre et illimité aux boissons et aliments avant et pendant l'épreuve, dans les limites définies par le règlement de la course, et les contraintes opérationnelles. Des prélèvements sanguins veineux (1 ml) ont été réalisés avant (départ), pendant (au niveau des zones de ravitaillement prévues par l'organisation de la course) et immédiatement après la fin de la course (arrivée). Pour le GRR, 4 prélèvements ont été effectués, 1 au départ, 1 à l'arrivée et 2 per course aux kilomètres 65 et 127. Pour le TB, 3 prélèvements ont été effectués, 1 au départ, 1 à l'arrivée et 1 per course au kilomètre 73. Les échantillons prélevés par des infirmières diplômées d'état ont été immédiatement (sur le terrain) analysés par le dispositif médical Stat Profile Prime - Nova Biomedical<sup>®</sup>. Sur les 6 sujets engagés 4 sont allés au terme de la course. L'âge moyen des sujets ayant achevé la course était de  $42 \pm 5$  ans. Les 2 abandons ont été en rapport avec des blessures et des douleurs ostéo-articulaires (1 entorse de cheville et 1 coxalgie). Les mesures ont été effectuées uniquement chez les sujets ayant terminé l'épreuve (2

coureurs sur le Grand Raid de la Réunion<sup>®</sup> et 2 coureurs sur le Trail de la Bourbon<sup>®</sup>). Nous n'avons pas observé une hyponatrémie, trouble ionique le plus fréquent, relevant de divers mécanismes parfois associés (hyponatrémie de dilution et température ambiante extrêmes) et ni d'acidose lactique, classiquement retrouvées au cours d'efforts physiques prolongés probablement en raison des caractéristiques du plan expérimental (accès libre et illimité aux boissons et aliments). En revanche, la diminution de la PvO<sub>2</sub> constatée, est probablement en rapport avec un « effet basse PvO<sub>2</sub> », l'extraction tissulaire en oxygène étant accrue au niveau musculaire même si des modifications de la viscosité sanguine peuvent également en être à l'origine. Elle pourrait également être expliquée par l'hyper débit cardiaque induit par l'effort ; ses caractéristiques dépendant de celles de l'effort (intense et court ou modéré et prolongé).

L'originalité de cette étude repose sur la cinétique per-effort de des paramètres acido-basiques au cours d'une épreuve de course à pied d'ultra-trail dans des conditions environnementales extrêmes (distance parcourue élevée avec grandes variations de température ambiante). Malgré les difficultés de terrain, la faisabilité des mesures grâce à la biologie délocalisée laisse entrevoir la possibilité de réaliser une étude sur un nombre plus important de sujets afin de confirmer ces résultats préliminaires. Ces résultats biologiques préliminaires rassurants sur l'innocuité de la course à pied d'ultra-trail nécessitent d'être confirmés sur un plus grand nombre de sujets.

Les conséquences aiguës et chroniques de la course longue distance sur les fonctions cérébrales ont peu été étudiées à ce jour. L'impact d'un tel exercice physique associé à la privation de sommeil a été exploré sur la composition cérébrale évaluée par IRM (174) qui n'explore pas la fonction neuropsychologique approchable par la mesure du taux de 2 biomarqueurs. Des échantillons de sang ont été prélevés sur 4 athlètes avant, pendant et à l'issue d'une des deux courses : Grand Raid de la Réunion 2017<sup>®</sup> (GRR : 165 km, dénivelé positif : 9529 m, 2 coureurs) et Trail de la Bourbon 2017<sup>®</sup> (TB : 111km, dénivelé positif : 6433 m, 2 coureurs). Les taux sériques de S100B et de NSE ont été mesurés pour chaque coureur avant, pendant et après la course. Les taux sériques de S100B (valeur normale < 0,15µg/L) ont augmenté au début de la course et sont restés élevés jusqu'à la fin de la course chez les 4 coureurs (intervalle : 0,17–0,59 µg/L). Le niveau de NSE (valeur normale < 15µg/L) a augmenté chez 3 des 4 coureurs (intervalle : 16,8–39,2 µg/L).

Cette étude préliminaire montre l'intérêt potentiel du dosage des taux sériques de S100B et NSE lors des courses à pied de longue distance. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats sur un effectif plus conséquent de participants et pour étudier les origines et l'importance de cette augmentation des marqueurs de lésions cérébrales.

Ces travaux ont été publiés en 2019 dans les revues *Sciences et Sports* (175) et *Annales de Biologie Clinique* (176).

Dans cette thèse, nous avons choisi de réaliser un focus de l'impact, chez des sujets amateurs sains de sexe masculin, de la pratique de l'ultra-endurance à intensité modérée sur (i) la fonction cardiaque ventriculaire gauche et de l'évolution du taux plasmatique d'IL-6 lors de la participation isolée à une épreuve d'ultra-trail de 80 km et (ii) la fonction cardiaque ventriculaire gauche évaluée par échocardiographie après 10 ans de pratique.

Le professionnalisme étant exceptionnel dans la discipline de l'ultra-trail, nous avons défini qu'un amateur était un individu non professionnel. Le caractère sain a été identifié par la confirmation, au moment de l'inclusion dans les études, de l'absence de pathologie(s) significative(s) pouvant impacter la fonction cardiaque et l'inflammation systémique.

## **V. Hypothèse globale de la thèse**

L'hypothèse de départ de cette thèse est que la pratique de l'ultra-trail à intensité modérée chez des hommes amateurs sains n'entraîne pas d'excès de l'inflammation systémique per effort ou d'altération de la fonction cardiaque ventriculaire gauche échocardiographie per effort ainsi qu'à long terme.

## **VI. Méthodologie : points communs des différents travaux et originalités**

Concernant les études relatives aux modifications per effort de la fonction cardiaque ventriculaire gauche évaluée par échocardiographie et de l'inflammation systémique appréciée par l'évolution du taux plasmatique d'IL-6, elles ont été réalisées lors de la participation à la même épreuve d'ultra-trail, l'Ecotrail de 80 km de Paris Ile de France<sup>®</sup>, ultra-trail effectué en milieu tempéré avec un dénivelé modéré. La population, bien que différente entre les 2 études, est méthodologiquement restée la même puisque constituée de sujets amateurs sains de sexe masculin pratiquant régulier d'ultra-trail. Les conditions réglementaires imposées par les Comités de Protection des Personnes ayant donné leur aval pour chaque étude, ne nous ont pas permis d'inclure des sujets de sexe féminin ni de sujet atteint d'une pathologie préalablement connue ou identifiée au moment de l'inclusion du participant. En effet, il nous aurait été nécessaire de pouvoir apporter la preuve de l'absence de grossesse évolutive avant l'inclusion des sujets de sexe féminin et la présence d'une pathologie sous-jacente, cardiaque ou inflammatoire chronique (polyarthrite rhumatoïde par exemple), lesquelles auraient été susceptible de modifier nos résultats.

L'originalité de ces études repose sur la description de la cinétique de survenue des modifications observées. En effet nombre d'études (8, 177-180) préalablement réalisées avaient adopté un plan expérimental de type « avant-après », c'est-à-dire comparant les valeurs de paramètres mesurés avant l'épreuve et les mêmes paramètres après cette dernière, parfois même avec des délais variables après la fin de l'épreuve pouvant par conséquent influencer les résultats des travaux effectués. Une telle méthodologie permet uniquement d'appréhender les effets de la participation à l'épreuve sans possibilité de décrire la cinétique de survenue des changements observés durant l'épreuve. Si cela a un impact modéré lors des épreuves de courte durée, c'est-à-dire de moins de 1 heure, l'intensité de l'AP étant à peu près constante,

il n'en est pas de même pour des épreuves d'ultra-endurance pouvant durer plusieurs heures voire jours avec donc une intensité variable, du fait de l'alternance de la course et de la marche lors de l'ultra-trail. Aussi pour répondre à cette problématique de lacune de connaissances quant à la cinétique de survenue des modifications survenant au cours d'une épreuve d'ultra-trail, nous avons opté pour la réalisation de mesures per-effort. La description et la connaissance de la cinétique de survenue de ces modifications nous sont apparues particulièrement pertinente puisqu'elles permettent de mettre en perspective les modifications observées et la relation avec l'intensité mais aussi la durée de l'effort fourni. L'absence de preuve de la non-innocuité de la participation à une épreuve d'ultra-trail, la nécessité d'arrêts de courte durée pour effectuer la mesure des paramètres d'étude mais aussi la réglementation en vigueur relative aux personnes se prêtant à la recherche biomédicale ne nous ont permis de nous intéresser uniquement à des sujets sains, amateurs et de sexe masculin. Pour le retentissement à long terme de la pratique répétée de l'ultra-endurance, nous avons choisi d'évaluer le retentissement cardiaque après 10 ans de pratique de l'ultra-trail chez les sujets ayant été inclus dans la cohorte initialement constituée pour la description des modifications per effort de la fonction ventriculaire gauche évaluée par échocardiographie en reprenant les mêmes variables d'intérêt que celles initialement évaluées. A notre connaissance, à ce jour, il s'agit de l'unique cohorte, certes de taille réduite, de sujets participants de façon répétée à des épreuves d'ultra-endurance.

## **VII. Étude des conséquences cardiaques ventriculaire gauche et inflammatoires systémiques à court terme**

Les variations de la fonction cardiaque et de l'inflammation systémique ont déjà fait l'objet d'études antérieures principalement avec une méthodologie d'étude "avant-après" (181-191). Dans ces études, l'analyse des modifications de la fonction cardiaque a été effectuée par la réalisation d'échographie cardiaque transthoracique et de dosages sanguins de biomarqueurs cardio-spécifiques (troponine). L'évaluation des conséquences sur l'inflammation systémique ont été effectuée par le dosage des biomarqueurs sanguins témoins du déséquilibre de la balance anti/pro inflammation reflétée par le taux plasmatique des interleukines sanguines, notamment IL-6, IL-10 et IL-8 qui ont été parmi les plus étudiées (181-188). L'ensemble de ces études ont rapportées des altérations de la fonction cardiaque gauche et de l'inflammation systémique significatives à la fin de l'effort. Du point de vue mécanistique, il a ainsi évoqué une association entre les altérations cardiovasculaires observés et le stress oxydant majoré au cours de l'ultra endurance. En effet, si une AP d'intensité modérée minimale de 30 minutes quotidiennes, de préférence tous les jours, semble être le niveau minimum nécessaire d'AP permettant de réduire le risque de développement de maladie cardiovasculaire, certaines données épidémiologiques suggèrent qu'au contraire un volume d'AP très élevé serait associé à une altération de la santé cardiovasculaire. Cet aspect paradoxal serait en rapport avec le stress oxydant induit par l'effort intense et prolongé. Même si la pratique d'exercices d'ultra-endurance augmente les défenses antioxydantes, conférant donc un effet protecteur contre le stress oxydatif, l'augmentation soutenue de ce stress oxydatif peut contribuer au développement de l'athérosclérose par une altération du métabolisme oxydatif des lipoprotéines de basse densité (LDL). Par ailleurs, il a été observé que l'ultra-endurance est associée à une dysfonction cardiaque pouvant être liés à une surproduction de radicaux libres (192). D'un point de vue méthodologique, ces études ne se sont intéressées, qu'à la différence entre la valeur du paramètre reflétant la fonction avant l'épreuve et la valeur du paramètre reflétant la même fonction après l'épreuve. De plus, la notion de temps après la fin de l'épreuve n'étant pas standardisée, il existe une grande variabilité entre les études : certaines mesures sont effectuées tout de suite après la fin de l'épreuve alors que d'autres le sont dans les

heures voire les jours qui suivent la fin de cette dernière (181-188, 193). Aussi, la spécificité des études rapportées dans cette partie est de décrire la cinétique de survenue des modifications constatées de la fonction cardiaque par la comparaison entre les données échocardiographiques de fonction ventriculaire gauche et de 2 biomarqueurs (la troponine et le NT-proBNP) puis de l'inflammation systémique reflétée par le taux plasmatique d'IL-6 standardisé à l'intensité de l'effort. Le choix de ces fonctions a été guidé par nos travaux antérieurs ayant rapporté une altération significative des fonctions systolique et diastolique ventriculaires gauches évaluées par échocardiographie transthoracique et par l'anamnèse des participants rapportant des symptômes du syndrome de réponse inflammatoire systémique (hyperthermie, tachycardie, tachypnée) observés dans des situations pathologiques comme le sepsis ou la brûlure étendue.

### **VII. 1. Retentissement cardiaque ventriculaire gauche**

Au niveau cardiaque, l'AP est fréquemment associée à une hypertrophie ventriculaire gauche induite par l'effort physique (151, 194-205). Au décours d'un marathon ou d'un semi-marathon, une dysfonction systolique et diastolique ainsi qu'une élévation des biomarqueurs cardiaques interprétées comme témoins d'une souffrance coronaire ont été rapportées par des travaux antérieurs (67, 206, 207). Au cours des lésions myocardiques quelle qu'en soit la cause et les états de choc septique, il a été observé une étroite corrélation entre le taux plasmatique de troponine et le pronostic au long cours (208-210). Cette élévation de la troponinémie peut résulter de plusieurs mécanismes pouvant être associés : stress mécanique pariétal en réponse à une surcharge de pression ou de volume (211), tachycardie (212), libération massive de catécholamines (213), action directe des PAMP - Pathogen-associated molecule patterns ou lipopolysaccharides dans le sepsis (214), voire myocardite virale, bactérienne ou immunitaire (215).

Cependant, au cours de l'AP, la signification de ces altérations fonctionnelles et biologiques reste débattue entre processus pathologique et processus physiologique, témoignant soit de la souffrance soit de l'adaptation myocardique (216). En effet, des études animales rapportent une inflammation myocardique associée à une dysfonction cardiaque au décours d'un exercice d'endurance (217-219).

Dans une étude réalisée en 2011 (220), nous avons étudié les variations échocardiographiques de la fonction ventriculaire gauche (VG) et la cinétique de survenue de ces dernières au cours la participation à une course d'ultra-trail chez des coureurs de sexe masculin amateurs sains. Des études antérieures avaient noté une dysfonction cardiaque réversible pendant les marathons, mais peu de données sont disponibles concernant l'ultra-trail.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer la cinétique de la variation des paramètres échocardiographiques lors d'une course d'ultra-trail.

Dans cette étude observationnelle incluant 66 participants à l'Ecotrail de 80 km de Paris Ile de France, les sujets ont bénéficié d'échocardiographies avant la course et à l'arrivée, et 28 d'entre eux ont bénéficié des échocardiographies pendant la course (21 et 53 km). Un seul médecin expérimenté a effectué tous les examens échocardiographiques. Le même protocole visant à évaluer des paramètres échocardiographiques conventionnels bidimensionnels, doppler VG et strain longitudinal a été appliqué tout au long de la course. Tous les paramètres échocardiographiques de la fonction systolique VG étaient significativement diminués à l'arrivée ( $p < 0,002$ ) sans modification significative observée à 21 ou à 53 km. À l'arrivée, les paramètres de fonction diastolique VG (rapport E/A mitral et l'onde e' mitrale moyenne en doppler tissulaire imagerie) étaient significativement diminués ( $p = 0,0001$  et  $p < 0,0004$ , respectivement) ; ces changements ayant été observés à partir du 21<sup>ème</sup> km.

Cette étude nous a permis d'observer que la participation à une épreuve d'ultra-trail peut conduire à des anomalies des fonctions systolique et diastolique VG chez des coureurs amateurs. La dysfonction diastolique apparaît plus tôt que la dysfonction systolique. La dysfonction systolique du ventricule gauche est apparue chez 48% des sujets de l'étude et a été détectée précocement par l'évaluation de la contrainte longitudinale ou « strain ». S'il est admis que la pratique d'une activité sportive régulière a des effets bénéfiques sur la santé notamment de par ses effets cardiovasculaires, le bénéfice cardiovasculaire d'un exercice physique intense et prolongé ne l'est pas (207, 221). Chez l'athlète, il est fréquemment observé une hypertrophie ventriculaire gauche appelée communément « cœur d'athlète » correspondant à un véritable remodelage cardiaque structurel induit par l'effort physique dont le caractère bénéfique ou délétère n'est pas établi (195, 201). D'une manière plus globale, le « cœur d'athlète » représente l'ensemble des modifications

cardio-vasculaires cliniques, électriques, fonctionnelles et morphologiques, pouvant être induites par la pratique d'une AP intense et prolongée (222). Il se caractérise par des signes ECG (bradycardie sinusale, ectopies auriculaires ou ventriculaire et Wandering pacemaker supraventriculaire), échocardiographiques signant l'hypertrophie cardiaque physiologique, voire une insuffisance mitrale et tricuspidiennne, régressives à l'arrêt de l'entraînement alors que l'IRM cardiaque permet d'établir le diagnostic différentiel avec une cardiomyopathie hypertrophique (223-226). Suite à la constatation d'anomalies échocardiographiques per effort lors de la première étude menée en 201 (220), nous nous sommes posés la question de la cinétique du retentissement biologique de la pratique d'une épreuve de course à pied d'ultra-trail et de leur corrélation éventuelle avec les constatations échocardiographiques observées. En effet, au décours d'épreuves de course à pied de distance conventionnelle (marathon ou semi-marathon), il avait été observé une élévation des marqueurs biologiques initialement interprétées comme témoins d'une souffrance coronaire (67, 206, 207) dont la signification entre processus pathologique et processus physiologique restait incertaine (216). Les variations « avant-après » de plusieurs biomarqueurs cardiaques (troponines cardiaques, myoglobine, créatine kinase et peptides natriurétiques) ont été identifiées et suggérées pouvant être des biomarqueurs reflétant les dommages et l'étirement des cardiomyocytes (227, 228) résolutifs après la fin de l'épreuve (174, 229). Cependant, l'étude de la cinétique per effort de ces changements n'avaient jusqu'alors fait l'objet de peu d'études. L'étude de Le Goff et al. (2022), effectuant 1 mesure à la moitié de l'épreuve, rapportait une cinétique biphasique de 2 biomarqueurs de fibrose cardiaque d'une part ainsi qu'une récupération relative au cours de la seconde moitié de l'épreuve, lors de la participation à un ultra-trail de 330 kilomètres avec 24 000 mètres de dénivelé (230) laissant supposer que la participation à un ultra-trail serait moins délétère pour le cœur que la participation des courses de plus courte distance.

Dans ce premier travail, nous avons évalué la relation entre la cinétique per effort des variations échocardiographiques et biologiques cardiaques au cours d'une épreuve de course à pied d'ultra-trail. Pour cela, nous avons sélectionné 2 biomarqueurs cardiaques : la troponine, biomarqueur reconnu comme reflet de la fonction systolique VG et le NT pro-BNP, biomarqueur reconnu de la fonction diastolique VG. Lors de l'Ecotrail de 80 km de la course Paris Ile-de-France<sup>®</sup> 2014, 20 participants masculins amateurs ont bénéficié de prélèvements d'échantillons sanguins veineux et d'une

échographie cardiaque transthoracique avant le départ de la course (0 km), pendant la course à la fin de chaque section (21 km et 53 km) et immédiatement après le passage de la ligne d'arrivée (80 km). Le dosage de la troponine et du NT-proBNP ainsi que l'analyse des données échocardiographiques a été effectué à distance du jour de la course.

Nous avons observé une diminution précoce des paramètres échocardiographiques diastoliques VG associée à une augmentation des taux sanguins de NT pro-BNP ainsi qu'une diminution secondaire des paramètres échocardiographiques systoliques du VG associée à une augmentation des taux sanguins de troponine T.

Ces travaux ont été publiés en 2022 dans la revue *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, section *General Cardiovascular Medicine* (231) constituant le premier article de cette thèse.

Relationship between echocardiographic characteristics and cardiac biomarkers during long-distance trail.

Jouffroy R, Hergault H, Antero J, Vieillard Baron A, Mansencal N.

*Front Cardiovasc Med.* 2022 Aug 16;9:954032.

## INTRODUCTION

Au cours des 10 dernières années, les courses à pied de longue distance (c'est-à-dire des courses d'au moins 6 heures) (1), sont devenues plus populaires partout dans le monde (2). Cette augmentation de la pratique s'observe également chez les personnes âgées de plus de 45 ans, lesquels représentent actuellement environ 50 % des participants aux marathons et courses à pied de longue distance (3). Si les effets cardiovasculaires bénéfiques d'un exercice modéré sont reconnus (4), les effets cardiovasculaires d'un exercice prolongé et intense demeurent débattus (5-7). L'AP telle que la pratique d'un sport d'endurance au long cours induit un remodelage cardiaque appelé « cœur d'athlète » (8-10), concernant principalement le ventricule gauche (VG), mais aussi le ventricule droit (VD) (11) dont la signification clinique n'est pas claire (12, 13). Nous avons précédemment constaté que des anomalies échocardiographiques systoliques et diastoliques VG peuvent survenir chez les coureurs de trail amateurs d'ultra-distance (14).

Dans les lésions myocardiques et les chocs septiques, les taux de troponine sont étroitement corrélés aux lésions myocardiques (15-17). L'élévation de la troponine peut résulter de plusieurs mécanismes : stress mécanique pariétal en réponse à une surcharge de pression ou de volume (18), tachycardie (19), libération massive de catécholamines (20), action directe des PAMP - Pathogen-associated molecule patterns ou lipopolysaccharides dans le sepsis (21), ou myocardite virale, bactérienne ou immunitaire (22). Des études antérieures ont révélé une augmentation significative des biomarqueurs cardiaques (peptide natriurétique pro-cerveau N-terminal [NT-proBNP] et troponine) lors de courses à pied de longue distance (23, 24), dont la signification reste à ce jour encore incertaine (25, 26). Récemment, il a été observé que l'augmentation de la troponine induite par l'exercice, au-dessus du 99<sup>ème</sup> percentile, pourrait être un marqueur précoce de mortalité et d'événements cardiovasculaires (27), notamment chez les participants souffrant d'hypertension artérielle (28). Néanmoins, ces résultats restent discutés (7, 26, 29, 30). À ce jour, aucune étude n'a rapporté la relation entre les caractéristiques échocardiographiques et les biomarqueurs cardiaques chez des coureurs à pied de longue distance. Notre objectif est de préciser les changements cardiovasculaires associés à la pratique de la course à pieds longue distance en évaluant la relation entre les paramètres échocardiographiques et les biomarqueurs cardiaques évalués lors d'une course de trail de 80 kilomètres.

## METHODES

### Population étudiée et protocole d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle prospective auprès de 20 coureurs amateurs sains participant à l'épreuve du 80 kilomètres de l'Ecotrail de Paris Ile de France<sup>®</sup> (dénivelé positif de 1500 mètres avec 4 points de ravitaillement). Tous les coureurs ont été recrutés par voie électronique via une annonce sur le site Internet de la course ([www.traildeparis.com](http://www.traildeparis.com)). Le protocole a été validé par le comité d'organisation de la course, l'ensemble des participants, la commission française de sécurité publique Paris Ile-de-France IV (Référence : 2014/07) et par l'Agence Nationale de Santé et du Médicament (Numéro EudraCT : 2014-A00205-42).

Tous les coureurs remplissant les critères suivants ont été inclus avant l'épreuve de course : âge > 18 ans, sexe masculin, et avoir déjà réalisé une course d'ultra-endurance (distance > 50 km) au cours des 12 derniers mois précédents la course.

Les participants ayant des antécédents médicaux (hypertension, cardiomyopathie, insuffisance cardiaque, valvulopathie) ou présentant des anomalies détectées lors du premier examen échocardiographique n'ont pas été inclus dans l'étude.

#### Examen échocardiographique transthoracique

Tous les coureurs ont bénéficié d'une échocardiographie avant le départ de la course (< 24 heures avant le début) permettant de préciser les paramètres morphologiques et dynamiques initiaux ainsi que pour confirmer l'absence de critères de non-inclusion. Des échocardiographies ainsi que des prélèvements sanguins veineux ont été effectués avant la course, aux points de ravitaillement intermédiaires de la course (21<sup>ème</sup> et 53<sup>ème</sup> km) ainsi que dans les 10 minutes après l'arrivée de la course. Les échocardiographies et les prélèvements sanguins effectués pendant la course ont nécessité un arrêt de 5 minutes à chaque point de contrôle. Toutes les échocardiographies ont été effectuées et enregistrées par un seul médecin expérimenté (NM) à l'aide d'un VIVID I (GE Medical Systems, Horten, Norvège) (14).

#### Prises de sang

Des échantillons de sang ont été prélevés (1mL/échantillon) par une infirmière, collectés et immédiatement stockés sur de la glace afin d'être analysés plus tard. Les électrolytes (Na, K, Cl, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), les concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine, la troponine T, le NT-proBNP, la créatine kinase (CK), la myoglobine, les taux sanguins de protéine et de protéine C réactive (CRP) ont été mesurés par méthode d'immunochimiluminescence (Roche Diagnostics<sup>®</sup>) dans les 2 semaines après la fin de la course dans un laboratoire central d'un hôpital de Paris (France). Conformément aux normes biologiques du laboratoire, la valeur normale pour la troponine T était <14ng.l<sup>-1</sup> et la valeur normale pour le NT-proBNP était <300ng.l<sup>-1</sup>.

Toutes les échocardiographies ont été enregistrées numériquement et interprétées de manière indépendante par un médecin ignorant l'état clinique et biologique ainsi que les résultats de la course. Après la course, toutes les mesures ont été réalisées selon les recommandations (30) moyennées sur 3 cycles cardiaques. Plusieurs vues bidimensionnelles (2D) ont été systématiquement enregistrées : vue parasternale grand axe, vue parasternale petit axe et vues apicales à 2, 3 et 4 cavités. Les mesures 2D suivantes ont été systématiquement évaluées (13) : (1) mesures télédiastoliques du septum interventriculaire, de la paroi postérieure du ventricule gauche (VG) ; (2)

diamètres télésystoliques OG et VG ; (3) diamètre de l'aorte et de la voie d'éjection aortique en vue parasternale grand axe ; (4) fraction d'éjection du VG (FEVG) en utilisant la méthode de Simpson ; et (5) diamètre OG. Les paramètres Doppler suivants ont été systématiquement calculés : (1) ondes E et A du flux mitral et temps de décélération de l'onde E mitrale ; (2) flux d'éjection aortique (pic du flux d'éjection aortique et intégrale vitesse-temps du flux aortique), permettant la mesure du débit cardiaque, (3) imagerie tissulaire Doppler de l'anneau mitral latéral et septal en vue apicale 4 cavités, permettant la mesure moyenne des ondes mitrales e', a' et S et du rapport E/e' ; et (4) Imagerie tissulaire Doppler à l'anneau tricuspide latéral dans la vue apicale à 4 cavités, permettant la mesure des ondes tricuspides e', a' et S. Les fonctions VG régionales et globales ont également été étudiées en strain longitudinal global. Pour cette analyse de la déformation myocardique, des boucles ont été enregistrées en mode B standard, en utilisant des images de cadence de 70 à 80 Hz. Nous avons systématiquement calculé le strain longitudinal global à partir des vues apicales 2, 3 et 4 cavités.

#### Analyses statistiques

Les variables continues ont été exprimées par la médiane et l'intervalle interquartile [1<sup>er</sup> quartile – 3<sup>ème</sup> quartile]. Les données catégorielles ont été exprimées en valeur absolue et en pourcentage.

Des analyses bivariées ont été effectuées pour préciser la relation entre chaque valeur de co-variable au km 21, km 53 et km 80 (dans les 10 minutes après la fin de la course) par rapport à la valeur de référence (km 0). Les comparaisons ont été effectuées à l'aide d'une analyse de données appariées basée sur le test de rang apparié de Wilcoxon pour tenir compte de la nature répétée des mesures effectuées. Un test de Wilcoxon a été réalisé entre les paramètres échographiques systoliques et diastoliques significatifs et les valeurs médianes sanguines de troponine-T et de NT-proBNP. La valeur médiane a été choisie pour évaluer la relation entre les mesures échocardiographiques et les participants ayant une valeur supérieure à la médiane pour la troponine-T et le NT-proBNP à chaque point d'évaluation respectivement afin d'identifier un seuil biologique correspondant au burn-out cardiaque.

Tous les tests étaient bilatéraux avec une valeur de p de significativité <0,05. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide de R 3.4.2 (<http://www.R-project.org> ; la Fondation R pour le calcul statistique, Vienne, Autriche).

## RÉSULTATS

### Caractéristiques de la population

Vingt coureurs masculins participant à l'épreuve du 80 kilomètres de l'Ecotrail de Paris Ile de France<sup>®</sup> 2014 ont été inclus. Le 14 mars 2014, jour de la course, le temps était clair (pas de pluie) et la température de 14 degrés Celsius. Aucun participant n'avait de facteur de risque cardiovasculaire. Les caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques de 20 coureurs amateurs sains d'ultra-trail. Les résultats sont exprimés par les valeurs médianes et interquartiles IQR (1<sup>er</sup>-3<sup>ème</sup> quartiles), minimales (min) et maximales (max).

<b>Variable</b>	<b>Médiane</b>	<b>EIQ</b>	<b>Valeurs min-max</b>
Age (années)	41	40-46	26-58
Poids (kg)	74	65-79	60-88
Taille (cm)	175	172-180	167-190
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	1,93	178-1,98	1,67-2,16
Index de masse corporelle (kg.m <sup>-2</sup> )	23,8	22,0-24,8	21,2-24,9
Entraînement hebdomadaire horaire (heures.semaine <sup>-1</sup> )	5	4-6	1-14
Entraînement hebdomadaire kilométrique (km.semaine <sup>-1</sup> )	50	40-60	10-75
Durée de course (hours.min)	11,1	9,1-11,8	9,09-12,41
Vitesse moyenne de course (km.h <sup>-1</sup> )	7,4	6,6-8,3	6,3-8,8

EIC : espace interquartile

Tous les participants ont atteint la ligne d'arrivée. Ils étaient d'âge moyen (âge médian de 41 ans), assez minces (index de masse corporelle médian de 23,8 kg.m<sup>-2</sup>) et bien entraînés avec une pratique régulière de la course à pied (médiane de 5 heures et 50

kilomètres de course par semaine – Tableau 1). Au 1<sup>er</sup> janvier 2022, tous les participants étaient encore en vie avec une pratique régulière de longue distance : moyenne annuelle de 5 ± 3 ultra-trails.

### Paramètres échocardiographiques (tableau 2)

Nous avons observé des modifications significatives de la fonction diastolique depuis le 21<sup>ème</sup> kilomètre et de la fonction systolique à partir du 53<sup>ème</sup> kilomètre. Le rapport E/A mitral et l'onde e' mitrale étaient significativement diminués à partir du 21<sup>ème</sup> (p < 0,05). La valeur absolue de l'onde S mitrale et du strain longitudinal global a significativement diminué à partir du 53<sup>ème</sup> km (p<0,05 pour le 53<sup>ème</sup> et le 80<sup>ème</sup> km), contrairement à la FEVG (p<0,05 uniquement sur le 80<sup>ème</sup> km). Tous les paramètres de fonction systolique étaient significativement diminués à l'arrivée.

**Tableau 2.** Caractéristiques échocardiographiques de 20 coureurs amateurs sains d'ultra-trail. Les résultats sont exprimés par l'IQR médian et interquartile [1<sup>er</sup> - 3<sup>ème</sup> quartile].

Variable	Baseline (n=20)	Km 21 (n=20)	Km 53 (n=20)	Km 80 (n=20)
<b>End-diastolic measurements</b>				
Interventricular septum (mm)	9,9 [9,0 ± 10,3]	9,6 [8,9 – 10,3]*	9,4 [8,8 – 9,9]	9,5 [8,8 – 10,0]
Posterior wall (mm)	9,3 [8,0 – 10,1]	9,2 [8,7 – 10,2]	9,1 [8,9 – 10,1]	9,9 [9,1 – 10,1]
Left ventricular diameter (mm)	48,8 [43,4 – 51,0]	45,4 [42,3 – 47,5]	44,2 [41,0 – 46,1]	44,4 [41,0 – 48,4]*
Left ventricular ejection fraction (%)	65 [62 – 66]	66 [65 – 67]	63 [60 – 65]	59 [55 – 62]*
<b>Doppler measurements</b>				
Mitral S wave (m.s <sup>-1</sup> )	16,0 [15,0 – 18,0]	17,0 [13,8 – 19,3]	15,5 [13,0 – 17,3]*	14,0 [13,0 – 15,5]*
Mitral E wave (m.s <sup>-1</sup> )	0,80 [0,75 – 0,93]	0,77 [0,66 – 0,84]	0,70 [0,60 – 0,73]	0,60 [0,53 – 0,68]*
Mitral A wave (m.s <sup>-1</sup> )	0,61 [0,50 – 0,66]	0,76 [0,70 – 0,82]	0,72 [0,61 – 0,86]	0,62 [0,73 – 0,73]
Mitral E/A ratio	1,02 [0,99 – 1,06]	0,98 [0,89 – 1,07]*	0,94 [0,82 – 1,10]*	0,88 [0,79 – 1,40]*
Mitral TDI e' wave (m.s <sup>-1</sup> )	0,12 [0,11 – 0,14]	0,10 [0,08 – 0,13]*	0,09 [0,07 – 0,14]*	0,09 [0,08 – 0,12]*
Mitral E/e' ratio	6,3 [5,5 – 7,6]	6,8 [6,1 – 7,4]	6,3 [5,6 – 7,5]	5,9 [5,4 – 6,8]
Tricuspid TDI e' wave (m.s <sup>-1</sup> )	0,16 [0,14 – 0,17]	0,12 [0,11 – 0,16]	0,13 [0,11 – 0,16]	0,13 [0,11 – 0,14]
Tricuspid E/e' ratio	5,0 [4,4 – 5,9]	5,5 [5,0 – 6,3]	4,7 [4,4 – 5,9]	5,0 [4,6 – 5,3]
<b>Two-dimensional strain measurements</b>				
Global peak systolic strain (%)	-21,5 [-22,3 – -20,0]	-21,2 [-22,7 – -21,6]	-19,9 [-23,4 – -18,9]*	-19,8 [-20,3 – -18,7]*
A3C peak systolic strain (%)	-21,6 [-23,8 – -20,8]	-22,2 [-25,0 – -21,1]	-20,6 [-24,3 – -19,3]*	-20,6 [-21,6 – -18,9]*
A4C peak systolic strain (%)	-21,0 [-22,8 – -19,3]	-21,9 [-23,4 – -20,7]	-20,1 [-21,1 – -17,9]*	-19,0 [-20,2 – -18,3]*
A2C peak systolic strain (%)	-21,9 [-23,2 – -20,8]	-20,8 [-23,9 – -21,5]	-20,5 [-28,4 – -19,6]	-20,3 [-21,5 – -17,9]*

### Paramètres biologiques

L'évolution des paramètres sanguins du départ jusqu'à l'arrivée est présentée dans le tableau 3. Par rapport à la valeur de base, la troponine-T et le NT-proBNP ont significativement augmenté depuis le 21<sup>ème</sup> kilomètre. Alors que les valeurs de troponine-T sont restées relativement stables, nous avons observé une augmentation significative progressive et constante des valeurs de NT-proBNP pendant la course. Les valeurs de troponine-T ont augmenté au-dessus du seuil significatif (N<14ng.l<sup>-1</sup>)

pour tous les participants depuis le 21<sup>ème</sup> kilomètre contrairement aux valeurs de NT pro-BNP qui sont restées en dessous du seuil ( $N < 300 \text{ ng.l}^{-1}$ ) pour tous les participants tout au long de la course.

Les valeurs des biomarqueurs musculaires (myoglobine, créatinine et CK) étaient également au-dessus de la valeur normale inférieure depuis le 21<sup>ème</sup> kilomètre et augmentent progressivement tout au long de la course. Une inflammation systémique est apparue dès le 53<sup>ème</sup> kilomètre suggérée par l'augmentation significative et progressive de la protéine C réactive mais aucune association significative avec des anomalies échocardiographiques n'a été observée. L'urée et la créatinine ont également augmenté progressivement depuis le 21<sup>ème</sup> kilomètre.

**Tableau 3.** Évolution des biomarqueurs chez 20 coureurs amateurs sains d'ultra-trail.

Variable	Départ	Km 21 (n=20)	Km 53 (n=20)	Km 80 (n=20)
Sodium ( $\text{mmol.l}^{-1}$ )	143 [141-145]	143 [141-144]	146 [142-150]	139 [137-145]
Potassium ( $\text{mmol.l}^{-1}$ )	4,6 [4,4-5,1]	5,8 [5,1-7,1]	4,8 [4,5-4,9]	4,6 [4,3-5,0]
Urea ( $\text{mmol.l}^{-1}$ )	5,4 [4,5-6,4]	5,8 [5,1-7,1]*	8,2 [7,2-9,2]*	9,4 [7,8-10,6]*
Créatinine ( $\text{mmol.l}^{-1}$ )	88 [81-97]	106 [94-131]*	131 [110-153]*	116 [98-132]*
Proteins ( $\text{g.l}^{-1}$ )	76 [70-82]	77 [76-80]	76 [73-79]	73 [70-74]
C reactive protein ( $\text{mg.l}^{-1}$ )	0 [0-0]	0 [0-0]	1,5 [0-2,1]*	6,2 [3,9-8,3]*
High-sensitivity T-troponin ( $\text{ng.l}^{-1}$ )	8,3 [2,1-12,2]	15,9 [10,8-20,1]*	23,2 [17,4-38,5]*	19,0 [13,9-33,7]*
Brain natriuretic peptide ( $\text{pg.ml}^{-1}$ )	0 [0-0]	0 [0-3,1]	2,7 [0,6-5,0]*	5,8 [2,7-9,7]*
N-terminal pro-brain natriuretic peptide ( $\text{ng.l}^{-1}$ )	19 [16-20]	62 [47-75]*	91 [80-105]*	112 [90-136]*
Myoglobin ( $\text{microg.l}^{-1}$ )	25 [16-31]	170 [138-228]*	1115 [580-1942]*	1428 [989-2717]*
Creatine kinase ( $\text{ng.ml}^{-1}$ )	14 [9-16]	12 [11-17]	25 [22-30]*	64 [25-72]*

\* pour p-value < 0,05 avec ligne de base. Les résultats sont exprimés en médiane avec écart interquartile [1er-3ème quartile]

**Tableau 4 :** Relation entre les paramètres échocardiographiques et les biomarqueurs cardiaques.

Variable	NT-proBNP < médiane N = 10	NT-proBNP > médiane N = 10	p
	<b>Rapport E/A mitral (<math>\text{m.s}^{-1}</math>)</b>		
Départ	1,32 [1,23–1,56]	1,49 [1,32–1,63]	0,063
Km 21	0,99 [0,88–1,06]	1,01 [0,93–1,13]	0,006
Km 53	0,84 [0,78–0,90]	1,10 [0,94–1,12]	0,004
Km 80	0,84 [0,71–0,89]	1,03 [0,84–1,07]	0,006
<b>Doppler tissulaire mitral e' (<math>\text{m.s}^{-1}</math>)</b>			
Départ	0,16 [0,14–0,17]	0,17 [0,15–0,18]	0,062
Km 21	0,15 [0,12–0,18]	0,11 [0,10–0,12]	0,005
Km 53	0,15 [0,13–0,18]	0,11 [0,10–0,12]	0,004
Km 80	0,15 [0,14–0,18]	0,12 [0,11–0,13]	0,005
Variable	Troponine-T < médiane	Troponine-T > médiane	p

	N = 10	N = 10	
<b>Onde S mitrale (cm.s<sup>-1</sup>)</b>			
Départ	16 [15–18]	16 [14–17]	0,826
Km 21	17 [13–19]	17 [15–19]	0,658
Km 53	15 [14–18]	14 [13–15]	0,397
Km 80	14 [13–18]	14 [13–15]	0,165
<b>Strain global longitudinal (%)</b>			
Départ	-21,6 [-22,7– -20,2]	-20,6 [-21,1– -20,2]	0,464
Km 21	-22,0 [-22,9– -21,6]	-23,0 [-23,8– -20,6]	0,887
Km 53	-21,1 [-23,9– -19,7]	-19,5 [-19,9– -18,0]	0,012
Km 80	-20,1 [-21,0– -19,9]	-18,3 [-19,2– -17,9]	0,041
<b>FEVG (%)</b>			
Départ	66 [61 – 69]	64 [62 – 68]	0,763
Km 21	65 [64 – 66]	66 [64 – 68]	0,057
Km 53	62 [61 – 65]	64 [60 – 65]	0,322
Km 80	62 [61 – 63]	57 [53 – 59]	0,001

Les valeurs sont exprimées en valeur médiane avec intervalle interquartile [1<sup>er</sup> quartile – 3<sup>ème</sup> quartile]. Valeur médiane du NT-proBNP : 77ng.l<sup>-1</sup>. Valeur médiane de la Troponine-T : 20ng.l<sup>-1</sup>. FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche (%)

Les anomalies échocardiographiques diastoliques (rapport E/A mitral et e' mitrale) ont principalement été observées chez les participants ayant les valeurs de NT-proBNP les plus élevées au-dessus de la valeur médiane, depuis le 21<sup>ème</sup> kilomètre. Par rapport à la valeur initiale, l'onde e mitrale a diminué de manière significative (-35 %) chez les participants dont le NT-proBNP était supérieur à la médiane, tandis que chez les participants dont les valeurs de NT-proBNP étaient inférieures à la médiane, aucune diminution de l'onde e mitrale n'a été observée (tableau 4, figure 1). De même, le strain longitudinal global était également diminué chez les participants dont les valeurs de Troponine-T étaient supérieures à la médiane, depuis le 53<sup>ème</sup> kilomètre (p = 0,01 au 53<sup>ème</sup> kilomètre et p = 0,04 à l'arrivée, alors que chez les participants dont les valeurs de troponine-T étaient inférieures à la médiane aucune diminution du strain longitudinal global n'a été observée (tableau 4, figures 1 et 2). De plus, aucune association significative n'a été observée entre le strain longitudinal global ou la FEVG ou l'onde S mitrale et le NT-proBNP, ainsi que pour le TDI e' mitral, le rapport E/A mitral et la T-troponine.

## DISCUSSION

Notre étude est l'une des premières à investiguer de manière exhaustive les caractéristiques échocardiographiques et les biomarqueurs lors d'une course de trail longue distance. Les principaux résultats sont : 1) des différences significatives des fonctions systolique et diastolique ont été observées pendant la course ; 2) l'onde S mitrale et le strain longitudinal global ont significativement diminué de 53 km à l'arrivée, tous les paramètres de la fonction systolique étant significativement diminués à l'arrivée ; 3) le rapport E/A mitral et l'onde e' ont significativement diminués de 21 km à 80 km ; 4) une augmentation significative du NT-proBNP et de la troponine-T a été observée pendant la course ; 5) une relation a été observée entre le BNP et les paramètres diastoliques échocardiographiques et entre la troponine-T et le strain longitudinal global pendant la course.

En population générale, les bénéfices d'une AP régulière et modérée sur la santé et l'espérance de vie dans les deux sexes sont reconnus faisant désormais partie intégrante des recommandations pour améliorer la qualité de vie (32). Une relation dose-réponse entre la quantité d'AP et la réduction associée de la mortalité toutes causes confondues dans la population générale a été décrite (33). Ainsi, la pratique d'une AP régulière est un facteur de réduction du risque de maladie cardiovasculaire (32). Ces dernières décennies, la pratique de l'ultra et de l'ultra-trail a été observée avec une augmentation d'environ 5200% du nombre de courses d'ultra-endurance entre 1978 et 2008 chez les sportifs amateurs (2). Cependant, on sait peu de choses sur l'impact cardiaque immédiat et à long terme d'un tel exercice physique.

La fonction systolique ventriculaire gauche est préservée chez les participants présentant un cœur d'athlète. Cependant, malgré un strain longitudinal global, une FEVG réduite peut être observée au repos. En échocardiographie d'effort, une amélioration de la FEVG est observée, confirmant un mécanisme adaptatif contrairement aux anomalies observées lors d'un exercice aigu chez des participants non entraînés (34). Dans une précédente étude (14), nous avons observé la survenue de dysfonctions systoliques et diastoliques VG lors d'un ultra-trail. Ce processus était aigu et différent du cœur de l'athlète adaptatif. Fait intéressant, dans la présente étude, nous avons effectué des examens échocardiographiques en série et des analyses de biomarqueurs, nous ayant permis d'observer une association entre les paramètres échocardiographiques et les biomarqueurs. Le dysfonctionnement VG systolique échocardiographique était associé chez les participants présentant une augmentation du niveau de troponine-T, tandis que le dysfonctionnement VG diastolique

échocardiographique était associé à une augmentation des taux sanguins de NT-proBNP. Cependant, tous les participants n'ont pas développé de dysfonctions systoliques et diastoliques : en effet, près de la moitié des participants présentaient une association de dysfonction échocardiographie systolique et diastolique associée à un « burn out » biologique (Tableau 4), suggérant qu'une mauvaise gestion de l'exercice prolongé pourrait affecter à la fois, les fonctions diastolique et systolique, source de lésion myocardique transitoire. Nous avons observé que les modifications biologiques survenaient plus tôt que les modifications des paramètres échocardiographiques. Malgré ces anomalies aiguës, tous ces participants ont effectué annuellement en moyenne cinq courses d'ultra-trails sans qu'aucun impact à long terme, 10 ans après la course, n'ait été observé suggérant que ces modifications sont réversibles (35). De plus, l'augmentation progressive de l'urée et de la créatinine depuis le 21<sup>ème</sup> kilomètre suggère une potentielle atteinte rénale aiguë survenant pendant la course même si l'on ne peut exclure une contribution musculaire et/ou une influence du niveau d'hydratation.

La principale limite de l'étude est le petit nombre de participants inclus. Les échocardiographies ayant été effectuées par un seul médecin et les prises de sang nécessitant un arrêt de 5 minutes, il était techniquement difficile d'inclure plus de coureurs dans l'étude. Aussi, il a été impossible d'effectuer une analyse multivariée, le petit nombre de participants ne permettait pas de remplir les conditions de validité d'une analyse multivariée ; par conséquent, la vitesse de course, facteur de confusion potentiel, n'a pas pu être prise en compte. Au-delà de cette limite, cette étude est la première à évaluer la cinétique des paramètres cardiaques échocardiographiques et biologiques lors d'un ultra-trail de 80 kilomètres.

## CONCLUSION

Dans cette étude, nous rapportons une diminution précoce des paramètres échocardiographiques diastoliques associée à une augmentation des taux sanguins de NT pro-BNP, et une diminution tardive des paramètres échocardiographiques systoliques associée à une augmentation des taux sanguins de troponine-T. Les anomalies sanguines surviennent plus tôt que les anomalies échocardiographiques. Si la pratique de la course à pied de longue distance est associée à des modifications cardiovasculaires aiguës, elle ne semble pas être associée à un impact sur la santé à long terme.

## REFERENCES DE L'ARTICLE

1. da Fonseca-Engelhardt K, Knechtle B, Rust CA, Knechtle P, Lepers R, Rosemann T. Participation and performance trends in ultra-endurance running races under extreme conditions - 'Spartathlon' versus 'Badwater'. *Extrem Physiol Med.* 2013;2(1):15.
2. Scheer V. Participation Trends of Ultra Endurance Events. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2019;27(1):3-7.
3. Myrstad M, Lochen ML, Graff-Iversen S, Gulsvik AK, Thelle DS, Stigum H, et al. Increased risk of atrial fibrillation among elderly Norwegian men with a history of long-term endurance sport practice. *Scand J Med Sci Sports.* 2014;24(4):e238-44.
4. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med.* 1993;328(8):533-7.
5. Marijon E, Tafflet M, Antero-Jacquemin J, El Helou N, Berthelot G, Celermajer DS, et al. Mortality of French participants in the Tour de France (1947-2012). *Eur Heart J.* 2013;34(40):3145-50.
6. Neilan TG, Yoerger DM, Douglas PS, Marshall JE, Halpern EF, Lawlor D, et al. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *Eur Heart J.* 2006;27(9):1079-84.
7. Dalos D, Dachs T, Gatterer C, Schneider M, Binder T, Bonderman D, et al. Cardiac remodeling in ambitious endurance-trained amateur athletes older than 50 years- an observational study. *PLoS One.* 2022;17(4):e0266951.
8. Prior DL, La Gerche A. The athlete's heart. *Heart.* 2012;98(12):947-55.
9. Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, Di Paolo FM, Spataro A, Culasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation.* 2002;105(8):944-9.
10. Turagam MK, Velagapudi P, Kocheril AG. Atrial fibrillation in athletes. *Am J Cardiol.* 2012;109(2):296-302.

11. Mascia G, Arbelo E, Porto I, Brugada R, Brugada J. The arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in comparison to the athletic heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 Jul;31(7):1836- 1843.
12. Pelliccia A, Kinoshita N, Pisicchio C, Quattrini F, Dipaolo FM, Ciardo R, et al. Long-term clinical consequences of intense, uninterrupted endurance training in olympic athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(15):1619-25.
13. O'Keefe JH, Patil HR, Lavie CJ, Magalski A, Vogel RA, McCullough PA. Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(6):587-95.
14. Jouffroy R, Caille V, Perrot S, Vieillard-Baron A, Dubourg O, Mansencal N. Changes of Cardiac Function During Ultradistance Trail Running. *Am J Cardiol*. 2015;116(8):1284-9.
15. Mather AN, Fairbairn TA, Artis NJ, Greenwood JP, Plein S. Relationship of cardiac biomarkers and reversible and irreversible myocardial injury following acute myocardial infarction as determined by cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol*. 2013;166(2):458-64.
16. Steen H, Futterer S, Merten C, Junger C, Katus HA, Giannitsis E. Relative role of NT-pro BNP and cardiac troponin T at 96 hours for estimation of infarct size and left ventricular function after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(5):749-58.
17. Younger JF, Plein S, Barth J, Ridgway JP, Ball SG, Greenwood JP. Troponin-I concentration 72 h after myocardial infarction correlates with infarct size and presence of microvascular obstruction. *Heart*. 2007;93(12):1547-51.
18. Wang W, Schulze CJ, Suarez-Pinzon WL, Dyck JR, Sawicki G, Schulz R. Intracellular action of matrix metalloproteinase-2 accounts for acute myocardial ischemia and reperfusion injury. *Circulation*. 2002;106(12):1543-9.
19. Hessel MH, Atsma DE, van der Valk EJ, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch*. 2008;455(6):979-86.

20. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ. Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(4):260-6.
21. Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(4):292-9.
22. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Republished: pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Postgrad Med J.* 2012;88(1043):539-44.
23. Frias MA, Virzi J, Golaz O, Gencer B, Mach F, Vuilleumier N. Impact of long distance rowing on biological health: A pilot study. *Clin Biochem.* 2018;52:142-7.
24. Morville T, Rosenkilde M, Mattsson N, Dela F, Helge JW, Rasmussen HK. 2706 km cycling in 2 weeks: effects on cardiac function in 6 elderly male athletes. *Phys Sportsmed.* 2018;46(3):263-8.
25. Patil HR, O'Keefe JH, Lavie CJ, Magalski A, Vogel RA, McCullough PA. Cardiovascular damage resulting from chronic excessive endurance exercise. *Mo Med.* 2012;109(4):312-21.
26. Predel HG. Marathon run: cardiovascular adaptation and cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2014;35(44):3091-8.
27. Aengevaeren VL, Hopman MTE, Thompson PD, Bakker EA, George KP, Thijssen DHJ, et al. Exercise-Induced Cardiac Troponin I Increase and Incident Mortality and Cardiovascular Events. *Circulation.* 2019;140(10):804-14.
28. Park MH, Shin KA, Kim CH, Lee YH, Park Y, Ahn J, et al. Effects of Long-Distance Running on Cardiac Markers and Biomarkers in Exercise-Induced Hypertension Runners: An Observational Study. *Ann Rehabil Med.* 2018;42(4):575-83.
29. Le Goff C, Gergele L, Seidel L, Cavalier E, Kaux JF. Mountain Ultra-Marathon (UTMB) Impact on Usual and Emerging Cardiac Biomarkers. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:856223.
30. Le Goff C, Viallon M, Kaux JF, Andonian P, Moulin K, Seidel L, et al. Kinetics of Cardiac Remodeling and Fibrosis Biomarkers During an Extreme Mountain Ultramarathon. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:790551.

31. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of, Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):412.
32. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(3):239-46.
33. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378(9798):1244-53.
34. Klenk C, Brunner H, Nickel T, Sagmeister F, Yilmaz A, Infanger D, et al. Cardiac structure and function in response to a multi-stage marathon over 4486 km. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(10):1102-9.
35. Rubio-Arias JA, Andreu L, Martinez-Aranda LM, Martinez-Rodriguez A, Manonelles P, Ramos-Campo DJ. Effects of medium- and long-distance running on cardiac damage markers in amateur runners: a systematic review, meta-analysis, and metaregression. *J Sport Health Sci*. 2021;10(2):192-200.

## VII. 2. Retentissement inflammatoire systémique

L'interrogatoire des participants à des épreuves d'ultra-trail permet de mettre en évidence un tableau clinique semblable à un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) spontanément résolutif en 2 à 3 jours au décours de l'arrêt de l'effort. Par similitude, lors d'un triathlon (232), une symptomatologie clinique de SRIS associée à une altération de l'immunité (67, 233, 234) semblable à celle observée lors d'un polytraumatisme, d'une brûlure ou d'une septicémie a été rapportée (67, 206, 235). Au-delà de la symptomatologie clinique, une altération quantitative et qualitative des cellules anti infectieuses matures (globules blancs) mais aussi immatures (progéniteurs) a été observée (217, 218, 236-238) alors qu'aucun état infectieux sous-jacent ne soit observé (239). Des études animales ayant rapporté une inflammation myocardique associée à la dysfonction cardiaque observée au décours d'un exercice d'endurance (217-219), nous ont amené à nous questionner sur le rôle potentiel de l'inflammation systémique induite par l'effort dans la genèse de l'inflammation myocardique observée dans ces études animales.

Dans un ce second travail, réalisé à partir des prélèvements sanguins effectués lors de la même épreuve d'ultra trail où nous avons rapporté la cinétique de survenue de la dysfonction échocardiographique, nous nous sommes intéressés à la cinétique per effort du taux plasmatique d'IL-6. Ce biomarqueur reflétant un état systémique pro inflammatoire a été utilisé comme un « proxy » des conséquences inflammatoires à court terme d'une course d'ultra-trail. Nous avons observé une augmentation du taux plasmatique d'IL-6 survenant précocement au début de l'épreuve. Cette augmentation est associée à l'intensité de l'effort et demeure stable malgré la réduction de l'intensité de l'effort liée à la diminution de la vitesse de course.

Ce travail a été publié en 2022 dans la revue International Journal of Environmental Research and Public Health.

Relationship between Exercise Intensity and IL-6 Increase during an 80 km Long-Distance Running Race.

Jouffroy R, Anglicheau D, Mansencal N, Toussaint JF, Antero J.

Int J Environ Res Public Health. 2022 May 24;19(11):6368.

## INTRODUCTION

L'impact de l'AP modérée et régulière sur la prévention primaire d'au moins 35 pathologies chroniques<sup>1</sup> et sur les maladies cardiovasculaires est reconnu<sup>2</sup>. Ses effets bénéfiques sont en partie dus à l'effet anti-inflammatoire de l'exercice impliquant des médiateurs biologiques parmi lesquels les interleukines (IL)<sup>2,3</sup>.

Les exercices de longue distance, en particulier les courses à pied, gagnent en popularité et sont de plus en plus répandus dans le monde entier<sup>4,5</sup>. Initialement définie comme une distance supérieure à 42 kilomètres, à ce jour une course de longue distance est définie par une durée d'au moins 6 heures<sup>6</sup>.

L'interleukine-6 (IL-6), l'une des cytokines les plus étudiées, est une cytokine inflammatoire jouant un rôle central en tant que médiateur de propagation de la réponse inflammatoire systémique. La concentration plasmatique d'IL-6 est associée et prédit le risque d'événements cardiovasculaires<sup>7</sup>, en particulier l'athérosclérose<sup>8</sup> et les événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque)<sup>9</sup> et le décès<sup>7</sup>. Néanmoins, aucune association causale entre la concentration plasmatique d'IL-6 et la survenue de maladies n'est, à ce jour, clairement établie.

L'IL-6 est libérée dans le sang par les cellules musculaires squelettiques<sup>10</sup>. L'exercice physique est reconnu pour augmenter les niveaux de cytokines sensibles à l'inflammation, en particulier l'IL-6<sup>11</sup> avec atteinte d'un pic immédiatement après l'exercice<sup>11-13</sup>. La concentration plasmatique d'IL-6 augmente rapidement, dans les 30 minutes, après un exercice intense aigu<sup>14</sup>. Ensuite, on observe une augmentation de la concentration plasmatique d'IL-6 de manière presque exponentielle<sup>15</sup>, atteignant un pic à la fin de l'exercice avant de revenir à la concentration plasmatique d'avant l'exercice dans les 24 premières heures<sup>16</sup>. Pendant l'exercice, l'IL-6 a été particulièrement étudiée<sup>17</sup> afin de refléter la réponse d'inflammation systémique. Cependant, les précédentes études ont évalué la concentration plasmatique d'IL-6 avant et après la course<sup>18-21</sup> et non sa cinétique pendant la course. Les facteurs déterminant la concentration plasmatique d'IL-6 sont principalement représentés par la durée de l'exercice<sup>12,15</sup> mais aussi son intensité<sup>12,22</sup>. L'intensité de l'exercice peut être indirectement représentée par la masse musculaire impliquée dans la course et/ou par la vitesse de la course<sup>23,24</sup>. Lors d'une course de longue distance, la vitesse de course diminuant progressivement en raison de la fatigue, l'intensité de l'exercice varie, et par conséquent la relation entre l'intensité de l'exercice et la concentration

plasmatique d'IL-6 n'est par conséquent pas linéaire. A ce jour, à notre connaissance, aucune étude ne rapporte la cinétique de l'IL-6 pendant une course de longue distance. Cette étude vise à décrire la cinétique de l'IL-6 chez les coureurs lors d'une course à pied de longue de 80 kilomètres et sa relation avec l'intensité de l'exercice.

## METHODES

Vingt participants masculins amateurs sains de l'Ecotrail de 80 km de la course Paris Ile-de-France<sup>®</sup> 2014 (dénivelé total de 1500 m) ont été prospectivement inclus dans l'étude. Trois points de ravitaillement étaient prédéfinis par l'organisation de la course, respectivement au 21<sup>ème</sup> kilomètre, au 53<sup>ème</sup> kilomètre et au 80<sup>ème</sup> kilomètre. Le départ de la course a eu lieu le 14 mars 2014 à midi. Tout au long de la course, les participants avaient un accès libre et illimité à la nourriture et à l'eau.

Tous les coureurs amateurs sains ont été recrutés par voie électronique avant le début de la course, par le biais d'une annonce sur le site Internet de la course ([www.traildeparis.com](http://www.traildeparis.com)), dans les deux semaines précédant le départ de la course.

Les participants étaient des adultes (âge >18 ans), de sexe masculin, ayant participé à une course d'ultra-endurance (distance >50 km) au cours des 12 mois précédents. Les participants âgés de moins de 18 ans et/ou de sexe féminin - afin d'éviter les effets d'une grossesse inconnue - et/ou d'une maladie ou d'une blessure dans le mois précédant la course et/ou de la prise de médicaments ou de drogues dans les 3 mois précédant la course n'ont pas été inclus dans l'étude.

Tous les participants ont donné leur consentement écrit, libre et éclairé pour leur participation avant le début de la course.

Des échantillons de sang (1 ml) ont été prélevés avant le départ de la course (0 km), pendant la course à la fin de chaque section (21 km et 53 km) et immédiatement après le passage de la ligne d'arrivée (80 km). Les prélèvements sanguins ne nécessitaient qu'un arrêt d'une minute. Les échantillons de sang ont été prélevés par une infirmière, collectés et immédiatement conservés sur de la glace et envoyés à un hôpital de Paris pour être analysés ultérieurement. La concentration plasmatique d'IL-6 a été mesurée par la méthode d'immuno-chemiluminescence (Roche Diagnostics<sup>®</sup>).

Les 3 points de ravitaillement (21, 53 et 80 km) ont permis de définir 3 sections : section 1 (S1) : 0 à 21 kilomètres [0-k21], section 2 (S2) : 21 à 53 kilomètres [k21-k53] et section 3 (S3) : 53 à 80 kilomètres [k53-k80].

Afin d'évaluer l'intensité de l'exercice, les variations absolue et relative de la concentration plasmatique d'IL-6 ont été calculées dans chacune des 3 sections et comparées à l'intensité de l'exercice. L'intensité de la course a été évaluée par la durée \* vitesse de la course, dans la même section respectivement.

Les variables continues avec une distribution normale sont exprimées par la moyenne  $\pm$  l'écart type tandis que les variables continues avec une distribution non gaussienne sont exprimées par la médiane et l'écart interquartile [1<sup>er</sup> quartile – 3<sup>ème</sup> quartile]. Les données catégorielles sont exprimées en valeur absolue et pourcentage.

Les comparaisons ont été effectuées à l'aide du test de Wilcoxon. La corrélation a été évaluée avec le test de corrélation R<sup>2</sup> de Pearson. La signification statistique a été définie par une valeur p de <0,05. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide de R 3.4.2<sup>©</sup> (<http://www.R-project.org> ; the R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche).

Le comité d'organisation de la course et le comité de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale Paris Ile-de-France IV ont approuvé le protocole (Référence : 2014/07) également validé par l'agence nationale de la santé (Numéro EudraCT : 2014-A00205-42).

## RESULTATS

Le 14 mars 2014, jour de la course, le temps était clair (pas de pluie), et la température était de 14 degrés Celsius.

Tous les sujets étaient entraînés avec une durée moyenne d'entraînement de  $5 \pm 3$  heures par semaine au cours des 12 derniers mois soit en moyenne  $46 \pm 18$  km par semaine. Tous les sujets étaient expérimentés en matière de trail running, avec une moyenne de  $5 \pm 3$  courses de trail running par an et une moyenne de  $6 \pm 4$  ans d'expérience en matière de trail running. L'âge moyen était de  $43 \pm 7$  ans et l'indice de masse corporelle moyen était de  $23,7 \pm 2,3$  kg.m<sup>-2</sup>.

Aucun des sujets n'a déclaré avoir couru ou pratiqué un sport dans les 2 jours précédant la course.

Aucun sujet n'a déclaré avoir pris des médicaments ou des drogues au cours des 3 mois précédents, et aucun n'a déclaré avoir été malade dans le mois précédant la course.

Les 20 sujets (100%) ont tous atteints la ligne d'arrivée, ont été examinés et ont bénéficié d'une prise de sang avant le départ, à la fin de chaque section et immédiatement après la fin de la course.

La durée moyenne de la course était de  $668 \pm 60$  minutes (minimum=549 ; maximum=762).

La vitesse moyenne de la course était de  $7,3 \pm 0,7$  km.h<sup>-1</sup> (minimum=6,3 ; maximum=8,8) mais a progressivement diminué le long des 3 sections de S1 à S3 :  $9,9 \pm 0,8$  en S1,  $7,0 \pm 0,8$  en S2 et  $6,1 \pm 0,8$  km.h<sup>-1</sup> en S3 (Tableau 1 et Figure 1).

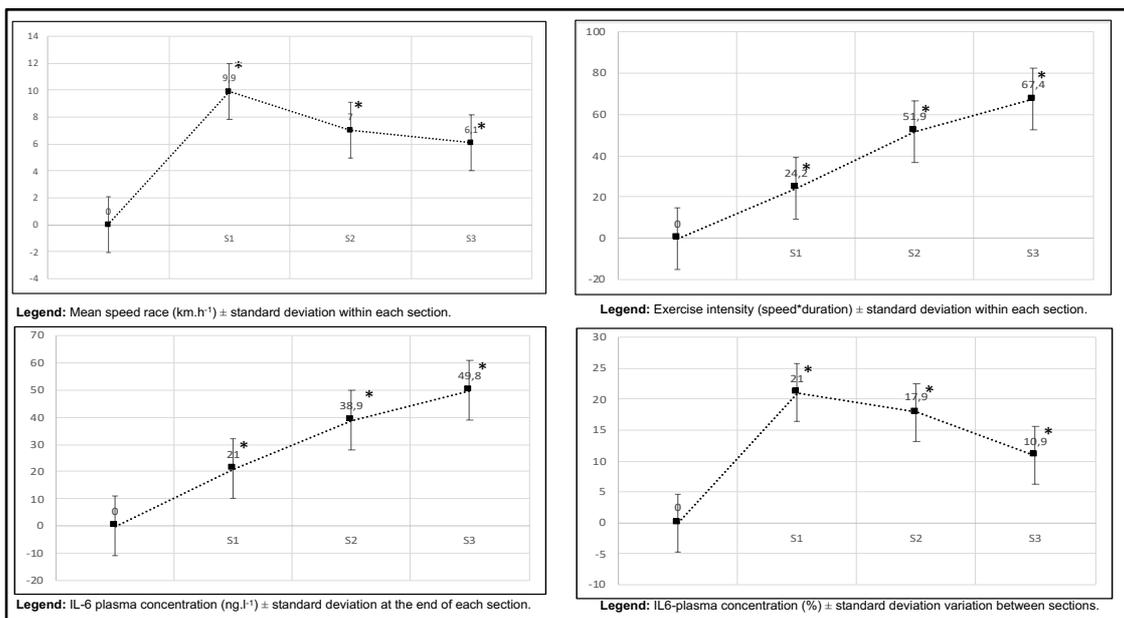


Figure 1 : Évolution de la vitesse de course, de l'intensité, des variations absolues et relatives de l'IL-6 entre les différentes sections. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart type.

\* traduit une différence significative par rapport à S1 ( $p < 0,05$ ).

Tableau 1 : Valeurs de l'IL-6 PC, course de vitesse au sein de la section, variation de la concentration plasmatique d'IL-6 entre les sections. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart type.

Paramètre	S1	S2	S3
IL6-PC (ng.l <sup>-1</sup> ) [N<7,5]	21,0 $\pm$ 11,3	38,9 $\pm$ 13,0*	49,8 $\pm$ 11,9*
Vitesse de course (km.h <sup>-1</sup> )	9,9 $\pm$ 0,8	7,0 $\pm$ 0,8*	6,1 $\pm$ 0,8*
Intensité de l'exercice	24,2 $\pm$ 0,5	51,9 $\pm$ 3,2*	67,4 $\pm$ 4,5*
Variation d'IL-6 PC entre les sections (ng.l <sup>-1</sup> )	21,0 $\pm$ 11,3	17,9 $\pm$ 15,2*	10,9 $\pm$ 13,9

Légende : IL6-PC=concentration plasmatique d'interleukine 6. S1 : section 1 de 0 à 21 kilomètres, S2 : section 2 de 21 à 53 kilomètres et S3 : section 3 de 53 à 80 kilomètres. Les valeurs entre parenthèses font référence à la plage normale.

\* traduit une différence significative par rapport à S1 ( $p < 0,05$ ).

La concentration plasmatique moyenne d'IL-6 a augmenté de manière significative, atteignant sa valeur maximale dans la dernière section de course : 2,1  $\pm$  0,6 ng.l<sup>-1</sup> avant la course, 21,0  $\pm$  11,3 ng.l<sup>-1</sup> au kilomètre 21, 38,9  $\pm$  13,0 ng.l<sup>-1</sup> au kilomètre 53 et 49,8  $\pm$  11,9 ng.l<sup>-1</sup> au kilomètre 80 (Figure 1).

Aucune corrélation significative n'a été observée entre la concentration plasmatique d'IL-6, la vitesse et la durée de la course ( $p > 0,05$ ) au 21<sup>ème</sup>, 53<sup>ème</sup> et 80<sup>ème</sup> kilomètres respectivement.

L'intensité de l'exercice (vitesse\*durée) a significativement augmenté entre S1 (24,2  $\pm$  0,5) et S2 (51,9  $\pm$  3,2) ( $p = 0,04$ ) mais pas entre S2 et S3 (67,4  $\pm$  4,5) ( $p = 0,69$ ) (Tableau 1).

La variation de la concentration plasmatique d'IL-6 diffère significativement entre les sections S1 (21,0  $\pm$  11,3 ng.l<sup>-1</sup>) et S2 (17,9  $\pm$  15,2 ng.l<sup>-1</sup>) ( $p = 0,01$ ) mais pas entre S2 et S3 (10,9  $\pm$  13,9 ng.l<sup>-1</sup>) ( $p = 0,21$ ) et S1 et S3 ( $p = 0,19$ ).

Une association significative a été retrouvée entre l'intensité de l'exercice et la concentration plasmatique d'IL-6 à la fin de chaque section : S1 ( $p=0,03$ ), S2 ( $p=0,04$ ) et S3 ( $p<10^{-3}$ ).

La variation de la concentration plasmatique d'IL-6 était significativement associée à l'intensité de l'exercice dans les sections S1 ( $p=0,03$ ) et S2 ( $p=2.10^{-3}$ ) mais pas dans la section S3 ( $p=0,06$ ).

## DISCUSSION

Au cours d'une course à pied de longue distance, nous avons observé une augmentation significative de la concentration plasmatique d'IL-6 significativement associée à l'intensité de la course à pied. L'augmentation de l'IL-6 pendant une course à pied longue distance se produit au début de la course et reste stable après la réduction de l'intensité liée à la diminution de la vitesse de course.

A notre connaissance, cette étude est la première à évaluer l'évolution de la concentration plasmatique d'IL-6 rapportée à l'intensité de l'exercice physique.

L'interleukine-6 (IL-6) est l'une des cytokines les plus étudiées<sup>15</sup>, c'est une cytokine inflammatoire médiatrice de la réponse inflammatoire systémique après avoir été libérée dans le sang des cellules musculaires squelettiques afin de répondre à la privation d'énergie<sup>11</sup>. Des études préalables ont rapporté qu'après une augmentation précoce de la concentration<sup>13,25</sup>, la concentration plasmatique d'IL-6 atteint un pic à la fin de l'exercice<sup>13</sup> avant de revenir à la concentration plasmatique préexercice au cours des 24 premières heures<sup>14</sup>. Néanmoins, la relation entre la concentration plasmatique d'IL-6 et l'intensité de l'exercice n'a jamais été explorée en raison des approches méthodologiques - la méthodologie des études précédentes n'ayant évalué la concentration plasmatique d'IL-6 qu'avant et après la course<sup>18-21</sup>.

La durée<sup>12,15</sup> et l'intensité<sup>12,22</sup> de l'exercice physique sont les principaux facteurs déterminant la concentration plasmatique d'IL-6. Étant donné qu'au cours d'une course de fond, la vitesse de course diminue progressivement en raison de la fatigue, l'intensité de l'exercice diminue également, ce qui suggère que la relation entre l'intensité de l'exercice et la concentration plasmatique d'IL-6 n'est pas linéaire. Nous pourrions supposer que la réduction de la vitesse de course à pied explique principalement la relation négative entre l'IL-6 et l'intensité. De plus, cette hypothèse est soutenue par la masse musculaire constante impliquée dans la course à pied expliquant que la concentration plasmatique d'IL-6 est également plus influencée par

la vitesse que par la durée de la course<sup>23,24</sup>. Comme les caractéristiques individuelles innées et acquises influencent la concentration plasmatique d'IL-6 au repos mais aussi en réponse à l'exercice physique<sup>15,25,26</sup>, nous avons choisi d'évaluer la variation entre les sections, chaque volontaire étant considéré comme son propre témoin. De plus, en raison de la longueur de la course, la concentration plasmatique d'IL-6 a été indexée sur la vitesse correspondante pour chaque section.

Nos résultats sont cohérents avec les études antérieures rapportant que la concentration plasmatique d'IL-6 augmente avec la durée de l'exercice<sup>15, 27, 28, 30</sup> et revient à sa valeur basale après la fin de l'exercice physique<sup>14, 25,31</sup>. En course à pied, la capacité à maintenir la vitesse dépend de la masse musculaire des membres concernés<sup>32</sup>. Les valeurs relativement plus faibles de la concentration plasmatique d'IL-6 observées dans notre étude par rapport aux études précédentes pourraient s'expliquer par le fait que pour la course de longue distance, une masse musculaire plus petite semble être plus efficace, contrairement à la course de courte distance nécessitant une plus grande explosivité<sup>23,24</sup>.

L'IL-6 est un médiateur important de la réponse inflammatoire systémique dont le rôle exact reste débattu entre la médiation des complications létales et une " hormone d'alarme " reflétant les lésions des cellules endothéliales<sup>33</sup>.

Notre étude présente des points forts et des limites. Il s'agit d'une étude portant sur un petit échantillon. Les apports en aliments et boissons n'ont pas été standardisés entre tous les volontaires et peuvent contribuer en partie à la concentration plasmatique d'IL-6. Seuls des volontaires masculins ont participé à l'étude ; de plus nous ne pouvons pas extrapoler les résultats au sexe féminin. Nous ne pouvons pas non plus exclure que les participants impliqués dans l'étude actuelle n'aient pas un niveau basal "supra-normal" inflammatoire sous-jacent et/ou une réponse modérée en termes d'intensité de la réponse inflammatoire<sup>34</sup>, liée à leur pratique fréquente d'exercices de longue distance<sup>35</sup> suggérant une adaptation potentielle de l'organisme à l'intensité de la pratique de la course à pied à long terme. Nous ne pouvons pas exclure que les participants aient eu des maladies inconnues ou des blessures influençant la concentration plasmatique de l'IL-6 à la base et/ou modulant la réponse de l'hôte. En raison de la conception de l'étude, nous ne sommes pas en mesure de déterminer si les participants ont atteint leurs performances maximales. La conception méthodologique ne permet pas de conclure à une relation de cause à effet entre la pratique d'une course de longue distance et l'augmentation de l'IL-6. Cette étude

rapporte une augmentation de la concentration plasmatique d'IL-6 sans pouvoir déterminer sa ou ses origines : cellules sanguines et/ou musculaires et/ou neuronales et/ou adipocytaires. De plus, nous avons défini l'intensité par la vitesse \* durée de la course ; cependant, la définition de l'intensité n'est pas consensuelle<sup>12,36</sup>.

Malgré ses limites, cette étude est la première à évaluer la concentration plasmatique d'IL-6 et sa variation indexée à l'intensité lors d'une course de longue distance, observant un pic d'augmentation d'IL-6 non retrouvé après indexation à l'intensité de l'effort physique. Le pic précoce de la concentration plasmatique d'IL-6 peut être lié à la vitesse et nous pouvons supposer que la diminution de l'intensité reflétée par la diminution de la vitesse de course peut être liée à une diminution de la réserve sympathique, associée à une diminution progressive de la fréquence cardiaque, et à une diminution de la vitesse qui, dans la course de longue distance, tend vers une valeur limite, en fonction du taux catabolique maximal de l'organisme<sup>33</sup>.

## CONCLUSION

Une augmentation significative de la concentration plasmatique d'IL-6 se produit au début d'une course de longue distance. Cette augmentation reste stable après la diminution de l'intensité liée à la diminution de la vitesse de course. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats préliminaires et leur signification sur la santé.

## RÉFÉRENCES DE L'ARTICLE

1. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012 Apr;2(2):1143-211. doi: 10.1002/cphy.c110025.
2. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015 Dec;25 Suppl 3:1-72. doi: 10.1111/sms.12581.
3. Muñoz-Cánoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *FEBS J*. 2013 Sep;280(17):4131-48. doi: 10.1111/febs.12338. Epub 2013 Jun 18.
4. Cejka N, Rüst CA, Lepers R, Onywera V, Rosemann T, Knechtle B. Participation and performance trends in 100-km ultra-marathons worldwide. *J Sports Sci*. 2014;32(4):354-66. doi: 10.1080/02640414.2013.825729. Epub 2013 Sep 9.

5. Scheer V. Participation Trends of Ultra Endurance Events. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2019 Mar;27(1):3-7. doi: 10.1097/JSA.000000000000198.
6. da Fonseca-Engelhardt K, Knechtle B, Rüst CA, Knechtle P, Lepers R, Rosemann T. Participation and performance trends in ultra-endurance running races under extreme conditions - 'Spartathlon' versus 'Badwater'. *Extrem Physiol Med.* 2013 May 1;2(1):15. doi: 10.1186/2046-7648-2-15.
7. Held C, White HD, Stewart RAH, Budaj A, Cannon CP, Hochman JS, Koenig W, Siegbahn A, Steg PG, Soffer J, Weaver WD, Östlund O, Wallentin L; STABILITY Investigators. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017 Oct 24;6(10):e005077. doi: 10.1161/JAHA.116.005077.
8. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Sep;32(9):2045-51. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179705.
9. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev.* 2014 May-Jun;22(3):147-51. doi: 10.1097/CRD.000000000000021.
10. Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends Immunol.* 2014 Jun;35(6):262-9. doi: 10.1016/j.it.2014.02.008. Epub 2014 Mar 26.
11. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008 Oct;88(4):1379-406. doi: 10.1152/physrev.90100.2007
12. Domínguez R, Sánchez-Oliver AJ, Mata-Ordoñez F, Feria-Madueño A, Grimaldi-Puyana M, López-Samanes Á, Pérez-López A. Effects of an Acute Exercise Bout on Serum Hepcidin Levels. *Nutrients.* 2018 Feb 14;10(2):209. doi: 10.3390/nu10020209
13. Alfaro-Magallanes VM, Barba-Moreno L, Rael B, Romero-Parra N, Rojo-Tirado MA, Benito PJ, Swinkels DW, Laarakkers CM, Díaz ÁE, Peinado AB. Hepcidin response to interval running exercise is not affected by oral contraceptive phase in endurance-trained women. *Scand J Med Sci Sports.* 2021 Mar;31(3):643-652. doi: 10.1111/sms.13894. Epub 2020 Dec 7

14. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest.* 2017 Aug;47(8):600-611. doi: 10.1111/eci.12781. Epub 2017 Jul 19.
15. Reihmane D, Jurka A, Tretjakovs P, Dela F. Increase in IL-6, TNF- $\alpha$ , and MMP-9, but not sICAM-1, concentrations depends on exercise duration. *Eur J Appl Physiol.* 2013 Apr;113(4):851-8. doi: 10.1007/s00421-012-2491-9. Epub 2012 Sep 19.
16. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev.* 2006;12:6-33.
17. Howatson G, McHugh MP, Hill JA, Brouner J, Jewell AP, van Someren KA, Shave RE, Howatson SA. Influence of tart cherry juice on indices of recovery following marathon running. *Scand J Med Sci Sports.* 2010 Dec;20(6):843-52. doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.01005.x.
18. Laupheimer MW, Perry M, Benton S, Malliaras P, Maffulli N. Resveratrol exerts no effect on inflammatory response and delayed onset muscle soreness after a marathon in male athletes.: A randomised, double-blind, placebo-controlled pilot feasibility study. *Transl Med UniSa.* 2014 Apr 8;10:38-42.
19. Scheer V, Tiller NB, Doutreleau S, Khodae M, Knechtle B, Pasternak A, Rojas-Valverde D. Potential Long-Term Health Problems Associated with Ultra-Endurance Running: A Narrative Review. *Sports Med.* 2022 Apr;52(4):725-740. doi: 10.1007/s40279-021-01561-3. Epub 2021 Sep 20.
20. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Liu Q, Kurakake S, Okamura N, Kumae T, Umeda T, Sugawara K. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Feb;35(2):348-55. doi: 10.1249/01.MSS.0000048861.57899.04.
21. Skinner S, Nader E, Stauffer E, Robert M, Boisson C, Cibiel A, Foschia C, Feasson L, Robach P, Millet GY, Connes P. Differential impacts of trail and ultra-trail running on cytokine profiles: An observational study. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2021;78(3):301-310. doi: 10.3233/CH-211121.
22. Bergfors M, Barnekow-Bergkvist M, Kalezic N, Lyskov E, Eriksson JW. Short-term effects of repetitive arm work and dynamic exercise on glucose metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol Scand.* 2005 Apr;183(4):345-56. doi: 10.1111/j.1365-201X.2005.01407.x.

23. Hirose L, Nosaka K, Newton M, Laveder A, Kano M, Peake J, Suzuki K. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev.* 2004;10:75-90.
24. Ostrowski K, Hermann C, Bangash A, Schjerling P, Nielsen JN, Pedersen BK. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J Physiol.* 1998 Dec 15;513 ( Pt 3)(Pt 3):889-94. doi: 10.1111/j.1469-7793.1998.889ba.x.
25. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys Williams G, Guralnik JM, Ferrucci L. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004 Mar;59(3):242-8. doi: 10.1093/gerona/59.3.m242.
26. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Kavouras S, Stefanadis C; ATTICA Study. The associations between leisure-time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease: the ATTICA Study. *Prev Med.* 2005 Apr;40(4):432-7. doi: 10.1016/j.ypmed.2004.07.010.
27. Comassi M, Vitolo E, Pratali L, Del Turco S, Dellanoce C, Rossi C, Santini E, Solini A. Acute effects of different degrees of ultra-endurance exercise on systemic inflammatory responses. *Intern Med J.* 2015 Jan;45(1):74-9. doi: 10.1111/imj.12625.
28. Wallberg L, Mikael Mattsson C, Enqvist JK, Ekblom B. Plasma IL-6 concentration during ultra-endurance exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2011 Jun;111(6):1081-8. doi: 10.1007/s00421-010-1737-7. Epub 2010 Nov 27.
29. Fischer CP, Hiscock NJ, Penkowa M, Basu S, Vessby B, Kallner A, Sjöberg LB, Pedersen BK. Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle. *J Physiol.* 2004 Jul 15;558(Pt 2):633-45. doi: 10.1113/jphysiol.2004.066779. Epub 2004 May 28.
30. Antero-Jacquemin J, Desgorces FD, Dor F, Sedeaud A, Haïda A, LeVan P, Toussaint JF. Row for your life: a century of mortality follow-up of French olympic rowers. *PLoS One.* 2014 Nov 17;9(11):e113362. doi: 10.1371/journal.pone.0113362.
31. Yargic MP, Torgutalp S, Akin S, Babayeva N, Torgutalp M, Demirel HA. Acute long-distance trail running increases serum IL-6, IL-15, and Hsp72 levels. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2019 Jun;44(6):627-631. doi: 10.1139/apnm-2018-0520

32. Hiilloskorpi HK, Pasanen ME, Fogelholm MG, Laukkanen RM, Mänttari AT. Use of heart rate to predict energy expenditure from low to high activity levels. *Int J Sports Med.* 2003 Jul;24(5):332-6. doi: 10.1055/s-2003-40701.
33. Thurber C, Dugas LR, Ocobock C, Carlson B, Speakman JR, Pontzer H. Extreme events reveal an alimentary limit on sustained maximal human energy expenditure. *Sci Adv.* 2019 Jun 5;5(6):eaaw0341. doi: 10.1126/sciadv.aaw0341.
34. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ, Thijs LG, Aarden LA. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood.* 1989 Oct;74(5):1704-10
35. Middelbeek RJW, Motiani P, Brandt N, Nigro P, Zheng J, Virtanen KA, Kalliokoski KK, Hannukainen JC, Goodyear LJ. Exercise intensity regulates cytokine and klotho responses in men. *Nutr Diabetes.* 2021 Jan 7;11(1):5. doi: 10.1038/s41387-020-00144-x.
36. Barbosa LP, da Silva Aguiar S, Santos PA, Dos Santos Rosa T, Maciel LA, de Deus LA, Neves RVP, de Araújo Leite PL, Gutierrez SD, Sousa CV, Korhonen MT, Degens H, Simões HG. Relationship between inflammatory biomarkers and testosterone levels in male master athletes and non-athletes. *Exp Gerontol.* 2021 Aug;151:111407. doi: 10.1016/j.exger.2021.111407

Afin de compléter ces travaux visant à évaluer le retentissement et la cinétique à court terme des modifications biologiques inflammatoires systémiques observées au cours d'une épreuve d'ultra-endurance, nous avons participé en novembre 2021 à une étude en collaboration avec 10 autres équipes de recherche lors du Trail Scientifique de Clécy 2021 (TSC 2021) du 11 au 14 novembre 2021. L'originalité de cette collaboration avec d'autres équipes de recherche devraient permettre de rechercher des corrélations et/ou des associations permettant de guider les recherches futures s'attachant à une approche explicative mécanistique. Lors de l'interprétation des résultats des prélèvements biologiques effectués, nous avons prévu de prendre en compte la durée relativement importante des arrêts effectués entre les 6 boucles de 26 kilomètres, la 10<sup>ème</sup> position de l'équipe de prélèvements biologiques parmi les équipes scientifiques ainsi que la réalisation des prélèvements après que les participants aient pu se reposer et se restaurer à volonté. En effet, les biomarqueurs de l'inflammation systémique étant sensibles à l'environnement mais aussi aux

ingestas, bien que ces derniers aient été quantifiés par une autre équipe de recherche, ils ont pour la plupart une demi-vie courte devant faire considérer la relativité de la valeur absolue mesurée. Aussi, la comparaison directe des résultats observés lors de cet ultra-trail avec ceux pouvant être rapportés lors d'ultra-trail officiels chronométrés et classants, comme l'UTMB® ou le Grand Raid de La Réunion®, n'est pas possible. En effet lors d'ultra-trails officiels, les durées d'arrêt aux ravitaillements sont restreintes avec un maximum de 30 minutes afin de ne pas être hors délai et pouvoir être déclarés « finisher » après avoir franchi la ligne d'arrivée dans les délais impartis.

Le protocole d'étude a été publié dans la revue The Journal of Medical Internet Research Research Protocol en 2022 (240) et constitue le 3<sup>ème</sup> article de cette thèse.

Study of the Kinetics of the Determinants of Performance During a Mountain Ultramarathon: Multidisciplinary Protocol of the First Trail Scientifique de Clécy 2021.

Mauvieux B, Hingrand C, Drigny J, Hodzic A, Baron P, Hurdiel R, Jouffroy R, Vauthier JC, Pessiglione M, Wiehler A, Degache F, Pavaille S, Heyman E, Plard M, Noirez P, Dubois B, Esculier JF, Nguyen AP, Van Cant J, Roy Baillargeon O, Pairot de Fontenay B, Delaunay PL, Besnard S.  
JMIR Res Protoc. 2022 Jun 15;11(6):e38027.

## INTRODUCTION

Le trail running est une discipline sportive définie par l'ITRA comme une compétition pédestre se déroulant en milieu naturel de manière semi-autonome ou autonome et dans le respect de l'éthique sportive, de l'équité, de la solidarité et de l'environnement (1).

La pratique de l'ultra-trail, chef de file des épreuves d'ultra-endurance, témoigne d'un engouement populaire exponentiel. En France, par exemple, depuis la première édition de l'Ultra-trail du Mont Blanc, le nombre d'arrivants est passé de 67 en 2003 à 1685 en 2017 (1556 en 2019 et 1521 en 2021), et le nombre de demandes d'inscription de 722 à 5575 (2). En 2001, 150 trails étaient organisés en France, ils étaient plus de 2500 en 2015 (3). Une étude réalisée par la Fédération française des industries du sport et des loisirs fait état d'un créneau d'environ 3,5 millions de pratiquants de trail sur les 17 millions de " coureurs " recensés en France en 2017 (4).

## Un engouement pour la recherche autour des disciplines de l'ultra-endurance

Parallèlement à cet engouement populaire, l'ultra-endurance et l'ultra-trail en particulier sont des domaines qui intéressent de plus en plus la communauté scientifique. Si l'on regarde le nombre de publications indexées sur PubMed incluant les termes " ultra-trail " ou " ultra-endurance " ou " ultra-marathon ", on trouve à ce jour 650 références avec une augmentation significative ces dernières années (figure 1). Cependant, le volume de publications reste faible par rapport à d'autres disciplines ; les termes "soccer" ou "tennis" par exemple conduisent respectivement à 9974 et 8127 articles indexés.

Ce contraste est lié à la relative jeunesse des disciplines d'ultra-endurance mais aussi au manque de financement disponible pour la recherche en médecine du sport et en sciences du sport en général (5). Par ailleurs, la majorité des publications sont des études observationnelles. Moins de 5% des articles répertoriés sont des essais contrôlés randomisés et moins de 1% sont des revues systématiques ou des méta-analyses (5).

Les disciplines de l'ultra-endurance et l'ultra-trail en particulier offrent un très vaste champ de recherche en santé publique, en sciences fondamentales et en sciences humaines. La relative jeunesse de la discipline et les contraintes matérielles et logistiques de la mise en place d'une recherche biomédicale in-situ lors de courses d'ultra-trail expliquent le peu d'études (6).

Par exemple, en analysant les études publiées sur Pubmed de 2019 à 2021 avec les mots " ultra marathon " ou " ultra-trail ", sur les 171 articles publiés, seules 23 études ont pu réaliser un protocole pré, per et post course. Malheureusement, ces études se concentrent souvent sur une variable ou un domaine d'étude [7-28] , notamment la fonction musculaire, cardiaque, rénale ou les fonctions psycho-motivationnelles. De plus, sur ces 23 études, 12 protocoles ont été réalisés sur tapis roulant (8,12,18,26), sur route ou sur piste non technique (11,16,17,19,23,25), sur de courtes distances (28) ou dans un environnement extrême (20).

	Review méta-analyse	ou Pré-post situ	in	Laboratoire	Pre, per, post in situ	Sans objet
2019	15	20		7	7	3
2020	16	23		9	6	4
2021	17	23		7	9	5

Tableau 1 : Répartition des méthodes de mesure pour les études sur Pubmed contenant les mots ultra-trail ou ultra marathon

En 2019, l'étude de Belinchon-deMiguel et al. (29) a pu adopter une approche intégrative de la performance en intégrant des mesures physiologiques (anthropométrie, fréquence cardiaque, pression sanguine, saturation en oxygène, force musculaire, hydratation), des paramètres d'entraînement des participants, des paramètres nutritionnels, des paramètres psychologiques (stress perçu, état général de santé mentale). Cependant, ces mesures n'ont été effectuées qu'en période pré-post-course, ne permettant pas de mettre en lumière leur cinétique. D'autres paramètres n'ont pas été étudiés lors de ces études, tels que les facteurs psychomotivationnels, la thermorégulation, la fonction cardiaque, l'activité myotendineuse et l'inflammation. Les risques sanitaires liés à la pratique de cette discipline ne sont pas étudiés.

### Sélection des variables identifiées comme déterminants de la performance

Les variables sélectionnées étaient basées sur des travaux scientifiques en matière d'ultra marathon, de trail running ou d'ultra-trail.

		Références
<b>Fonction musculaire</b>	Force musculaire et puissance	(30–32)
	Fatigue neuromusculaire	(33)
<b>Thermorégulation</b>	Température corporelle	(34,35)
	Température cutanée	(34,35)
	Régulation	(36)
<b>Fonction cardiaque</b>	Pression artérielle	[13], [23]
	Volumes ventriculaires et fonction	[13], [23]
	FC and VFC	(15,37–40)
<b>Sommeil et privation de sommeil</b>	Avant la course	(41) (42)
	Nap	(42)
	Structure du sommeil pré, per, post	(41) (42) (43)
	Hallucination	(41)
	Vigilance	(41) (44)
<b>Cognition spatiale</b>	Posture	(13)
	Balance	(13,45)
<b>Chaussures</b>	Blessures	(46),(47)
	Volume du pied	(46),(48)
<b>Biomécanique de course</b>	Modifications des paramètres cinétiques	(49),(50),(51,52) (53,54)
<b>Activité myotendineuse de la hanche</b>	Rigidité et fatigue	(55–58)
<b>Marqueurs biologiques de l'inflammation</b>	Marqueurs pro et anti-inflammatoires	(59–65)
	Marqueurs du sepsis, du métabolisme, de la fonction rénale et de la fonction cardiaque	(66–70)(71)
<b>Glycémie</b>	Contrôle	(72)

	Rôle du sang	(73)
<b>Psychologie</b>	Motivation	(74) (75)
<b>Profile et traits de personnalité</b>	Compétences pour une présence attentive à soi, aux autres, au monde venu	(76)
	Capacité à se projeter dans un événement futur	(76)
<b>Anthropométrie</b>	Masse grasse	(77)
	Masse corporelle maigre	(78)
	IMC	(79)

Tableau 2 : Paramètres retenus pour notre étude et revus dans la littérature

## OBJECTIFS

### Objectif principal :

L'objectif de ce protocole est d'étudier in-situ la cinétique des facteurs déterminants de la performance lors d'une épreuve d'ultra-endurance de trail-running. Cet objectif principal est décliné en plusieurs sous objectifs propres à chaque équipe scientifique.

### Exploration physiologique :

- Étudier la relation entre la capacité de thermorégulation et la performance.
- Quantifier la dégradation des déterminants musculaires et biomécaniques de la performance (fonction musculaire, fonction locomotrice, fonction posturale statique et dynamique).
- Étudier la variabilité des paramètres cardiorespiratoires (FC, VRC, fréquence respiratoire).
- Analyser les adaptations aiguës des volumes cardiaques, de la contractilité et de la relaxation du myocarde par échocardiographie trans-thoracique.
- Étudier les variations per-effort et post-effort des marqueurs biologiques de l'inflammation, des fonctions cardiaques, rénales et neurologiques.
- Évaluer l'impact de l'ultra-trail sur l'équilibre glycémique des coureurs.
- Évaluer le sommeil avant, pendant et après une course d'ultra-endurance.

### Exploration biomécanique :

- Étudier la variation des propriétés élastiques et architecturales du complexe gastrocnémien-tendon d'Achille en utilisant l'élastographie par ultrasons.
- Étudier les effets de la fatigue sur la biomécanique du trail-running.
- Étudier la relation entre les besoins liés aux chaussures et les caractéristiques morphologiques, biomécaniques et sensorielles du coureur d'ultra-endurance.

### **Exploration psycho cognitive et sociologique :**

- Évaluer la cognition spatiale.
- Déterminer l'effet de l'exercice combiné à la privation de sommeil sur le temps de réponse, l'attention soutenue et la somnolence.
- Étudier les déterminants psychologiques de la performance dans un sport d'ultra-endurance.
- Étudier le lien entre le profil des pratiquants confirmés ou élites de l'ultra-endurance et leur capacité à être attentif à soi, aux autres et au monde en mobilisant différents indicateurs.

## **METHODE**

### **Recrutement**

Cette étude expérimentale a inclus 55 participants volontaires, 43 hommes et 12 femmes, âgés de 25 à 70 ans, expérimentés dans les épreuves d'ultra-trail (2 courses de  $\pm$  160 km réalisées dans les 24 derniers mois), ne présentant aucune contre-indication à la pratique de ce sport et habitant sur le méridien de Greenwich.

Un bilan médical avec un électrocardiogramme (ECG) et une échographie cardiaque, réalisé la veille de la course, a permis d'inclure les participants.

Un bilan médical a été réalisé 24 heures après l'arrivée ou l'abandon, puis 1 à 2 mois après la course (par téléconsultation).

### **Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Participants présentant des contre-indications cardiaques ou extracardiaques à une AP intense.
- Sujet ayant couru un ultra-trail (160 km) après le 2 septembre 2021.
- Femmes enceintes ou allaitantes
- Sujet mineur
- Inclusion du sujet dans un autre protocole de recherche biomédicale pendant la présente étude
- Refus de participer, impossibilité d'accéder au bulletin ou de le lire
- Trouble de la déglutition

- Trouble chronique du transit (maladie de Crohn, cancer digestif...)
- IRM prévue dans les 48 heures précédant la course
- Participants ayant des antécédents médicaux (pathologie pulmonaire, pathologie cardiaque, hypertension artérielle) ou présentant une maladie inflammatoire, rénale, cardiaque ou neurologique significative observée lors de la visite d'inclusion (la veille de la course).
- Tous les coureurs sous traitement médical.
- Blessures musculaires et orthopédiques récentes limitant la course à pied (moins de 15 jours).
- Antécédents de chirurgie de l'articulation de la cheville (par exemple, arthrodèse)
- Raideur articulaire correspondant à des amplitudes de moins de 15° de flexion dorsale (flexion) et 35° de flexion plantaire (extension)
- Antécédents de chirurgie du pied ou de la cheville
- Trouble sensoriel important au niveau du pied (perte de sensation).
- Asymétrie pathologique entre le pied droit et le pied gauche.
- Pathologie/traumatisme du membre inférieur
- Pathologie neurologique centrale et/ou périphérique
- Participant ayant subi un décalage horaire de plus de 2 heures dans le mois précédant l'événement (jet lag).

## **COURSE**

Le départ a été donné le 11/11/2021 à 14h30. La course est divisée en 6 boucles identiques de 26 kms et 1000m de D+ et se déroule en semi-autonomie, chaque coureur doit être autonome en eau et en nourriture entre chaque point de ravitaillement. A la fin de chaque boucle, les coureurs ont eu accès à un poste de ravitaillement identique à celui d'une course classique. Après ce ravitaillement, les coureurs se déplaçaient vers la zone scientifique et le chronomètre était mis en pause pour la durée des tests scientifiques. Une fois les tests terminés, les coureurs entamaient une nouvelle boucle et le chronomètre était relancé.

Les barrières de temps ont été mises en place sur la base de calculs effectués sur des courses similaires afin de reproduire les contraintes d'une vraie course.

Jour	Heure de dernier départ	Tour	Distance cumulée (km)	Dénivelé positif cumulé (m)	Heure de fin de tour la plus tardive	Durée maximale par tour	Vitesse minimale par tour (Km/h)	Durée dédiée à la science
11/11/2021	14h30	1	26	1000	19h30	5h	5,2	1h
11/11/2021	20h30	2	52	2000	2h30	6h	4,3	1h
12/11/2021	3h30	3	78	3000	10h30	7h	3,7	1h
12/11/2021	11h30	4	104	4000	19h30	8h	3,25	1h
12/11/2021	20h30	5	130	5000	5h	8h30	3	1h
13/11/2021	6h	6	156	6000	15h	9h	2,8	1h

Tableau 3 : Barrière horaire par tour

Les mesures ont été effectuées de 36 à 3 heures avant le départ de la course pour les mesures avant la course, à la fin de chaque tour et/ou en continu pendant la course pour les mesures par course, puis à l'arrivée et de 24 heures à 10 jours après la course pour les mesures après la course.

Si un sujet abandonnait la course, le temps et la distance parcourue étaient recueillis. Le sujet devait ensuite participer aux tests post-course.

Une fois la course terminée, l'heure a été relevée et les mesures post-course ont été effectuées dans l'heure qui a suivi. Des mesures à la 24<sup>ème</sup> heure après la fin de la course ont également été effectuées et suivies pendant une semaine après la course.

## MATERIEL

### Exploration physiologique :

Anthropométrie :

Une mesure de la masse corporelle en kilogrammes est effectuée avec une balance Tanita BC545N. La composition corporelle est évaluée le matin de la course et sur la ligne d'arrivée à l'aide d'un impédancemètre SECA mBCA 525 en position couchée pour déterminer la proportion et la répartition de la graisse, de l'eau et des muscles ainsi que d'autres paramètres corporels (dépense énergétique au repos). Il s'agit d'une technique non invasive (conforme à la norme CE) validée par rapport aux normes de référence (80).

Température :

L'analyse de la température corporelle a été réalisée par ingestion d'une capsule E-Celcius (Bodycap, France). Il s'agit d'un dispositif médical ingéré (conforme à la norme

CE) qui est non invasif car il ne pénètre pas la barrière de la peau ou des muqueuses. Il est relié à un moniteur externe qui permet de mesurer et d'enregistrer la température corporelle en continu. Les capsules peuvent être ingérées sans danger (17,7x8,9mm, 1,7g) et sont éliminées par voie naturelle en 1-3 jours dans les selles. Ce dispositif est valide, reproductible, bien toléré [8-11] et n'affecte pas les performances de l'athlète. La capsule e-Celsius a également une grande précision de la T° de 0,2°C.

Le matin de la course, au moment du petit-déjeuner, les participants ont avalé une capsule e-Celsius qui permettait de mesurer en continu la température centrale. Un patch cutané e-Celsius était placé sur un gilet que les coureurs devaient porter tout au long de la course pour enregistrer la température corporelle. En cas d'expulsion, de nouvelles capsules étaient activées et ingérées chaque fois que nécessaire. Le taux d'acquisition choisi était de 1 point de données par minute.

La température et l'humidité ambiantes ont été mesurées par 2 stations météo Vaisala Air Quality Transmitter AQT530(CE) installées sur le parcours à la base scientifique (Km 0) et à la mi-course (Km13).

## Force musculaire et puissance

### Mesure de la force isométrique maximale des extenseurs du genou

Les sujets étaient assis sur une chaise quadriceps dans une position standardisée : bras croisés, mains sur les épaules, dos en contact avec le dossier, regard horizontal, angulation du genou au départ à 90°. Ils avaient 2 essais alternatifs par jambe, c'est-à-dire 1 répétition maximale à gauche, puis à droite, puis à gauche et à nouveau à droite.

Cette mesure a été répétée la veille (à l'entraînement), le matin de la course, à la fin de chaque boucle, à l'arrivée et 24 heures après la course.

### Mesure de la force isométrique maximale des abducteurs de hanche :

Les sujets étaient placés en position couchée sur le côté et devaient s'abaisser contre une sangle inélastique placée en position neutre. Un coussin était placé entre les jambes pour positionner la hanche en position neutre. Une première sangle autour de la taille maintenait le bassin sur la table pour limiter la compensation du tronc. Une seconde sangle était utilisée pour le dynamomètre et était placée 5 cm au-dessus de la malléole externe de la jambe évaluée.

Après deux tests sous-maximaux, il était demandé aux participants d'effectuer au moins trois essais à leur force maximale espacés par 1 min de repos. Cette mesure a été répétée la veille, le matin de la course et à la fin de chaque boucle.

Mesure de la force isométrique maximale des fléchisseurs plantaires de la cheville.

Les sujets étaient assis avec le genou fléchi à 90°. Une sangle de ceinture de sécurité rigide était placée autour de la plante du pied et fixée à une marche afin de fournir une résistance pour le test maximal. La position de la cheville était maintenue à 90° afin d'assurer une position stable de la cheville avec le genou fléchi et le genou droit. Après deux tests sous-maximaux, les participants ont été invités à effectuer au moins trois essais à leur force maximale espacés par 1 min de repos. Cette mesure a été répétée la veille, le matin de la course et à la fin de chaque boucle.

Puissance musculaire des membres inférieurs :

La veille de la course, une évaluation de la puissance musculaire par 3 squat jumps (SJ) sur une plaque de force Vald FD4000 (35x70 cm par plaque) a été réalisée.

Cette mesure a été répétée le matin de la course, à la fin de chaque tour et à l'arrivée de la course. Chaque SJ était séparé par 30 secondes de repos. Les instructions sont les suivantes : garder les mains sur les hanches et sauter le plus haut possible pendant chaque répétition.

Mesure de la force de préhension :

L'évaluation de la force de préhension maximale a été réalisée à l'aide d'un dynamomètre à préhension (Grip, K-Invent, USA) la veille (entraînement), le matin de la course, à la fin de chaque boucle et à l'arrivée. Les sujets sont assis sur une chaise avec leur bras en flexion du coude à 90°. Les instructions sont de presser le dynamomètre aussi fort que possible pendant 5 secondes. Le temps de repos entre chaque essai est de 30 secondes.

Mesure de la fréquence cardiaque (FC), de la fréquence respiratoire (FC) et de la variabilité de la fréquence cardiaque (HRV) :

Les participants ont été équipés d'un gilet physiologique Hexoskin pro (Carre Technologies Inc, Québec) pour mesurer la FC et la VRC, la fréquence respiratoire pendant la nuit précédant la course, pendant la course et pendant les 10 nuits suivant la course.

Électrocardiogramme (ECG) et échocardiographie trans-thoracique (ETT) :

Un ECG et une ETT ont été réalisés pour tous les participants la veille de la course et à l'arrivée ou à l'abandon. Un sous-groupe de 30 coureurs (13 athlètes féminines et 17 athlètes masculins appariés selon l'âge) a été sélectionné pour une évaluation ETT supplémentaire à la fin de chaque tour. La pression artérielle a été mesurée après chaque examen échocardiographique (pour respecter 10 minutes de repos calme) à l'aide d'un moniteur automatisé (Omron®, USA) avec un brassard de taille appropriée. L'évaluation échocardiographique des volumes et de la fonction cardiaques a été réalisée conformément aux directives actuelles (81,82) , à l'aide d'un système échocardiographique disponible dans le commerce (Philips Epiq 7 équipé d'un transducteur X5-1 xMATRIX-array). L'examen a été réalisé sur place pour chaque participant en position de décubitus latéral gauche avec un protocole échocardiographique standardisé. Toutes les mesures échocardiographiques, acquises pendant une brève apnée, ont été stockées numériquement pour une analyse des données hors ligne qui sera effectuée par un seul opérateur en aveugle du point de temps de l'étude (TOMTEC-Arena TTA2, TOMTEC Imaging Systems GMBH, Allemagne). Les dimensions des ventricules gauche et droit et des oreillettes seront évaluées à partir de vues parasternales et apicales en 2D. Les volumes ventriculaires 3D et les fractions d'éjection seront obtenus à l'aide du logiciel TOMTEC 4D-analysis. Les déformations ventriculaires et auriculaires seront basées sur une analyse de speckle tracking. La relaxation du ventricule gauche sera analysée par des indices Doppler (82). Les gradients de pression intraventriculaire diastolique du ventricule gauche, un marqueur de la succion ventriculaire gauche, seront estimés de manière non invasive à partir d'acquisitions échocardiographiques Doppler couleur en mode M réalisées le long de l'axe base-apex du ventricule gauche dans la vue apicale à quatre chambres, comme décrit précédemment (83,84).

Biologie sanguine :

Le matin de la course, à la fin de chaque boucle, à l'arrivée et 24 heures après la course, une ponction veineuse a été effectuée chez les participants en position assise. Des échantillons de sang (2ml) ont été prélevés sur l'avant-bras et ont été recueillis dans des tubes d'héparine et de citrate. Les échantillons ont été centrifugés et ont été aliquotés pour des analyses ultérieures afin de mesurer. Des vacutainers sans

coagulant, avec sérum EDTA et héparinés permettent d'obtenir du sérum et du plasma pour des analyses ultérieures.

- Les taux plasmatiques de IL1, IL6, TNF alpha, PS100, NSE et CRP (marqueurs pro-inflammatoires) et IL4, IL10 et IL13 (marqueurs anti-inflammatoires).
- Les paramètres étudiés liés à la septicémie seront : Granzyme B, HSP70, IL-1a, IL8, MIP-1a, MIP-1b, MMP-8).
- Les paramètres étudiés liés au métabolisme seront les suivants : Ghréline, GIP, GLP-1, Glucagon, Insuline, Insuline Leptine PAI-1 (total), Resistine, Visfatine), C-Peptide, Cortisol, Polypeptide pancréatique, Proinsuline, Peptide YY).
- Les paramètres étudiés relatifs à l'inflammation seront : sCD30, sEGFR, sgp130, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-2R $\alpha$ , sIL-4R, sIL-6R, sRAGE, sTNFR1, sTNFR2, sVEGF-R1, sVEGF-R2, sVEGF-R3
- Les paramètres étudiés en relation avec la fonction rénale seront : numération formule sanguine, ionogramme sanguin avec calcium, phosphore, magnésium, urée, créatinine, NGAL, KIM-1, lipocaline plasmatique et urinaire.

Une analyse des gaz du sang veineux a été immédiatement réalisée à l'aide du dispositif médical Stat Profile Prime - Nova Biomedical® permettant la mesure de l'hémoglobine et le calcul de l'hématocrite.

Glycémie :

La veille de la course, un capteur de glucose interstitiel continu (FreeStyle Libre Pro, Abbott) a été placé à l'arrière du bras (sous-cutané) par les investigateurs. Ce capteur est utilisé en mode masqué, les coureurs n'ont donc pas eu accès en direct à leurs valeurs de glycémie, afin de ne pas interférer avec leurs stratégies de course habituelles. Le capteur est auto-calibré et ne doit pas être manipulé une fois installé. Les taux de glycémie sont estimés à partir des taux de glucose interstitiels mesurés à intervalles de 15 minutes entre le moment où le capteur a été posé et celui où il a été retiré, 9 jours après la course.

En outre, le glucose plasmatique a été analysé à partir des échantillons de sang veineux prélevés le matin avant la course, à la fin de chaque boucle, à la fin de la course et 24 heures après.

Exploration du sommeil :

Un questionnaire sur le sommeil (adapté des questionnaires existants Spiegel, Epworth, Vis-Morgen) a été complété par tous les participants avant, pendant (si une sieste était nécessaire) et après la course.

La nuit avant la course et les 7 nuits après la course, les participants ont été équipés du gilet Hexoskin pro, mesurant le sommeil de manière indirecte par actimétrie.

Le sommeil a également été enregistré par des mesures d'électroencéphalogramme (EEG) à l'aide d'un Somfit lors des siestes pendant la course, et dans les 7 nuits suivant la course pour un sous-groupe (Compumedics Limited, Australie).

La veille de la course, le jour du départ, à la fin de chaque boucle et à l'arrivée ou à l'abandon, les participants ont été invités à remplir une échelle de somnolence subjective de Karolinska (KSS).

Exploration biomécanique :

Propriétés élastiques et architecturales du complexe tendineux du gastrocnémien-Achille

L'examen échographique a été réalisé à l'aide d'un transducteur à réseau linéaire (EPIQ Elite avec transducteur eL18-4 ElastQ Imaging shear wave elastography, Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA). Tous les participants ont été examinés en position couchée, le genou en extension et la cheville fixée en position neutre. Les deux jambes ont été évaluées. La section transversale du tendon d'Achille (en mm<sup>2</sup>) a été mesurée au niveau entre les malléoles (85). Des images échographiques panoramiques longitudinales du muscle gastrocnémien médial ont été obtenues. L'angle de Pennation et la longueur du fascicule ont été mesurés au milieu et à la partie distale du muscle (86). Les propriétés élastiques du muscle gastrocnémien médial ont été mesurées dans la vue longitudinale à 30 % de la longueur du muscle en utilisant les valeurs du module d'Young (en kPa) déterminées par élastographie ultrasonore à ondes de cisaillement (87). Des cercles de région d'intérêt (ROI) ont été placés dans le ventre du muscle et l'élasticité médiane, l'élasticité maximale et l'élasticité moyenne ont été recueillies. Les mesures ont été effectuées avant la course et ont été répétées à la fin du 2ème tour, du 4ème tour, à l'arrivée ou à la retraite et 6 heures après la course.

Cinétique de course et cinématique :

Les données ont été collectées la veille du Trail Scientifique Clécy (10 minutes d'échauffement avant de collecter les données pendant quelques secondes pour la cinématique), ainsi que pendant la course, à la fin de chaque boucle, 30 mètres avant la fin d'un tour sur une portion plate, pavée et couverte.

La cinématique de la course a été évaluée à l'aide d'une caméra vidéo haute définition et d'un système Optojump (Microgate, Italie) à la fin de chaque boucle. La caractérisation du schéma de frappe du pied (arrière-pied, médio-pied, avant-pied) à l'aide d'une caméra vidéo est une méthode d'évaluation valide et précise (88–90).

L'angle de frappe du pied lors du contact initial a également été mesuré à l'aide de la caméra haute définition à 240 images par seconde. La vitesse et la longueur des pas, ainsi que le temps de contact avec le sol et les mouches ont été mesurés à l'aide d'un système Optojump composé de capteurs fixes de 15m x 1,5 m, qui ont été positionnés dans une tente de 18m x 3m sur une section plane. Cet instrument a été validé par rapport à un tapis roulant instrumenté (91). Des capteurs RunScribe ont également été utilisés en continu tout au long de la course pour mesurer les paramètres cinématiques de la foulée. Les variables d'intérêt étaient le schéma de frappe du pied, la puissance, le temps de vol, le rapport de vol, la fréquence des pas et le temps de contact avec le sol, qui se sont avérés précédemment valides et fiables (92).

Les boucles ont été décomposées en sections (montées, descentes, plats) afin d'isoler les variables et d'analyser les temps de course intermédiaires.

Chaussures :

La veille de la course, des informations sur les chaussures de trail utilisées par les sujets (marque, modèle, taille, poids, épaisseur de la semelle et dénivelé, flexibilité torsionnelle et longitudinale, technologies de contrôle du mouvement et l'indice minimaliste (93) ont été recueillies. Un questionnaire visant à définir leurs besoins, leurs attentes et leurs préférences concernant les chaussures utilisées a également été réalisé.

Mesure des pieds :

Un scan des deux pieds a été réalisé à l'aide d'un scanner 3D photogrammétrique (FeetBox3D, Corpus-e, Stuttgart, Allemagne). Un modèle 3D des pieds a été reconstruit, permettant d'observer les changements structurels induits par la course (gonflement).

Cette mesure a été prise avant la course et répétée à la fin de chaque tour et à l'arrivée ou à l'abandon.

Exploration cognitive, psychologique et sociologique :

Des tests d'orientation spatiale en réalité virtuelle ont été réalisés avant, pendant (à chaque boucle) et après la course.

Les participants étaient positionnés debout sur une plateforme posturale avec un casque de réalité virtuelle. Ils ont reçu 8 essais par test (VVS, RFT et orientation) avec plusieurs conditions sensorielles (inclinaison visuelle, stimulation vestibulaire externe) associées à des paradigmes visuels. La moyenne des essais a été mesurée. L'objectif était de déterminer les capacités de rééquilibrage postural et le risque de chute en fonction de la préférence sensorielle.

Contrôle postural :

Le contrôle postural a été mesuré pendant 50 secondes sur une plaque K-Force (K-Invent, USA). Cette mesure a été répétée à la fin de chaque boucle, à l'arrivée et 24 heures après la course.

Tests cognitifs :

La veille de la course, le matin de la course, à la fin de chaque boucle, puis à l'arrivée ou après l'abandon, les coureurs ont été invités à évaluer un test simple de temps de réponse en série de 5 minutes (94). Le nombre d'erreurs appelées " erreurs d'omission " (par exemple, les lapsus d'attention, historiquement définis comme un temps de réponse  $\geq 500$  ms) plus les " erreurs de commission " (par exemple, les réponses sans stimulus, les faux départs ou un temps de réponse  $< 100$  ms) sont les mesures de résultats primaires. Les temps de réponse moyens sont également calculés. Une mesure de la somnolence perçue avec l'échelle de somnolence de Karolinska (KSS) complète l'évaluation objective.

Test de motivation :

Le matin de la course, à la fin de chaque boucle, sur la ligne d'arrivée et 24 heures après la course, les participants ont rempli un test de motivation.

La méthodologie consistait à demander aux participants d'effectuer deux tests sur un ordinateur, chacun durant environ 3 minutes. La version longue de ces tests est décrite par Schmidt et al. (95). L'un concerne l'effort physique et l'autre l'effort mental. La version courte a déjà été mise en œuvre lors de l'ultra-trail de la Réunion (Grand Raid). Dans chaque épreuve, il est demandé aux participants d'essayer de gagner le plus d'argent possible. L'argent est virtuel (comme dans un jeu vidéo), mais le montant

gagné est utilisé pour classer les participants. Chaque épreuve comporte une pièce ou un billet (10c, 1€ ou 10€) que vous pouvez gagner si vous faites de votre mieux. Le maximum est propre à chaque participant et est mesuré lors de la visite d'avant course, qui permet de donner des instructions.

Chaque épreuve consiste en 9 essais (3 par niveau d'incitation) où le participant doit soit presser une poignée le plus fort possible (effort physique), soit résoudre un maximum de comparaisons numériques en un temps limité (effort mental). A la fin de chaque essai, le sujet est informé de sa performance et de la somme d'argent gagnée, calculée comme la fraction de l'incitation correspondant à la fraction de l'effort maximal réalisé. L'effort maximal correspond à la contraction musculaire maximale produite lors de la visite d'étalonnage (effort physique) et au temps minimal nécessaire pour effectuer 10 comparaisons numériques (effort mental).

Questionnaire sociologique :

Avant la course, les participants ont dû remplir un questionnaire sociologique sur leur capacité à être attentif à eux-mêmes, aux autres et au monde, à l'aide de différents indicateurs.

Autres mesures effectuées :

Utilisation de tablettes Crosscall Core T4 (France) avec le logiciel Quicktape Survey (Canada) pour fusionner les questionnaires de chaque équipe scientifique.

**Ordre de passage des tâches :**

Afin de réduire l'impact d'une mesure sur une autre pour les mesures d'avant course, un ordre de passage des tâches a été imposé. Il n'y a donc pas eu de randomisation. La figure 2 ci-dessous présente l'ordre de passage de la partie scientifique.



## Listing des Tests

1. Clinique du coureur : Test force musculaire
2. Ravitaillement – Stand Paramédical
3. Test de sauts sur plateforme de force
4. Mesure de la densité des chaussures
5. Déchargement Runscribe
6. Vestiaires
7. Déchargement du Boitier Hexoskin
8. Test de Vigilance
9. Test Système Vestibulaire + Stabilométrie
10. Prise de sang et prise de Tension Artérielle
11. Vérification capteur Glycémie
12. Echographie myotendineuse (tour 2 – 4 et 6)
13. Echographie cardiaque pour les coureurs concernés
14. Test de force musculaire sur chaise à quadriceps
15. Scan des pieds
16. Test de motivation
17. Récupération du boitier Hexoskin et du gilet
18. Vestiaire
19. Récupération du Runscribe

## RESULTATS

Sur les 60 coureurs sélectionnés pour le Trail Scientifique, 56 se sont présentés et 55 ont été sélectionnés pour l'étude, parmi lesquels 43 hommes (âge moyen :  $45,6 \pm 14,6$  ans ; taille moyenne :  $1,76 \pm 0,07$ m ; poids moyen :  $70,26 \pm 7,77$  kg ; IMC moyen  $22,7 \pm 1,96$  et MG moyenne :  $9,71 \pm 5,37\%$ ) et 12 femmes (âge moyen :  $43,83 \pm 9,66$  ans ;

poids moyen :  $53,5 \pm 5,49$  kg ; IMC moyen :  $19,73 \pm 1,14$  ; MG moyenne :  $17,7 \pm 4,82\%$ ). Une femme a été exclue de l'étude en raison de sa participation à un ultra marathon de 160 km une semaine avant le protocole. Il y a eu 14 abandons pour les raisons suivantes : hypothermie perçue (n=2), épuisement généralisé (n=5), problèmes gastriques (n=4), douleurs musculo-squelettiques (n=3).

Nous avons réalisé des temps intermédiaires sur l'ensemble de la course (tableau 3). Le temps de course correspond au temps mis pour effectuer les 6 boucles. Le temps d'arrêt correspond au temps passé à la base de vie (ravitaillement et soins paramédicaux). Le temps scientifique correspond au temps passé sur les différentes mesures scientifiques.

Dans une course classique de trail-running, le temps de course et le temps d'arrêt font partie du chronométrage final. Ici, cette valeur est représentée par le temps total.

	Durée de course	Durée d'arrêt	Temps dédié à la science	Temps total (durée de course + durée d'arrêt)	Durée du protocole (temps total + temps dédié à la science)
<b>Durée moyenne pour les finishers (hh:min:ss) (n=41)</b>	23:20:08	02:09:40	05:20:53	<b>01:29:48</b>	30:50:41
<b>Ecart type pour les finishers (hh:min:ss)</b>	03:31:11	01:18:53	00:56:21	<b>04:33:58</b>	5:14:38
<b>1er homme</b>	17:11:02	0:38:12	3:53:49	17:49:14	21:43:03
<b>1<sup>ère</sup> femme</b>	19:44:52	1:05:57	4:48:53	20:50:49	25:39:42

Tableau 3 : Chronométrage et temps intermédiaires

Pour les finishers, le temps moyen dédié à la science sur l'ensemble de la course était de  $5h20 \pm 56$  minutes, soit une moyenne de 1h04m/tour, soit  $17,43 \pm 2,08\%$  du temps du protocole. A titre indicatif, le temps passé à la base de vie pour les rafraîchissements, la sieste, les soins des pieds et la kinésithérapie représente 6,65% du temps du protocole.

Pour les non-finishers, le temps scientifique correspond à 18,16% du temps du protocole et 8,13% du temps du protocole a été consacré aux arrêts à la base de vie.

Le temps moyen par boucle est présenté dans le tableau 4 ci-dessous pour l'ensemble des coureurs et les catégories finishers et non-finishers.

		Tour 1	Tour 2	Tour 3	Tour 4	Tour 5	Tour 6
<b>Nombre de coureurs</b>		55	55	53	50	44	41
<b>Durée moyenne (hh:min:ss)</b>		03:00:43	03:31:18	03:58:25	04:14:23	04:24:41	04:38:40
<b>Ecart type (hh:min:ss)</b>		00:20:04	00:25:50	00:40:15	00:39:39	00:54:26	00:57:45
<b>Durée moyenne pour les finishers (hh:min:ss) (n=41)</b>		02:57:48	03:27:10	03:51:47	04:07:34	04:18:52	04:38:40
<b>Ecart type pour les finishers (hh:min:ss)</b>		00:21:00	00:25:11	00:37:17	00:34:57	00:50:33	00:57:45
<b>Durée moyenne pour les non-finishers (hh:min:ss)</b>		03:09:13	03:43:25	04:21:04	04:45:28	05:44:12	----
<b>Ecart type pour les non-finishers (hh:min:ss)</b>		00:14:31	00:24:42	00:43:23	00:46:48	00:49:03	----

Tableau 4 : Temps moyen par tour (26km 1000m D+) pour le groupe finishers et le groupe des non-finishers

### Événements indésirables

Aucun coureur n'a dû interrompre sa course en raison d'un effet indésirable du protocole.

Nous avons noté quelques lipothymies, sans gravité, lors de certains tests scientifiques, notamment ceux nécessitant une station debout prolongée.

Nous n'avons pas noté de lésions musculaires liées aux tests.

Les ponctions veineuses ont généré des ecchymoses, dues à la difficulté de ponction mais aussi à l'extravasation secondaire à la reprise rapide de la course (une compression forte et durable n'étant pas possible).

De manière anecdotique, il apparaît que 8 ponctions, dont 6 pendant la course, constituent une contrainte majeure.

### DISCUSSION

Notre population est représentative de la population réelle d'une course d'ultra-trail classique. L'âge moyen ( $45 \pm 13,6$  ans) est en accord avec l'étude de Lepers et al. (2019) présentant l'âge moyen sur les différentes courses de l'Ultra-trail du Mont Blanc® (UTMB®, CCC®, OCC®) de 2014 à 2018 puisque la tranche d'âge 40-49 ans

est la plus représentée. Concernant la répartition des hommes et des femmes, nous avons 21,8% de femmes contre 9,8% de femmes sur la ligne de départ de l'UTMB® 2021 (2).

Le temps d'arrêt imposé pour répondre aux exigences du protocole scientifique n'a pas dépassé 20% du temps total. Ces données nous permettent de justifier que notre modèle de course scientifique est plus proche de la réalité grâce à la durée réduite du temps d'arrêt pour les tâches scientifiques par rapport à la durée de la course et des arrêts volontaires.

L'originalité de ce projet est d'avoir permis une approche intégrative des différents paramètres déterminant la performance en ultra-endurance. Notre protocole nous a permis de standardiser les points de mesure avec une boucle fixe et identique pour chaque tour afin de recueillir des points de mesure fixes ou continus sur l'ensemble du parcours, ce qui n'est pas le cas dans les rares études réalisées en course [7- 28]. Les boucles peuvent être comparées entre elles.

Les premiers résultats pour chaque tâche scientifique sont attendus en avril 2022.

#### REFERENCES DE L'ARTICLE

- [1] "Définition du trail -ITRA." [Online]. Available: [https://itra.run/page/259/Definition\\_of\\_trail-running.html](https://itra.run/page/259/Definition_of_trail-running.html).
- [2] "UTMB® - Sommet Mondial du Trail, historique des inscriptions," 2019. [Online]. Available: <https://utmbmontblanc.com/fr/page/227/227.html>.
- [3] "Trail: le marché de la course en pleine nature poursuit son ascension," Le Point, 2019.
- [4] E. LACROIX, Trail Tome 1 : Découvrir, Observer et Modéliser, Amphora. 2018.
- [5] M. D. Hoffman, "State of the science-ultraendurance sports," *Int. J. Sports Physiol. Perform.*, vol. 11, no. 6, pp. 831–832, Sep. 2016.
- [6] B. Knechtle and P. T. Nikolaidis, "Physiology and pathophysiology in ultra-marathon running," *Front. Physiol.*, vol. 9, no. JUN, Jun. 2018.
- [7] D. Jeker et al., "Changes in spatio-temporal gait parameters and vertical speed during an extreme mountain ultra-marathon," *Eur. J. Sport Sci.*, vol. 20, no. 10, pp. 1339–1345, Nov. 2020.

- [8] N. Berger, D. Cooley, M. Graham, C. Harrison, G. Campbell, and R. Best, "Consistency is key when setting a new world record for running 10 marathons in 10 days," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 18, no. 22, Nov. 2021.
- [9] R. J. S. Costa, B. Knechtle, M. Tarnopolsky, and M. D. Hoffman, "Nutrition for ultramarathon running: Trail, track, and road," *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.*, vol. 29, no. 2, pp. 130–140, Mar. 2019.
- [10] Z. Waśkiewicz, P. T. Nikolaidis, A. Chalabaev, T. Rosemann, and B. Knechtle, "Motivation in ultra-marathon runners.," *Psychol. Res. Behav. Manag.*, vol. 12, pp. 31–37, 2019.
- [11] A. Żebrowska et al., "Acute Responses of Novel Cardiac Biomarkers to a 24-h Ultra-Marathon.," *J. Clin. Med.*, vol. 8, no. 1, Jan. 2019.
- [12] B. Knechtle, Z. Jastrzebski, T. Rosemann, and P. T. Nikolaidis, "Pacing During and Physiological Response After a 12-Hour Ultra-Marathon in a 95-Year-Old Male Runner.," *Front. Physiol.*, vol. 9, no. JAN, p. 1875, 2018.
- [13] F. Degache et al., "Postural Control Follows a Bi-Phasic Alteration Pattern During Mountain Ultra-Marathon.," *Front. Physiol.*, vol. 9, no. JAN, p. 1971, 2018.
- [14] R. Jouffroy, X. Lebreton, N. Mansencal, and D. Anglicheau, "Acute kidney injury during an ultra-distance race," *PLoS One*, vol. 14, no. 9, Sep. 2019.
- [15] P. Balducci, D. Saboul, and R. Trama, "Monitoring heart rates to evaluate pacing on a 75-km MUM," *J. Sports Med. Phys. Fitness*, vol. 59, no. 7, pp. 1133–1137, 2019.
- [16] U. Schütz, M. Ehrhardt, S. Göd, C. Billich, M. Beer, and S. Trattnig, "A mobile MRI field study of the biochemical cartilage reaction of the knee joint during a 4,486 km transcontinental multistage ultra-marathon using T2\* mapping," *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, Dec. 2020.
- [17] U. H. W. Schütz et al., "Femoropatellar Joint Reaction Detected during a 4486 KM Ultramarathon with Mobile MRI," *Int. J. Sports Med.*, vol. 41, no. 6, pp. 398–411, Jun. 2020.
- [18] N. Berger, D. Cooley, M. Graham, C. Harrison, and R. Best, "Physiological responses and nutritional intake during a 7-day treadmill running world record," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 17, no. 16, pp. 1–17, Aug. 2020.
- [19] S. König et al., "Long distance running – Can bioprofiling predict success in endurance athletes?," *Med. Hypotheses*, vol. 146, Jan. 2021.

- [20] S. M. Graham, R. J. J. Martindale, M. McKinley, C. Connaboy, G. Andronikos, and A. Susmarski, "The examination of mental toughness, sleep, mood and injury rates in an Arctic ultra-marathon," *Eur. J. Sport Sci.*, 2020.
- [21] L. Cavigli et al., "The acute effects of an ultramarathon on biventricular function and ventricular arrhythmias in master athletes.," *Eur. Hear. journal. Cardiovasc. Imaging*, Feb. 2021.
- [22] A. L. Plakida, "Changes in immunological parameters in ultramarathon runners depending on the duration of the load," *J. Sports Med. Phys. Fitness*, vol. 61, no. 2, pp. 261–268, Feb. 2021.
- [23] M. Jörres, H.-C. Gunga, and M. Steinach, "Physiological Changes, Activity, and Stress During a 100-km-24-h Walking-March.," *Front. Physiol.*, vol. 12, p. 640710, Mar. 2021.
- [24] H. T. Nguyen et al., "Quantitative Magnetic Resonance Imaging Assessment of the Quadriceps Changes during an Extreme Mountain Ultramarathon," *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 53, no. 4, pp. 869–881, Apr. 2021.
- [25] C. Klenk et al., "Cardiac structure and function in response to a multi-stage marathon over 4486 km," *Eur. J. Prev. Cardiol.*, vol. 28, no. 10, pp. 1102–1109, Aug. 2019.
- [26] C. C. F. Howe, N. Swann, O. Spendiff, A. Kosciuk, E. K. L. Pummell, and H. J. Moir, "Performance determinants, running energetics and spatiotemporal gait parameters during a treadmill ultramarathon," *Eur. J. Appl. Physiol.*, vol. 121, no. 6, pp. 1759–1771, Jun. 2021.
- [27] M.-K. Huang et al., "Visual hallucinations in 246-km mountain ultra-marathoners: An observational study," *Chin. J. Physiol.*, vol. 64, no. 5, pp. 225–231, 2021.
- [28] D. Rojas-Valverde et al., "Outpatient assessment of mechanical load, heat strain and dehydration as causes of transitional acute kidney injury in endurance trail runners," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 18, no. 19, Oct. 2021.
- [29] P. Belinchón-deMiguel et al., "Multidisciplinary Analysis of Differences Between Finisher and Non-finisher Ultra-Endurance Mountain Athletes," *Front. Physiol.*, vol. 10, Dec. 2019.
- [30] G. Björklund, M. Swarén, D.-P. Born, and T. Stöggl, "Biomechanical Adaptations and Performance Indicators in Short Trail Running.," *Front. Physiol.*, vol. 10, no. APR, p. 506, 2019.

- [31] P. Balducci, M. Clémençon, R. Trama, Y. Blache, and C. Hautier, "Performance Factors in a Mountain Ultramarathon," *Int. J. Sports Med.*, vol. 38, no. 11, pp. 819–826, Oct. 2017.
- [32] N. Giovanelli, M. Floreani, F. Vaccari, and S. Lazzer, "Peripheral Alterations Affect the Loss in Force after a Treadmill Downhill Run," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 18, no. 15, Aug. 2021.
- [33] G. Y. Millet, V. Martin, and J. Temesi, "The role of the nervous system in neuromuscular fatigue induced by ultra-endurance exercise," *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, vol. 43, no. 11, pp. 1151–1157, 2018.
- [34] E. A. Tansey and C. D. Johnson, "Recent advances in thermoregulation," *Adv. Physiol. Educ.*, vol. 39, no. 1, pp. 139–148, Mar. 2015.
- [35] S. N. Cheuvront and E. M. Haymes, "Thermoregulation and marathon running biological and environmental influences," *Sport. Med.*, vol. 31, no. 10, pp. 743–762, 2001.
- [36] O. Hue, S. Henri, M. Baillot, S. Sinnapah, and A. P. Uzel, "Thermoregulation, hydration and performance over 6 days of trail running in the tropics," *Int. J. Sports Med.*, vol. 35, no. 11, pp. 906–911, Oct. 2014.
- [37] A. Fornasiero, A. Savoldelli, D. Fruet, G. Boccia, B. Pellegrini, and F. Schena, "Physiological intensity profile, exercise load and performance predictors of a 65-km mountain ultra-marathon," *J. Sports Sci.*, vol. 36, no. 11, pp. 1287–1295, Jun. 2018.
- [38] J. Oliveira-Rosado et al., "Physiological profile of adult male long-distance trail runners: variations according to competitive level (national or regional)," *Einstein (Sao Paulo)*, vol. 18, p. eAO5256, 2020.
- [39] L. Schmitt, J. Regnard, and G. P. Millet, "Monitoring Fatigue Status with HRV Measures in Elite Athletes: An Avenue Beyond RMSSD?," *Front. Physiol.*, vol. 6, no. NOV, p. 343, 2015.
- [40] S. Lazzer, D. Salvadego, E. Rejc, A. Buglione, G. Antonutto, and P. E. Di Prampero, "The energetics of ultra-endurance running," *Eur. J. Appl. Physiol.*, vol. 112, no. 5, pp. 1709–1715, 2012.
- [41] R. Hurdiel et al., "Combined effects of sleep deprivation and strenuous exercise on cognitive performances during The North Face® Ultra Trail du Mont Blanc® (UTMB®)," *J. Sports Sci.*, vol. 33, no. 7, pp. 670–674, Apr. 2015.
- [42] M. Poussel et al., "Sleep Management Strategy and Performance in an Extreme Mountain Ultra-marathon," *Res. Sport. Med.*, vol. 23, no. 3, pp. 330–336, Jul. 2015.

- [43] R. H. Pauline Baron, Éric Hermand, Charlotte Elsworth-Edelsten, Thierry Pez , Valentin Bourlois, Benoit Mauvieux, "Sleep and subjective recovery in amateur trail runners after the Ultra-Trail du Mont Blanc  (UTMB )," *J. Sport. Sci. –Sous Press.*, 2021.
- [44] R. Hurdziel et al., "Cognitive performance and self-reported sleepiness are modulated by time-of-day during a mountain ultramarathon," *Res. Sport. Med.*, vol. 26, no. 4, pp. 482– 489, Oct. 2018.
- [45] F. Degache et al., "Running mechanics during the world's most challenging mountain ultramarathon," *Int. J. Sports Physiol. Perform.*, vol. 11, no. 5, pp. 608–614, Jul. 2016.
- [46] N. Horvais and P. Samozino, "Effect of midsole geometry on foot-strike pattern and running kinematics," *Footwear Sci.*, vol. 5, no. 2, pp. 81–89, 2013.
- [47] L. S. Anderson et al., "The impact of footwear and packweight on injury and illness among long-distance hikers," *Wilderness Environ. Med.*, vol. 20, no. 3, pp. 250–256, 2009.
- [48] G. P. Pavailler, S., Horvais, N., and Millet, "Foot dimensions and sensitivity evolution during extreme mountain ultra-marathon," in *Abstracts from the 5th annual congress on Medicine&Science in ultra-endurance sports*, S1-1 S1-9., 2018.
- [49] G. Vernillo et al., "Biomechanics of graded running: Part I - Stride parameters, external forces, muscle activations," *Scand. J. Med. Sci. Sport.*, vol. 30, no. 9, pp. 1632–1641, Sep. 2020.
- [50] J. Padulo, D. Powell, R. Milia, and L. P. Ardig , "A Paradigm of Uphill Running," *PLoS One*, vol. 8, no. 7, pp. 1–8, 2013.
- [51] M. Giandolini et al., "Effect of the fatigue induced by a 110-km ultramarathon on tibial impact acceleration and lower leg kinematics," *PLoS One*, vol. 11, no. 3, Mar. 2016.
- [52] S. Vermand et al., "Running biomechanics alterations during a 40 km mountain race," *J. Sports Med. Phys. Fitness*, Jan. 2022.
- [53] A. Werkhausen, K. Albracht, N. J. Cronin, G. Paulsen, J. Bojsen-M ller, and O. R. Seynnes, "Effect of Training-Induced Changes in Achilles Tendon Stiffness on Muscle-Tendon Behavior During Landing," *Front. Physiol.*, vol. 9, no. JUN, Jun. 2018.
- [54] A. Werkhausen et al., "Training-induced increase in Achilles tendon stiffness affects tendon strain pattern during running.," *PeerJ*, vol. 7, no. 4, p. e6764, 2019.
- [55] J. R. Fletcher and B. R. MacIntosh, "Running Economy from a Muscle Energetics Perspective.," *Front. Physiol.*, vol. 8, no. JUN, p. 433, 2017.

- [56] J. R. Fletcher and B. R. MacIntosh, "Changes in Achilles tendon stiffness and energy cost following a prolonged run in trained distance runners," *PLoS One*, vol. 13, no. 8, Aug. 2018.
- [57] D. C. Nieman, "Marathon training and immune function," *Sport. Med.*, vol. 37, no. 4–5, pp. 412–415, 2007.
- [58] C. Vassalle et al., "Innovative approach to interpret the variability of biomarkers after ultra-endurance exercise: The multifactorial analysis," *Biomark. Med.*, vol. 8, no. 6, pp. 881–891, Jul. 2014.
- [59] A. E. Jeukendrup et al., "Relationship between gastro-intestinal complaints and endotoxaemia, cytokine release and the acute-phase reaction during and after a long-distance triathlon in highly trained men," *Clin. Sci.*, vol. 98, no. 1, pp. 47–55, 2000.
- [60] A. Mastaloudis, J. D. Morrow, D. W. Hopkins, S. Devaraj, and M. G. Traber, "Antioxidant supplementation prevents exercise-induced lipid peroxidation, but not inflammation, in ultramarathon runners," *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 36, no. 10, pp. 1329–1341, May 2004.
- [61] D. C. Nieman et al., "Influence of carbohydrate ingestion on immune changes after 2 h of intensive resistance training," *J. Appl. Physiol.*, vol. 96, no. 4, pp. 1292–1298, Apr. 2004.
- [62] D. C. Nieman et al., "Cytokine changes after a marathon race," *J. Appl. Physiol.*, vol. 91, no. 1, pp. 109–114, 2001.
- [63] D. C. Nieman, C. L. Dumke, D. A. Henson, S. R. McAnulty, S. J. Gross, and R. H. Lind, "Muscle damage is linked to cytokine changes following a 160-km race," *Brain. Behav. Immun.*, vol. 19, no. 5, pp. 398–403, Sep. 2005.
- [64] R. Walsh, "Lifestyle and mental health," *Am. Psychol.*, vol. 66, no. 7, pp. 579–592, Oct. 2011.
- [65] D. M. Cooper, S. Radom-Aizik, C. Schwindt, and F. Zaldivar, "Dangerous exercise: Lessons learned from dysregulated inflammatory responses to physical activity," *J. Appl. Physiol.*, vol. 103, no. 2, pp. 700–709, Aug. 2007.
- [66] B. K. Pedersen and L. Hoffman-Goetz, "Exercise and the immune system: Regulation, integration, and adaptation," *Physiol. Rev.*, vol. 80, no. 3, pp. 1055–1081, 2000.
- [67] E. Fehrenbach and M. E. Schneider, "Trauma-induced systemic inflammatory response versus exercise-induced immunomodulatory effects," *Sport. Med.*, vol. 36, no. 5, pp. 373–384, 2006.

- [68] U. Haglund, "Gut ischaemia," *Gut*, vol. 35, no. 1 SUPPL., 1994.
- [69] M. Poussel et al., "Ultramarathon and Renal Function: Does Exercise-Induced Acute Kidney Injury Really Exist in Common Conditions?," *Front. Sport. Act. Living*, vol. 0, p. 71, Jan. 2020.
- [70] K. Ishihara, N. Uchiyama, S. Kizaki, E. Mori, T. Nonaka, and H. Oneda, "Application of continuous glucose monitoring for assessment of individual carbohydrate requirement during ultramarathon race," *Nutrients*, vol. 12, no. 4, Apr. 2020.
- [71] K. Ishihara et al., "Contribution of solid food to achieve individual nutritional requirement during a continuous 438 km mountain ultramarathon in female athlete," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 18, no. 10, May 2021.
- [72] M. Pessiglione, F. Vinckier, S. Bouret, J. Daunizeau, and R. Le Bouc, "Why not try harder? Computational approach to motivation deficits in neuro-psychiatric diseases," *Brain*, vol. 141, no. 3, pp. 629–650, Mar. 2018.
- [73] B. Blain, C. Schmit, A. Aubry, C. Hausswirth, Y. Le Meur, and M. Pessiglione, "Neurocomputational Impact of Physical Training Overload on Economic Decision-Making," *Curr. Biol.*, vol. 29, no. 19, pp. 3289-3297.e4, Oct. 2019.
- [74] M. Plard, "La course sur sentier, pratique immersive de réalité appréciée, oasis de résonance," *Nat. Récréation*, vol. 7, no. Des pratiques récréatives en nature à contre-temps, pp. 33–46, 2019.
- [75] J. R. Alvero-Cruz et al., "Prediction of Performance in a Short Trail Running Race: The Role of Body Composition," *Front. Physiol.*, vol. 10, Oct. 2019.
- [76] G. Björklund, M. Swarén, D. P. Born, and T. Stöggl, "Biomechanical adaptations and performance indicators in short trail running," *Front. Physiol.*, vol. 10, no. APR, pp. 1–10, 2019.
- [77] M. D. Hoffman, D. K. Lebus, A. C. Ganong, G. A. Casazza, and M. Van Loan, "Body composition of 161-km ultramarathoners," *Int. J. Sports Med.*, vol. 31, no. 2, pp. 106–109, 2010.
- [78] D. E. Lieberman and D. M. Bramble, "The evolution of marathon running: capabilities
- [79] R. M. Lang et al., "Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 28, no. 1, pp. 1-39.e14, 2015.

- [80] S. F. Nagueh et al., "Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 29, no. 4, pp. 277–314, Apr. 2016.
- [81] A. Hodzic et al., "Echocardiographic evidence of left ventricular untwisting-filling interplay," *Cardiovasc. Ultrasound*, vol. 18, no. 1, Feb. 2020.
- [82] A. Hodzic et al., "Analysis of inter-system variability of systolic and diastolic intraventricular pressure gradients derived from color Doppler M-mode echocardiography," *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, Dec. 2020.
- [83] A. Kruse, S. Stafilidis, and M. Tilp, "Ultrasound and magnetic resonance imaging are not interchangeable to assess the Achilles tendon cross-sectional-area," *Eur. J. Appl. Physiol.*, vol. 117, no. 1, pp. 73–82, Jan. 2017.
- [84] I. Panidi et al., "Muscle Architectural and Functional Adaptations Following 12-Weeks of Stretching in Adolescent Female Athletes," *Front. Physiol.*, vol. 12, Jul. 2021.
- [85] K. M. M. e Lima, J. F. S. Costa Júnior, W. C. de A. Pereira, and L. F. De Oliveira, "Assessment of the mechanical properties of the muscle-tendon unit by supersonic shear wave imaging elastography: a review," *Ultrason. (Seoul, Korea)*, vol. 37, no. 1, pp. 3–15, Jan. 2018.
- [86] M. E. Kasmer, J. J. Wren, and M. D. Hoffman, "Foot strike pattern and gait changes during a 161-km ultramarathon," *J. strength Cond. Res.*, vol. 28, no. 5, pp. 1343–1350, 2014.
- [87] J. F. Esculier, T. Silvini, L. J. Bouyer, and J. S. Roy, "Video-based assessment of foot strike pattern and step rate is valid and reliable in runners with patellofemoral pain," *Phys. Ther. Sport*, vol. 29, pp. 108–112, Jan. 2018.
- [88] F. C. L. de Oliveira, A. Fredette, S. O. Echeverría, C. S. Batcho, and J. S. Roy, "Validity and Reliability of 2-Dimensional Video-Based Assessment to Analyze Foot Strike Pattern and Step Rate During Running: A Systematic Review," *Sports Health*, vol. 11, no. 5, pp. 409–415, Sep. 2019.
- [89] L. Murray, C. Martyn Beaven, and K. Hébert-Losier, "Reliability of Overground Running Measures from 2D Video Analyses in a Field Environment," *Sport. (Basel, Switzerland)*, vol. 7, no. 1, Jan. 2018.
- [90] A. N. Weart, E. M. Miller, G. M. Freisinger, M. R. Johnson, and D. L. Goss, "Agreement Between the OptoGait and Instrumented Treadmill System for the

Quantification of Spatiotemporal Treadmill Running Parameters,” *Front. Sport. Act. living*, vol. 2, Oct. 2020.

[91] J. F. Esculier, B. Dubois, C. E. Dionne, J. Leblond, and J. S. Roy, “A consensus definition and rating scale for minimalist shoes,” *J. Foot Ankle Res.*, vol. 8, no. 1, Aug. 2015.

[92] R. T. Wilkinson and D. Houghton, “Field test of arousal: a portable reaction timer with data storage,” *Hum. Factors*, vol. 24, no. 4, pp. 487–493, 1982.

[93] L. Schmidt, M. Lebreton, M. L. Cléry-Melin, J. Daunizeau, and M. Pessiglione, “Neural mechanisms underlying motivation of mental versus physical effort,” *PLoS Biol.*, vol. 10, no. 2, Feb. 2012.

## **VIII. Étude des conséquences cardiaques ventriculaires gauches à long terme**

Dans la partie précédente, nous avons cherché à apprécier le retentissement à court terme sur les fonctions cardiaques systolique et diastolique VG et l'inflammation systémique, de la participation à une course à pied d'ultra-trail. Cependant, l'engouement croissant pour cette pratique sportive et son ancienneté grandissante comme celle des premiers participants, il nous est apparu pertinent de s'intéresser aux conséquences éventuelles de la participation répétée à des épreuves d'ultra-trail, c'est-à-dire aux conséquences à long terme.

En effet, les effets à court terme observés bien que significatifs ont tous été transitoires avec récupération ad integrum lors de l'évaluation réalisée à J9 de l'épreuve (données non publiées pour les fonctions cardiaques VG et l'inflammation systémique, l'ensemble des participants aux études n'ayant pu bénéficier des mesures à J9). Cependant, aucun élément ne nous permet de conclure, à partir de ces données de l'absence du retentissement potentiel de la répétition d'épreuves d'ultra-trail au fil des années. La question d'un effet bénéfique ou au contraire délétère s'avérant donc légitime, il nous est apparu logique de poursuivre nos recherches dans le domaine, en s'intéressant aux conséquences à long terme de la pratique répétée d'épreuves d'ultra-trail. De plus, si la participation à une épreuve d'ultra-trail peut, de prime abord, s'avérer sans conséquence physique ou psychique, il n'en est pas aussi certain pour la répétition au fil des années. En effet, la préparation des courses nécessite des entraînements conséquents impactant la vie sociale de chaque sujet et par conséquent son bien être global, physique et psychologique.

La pratique d'une AP au long cours peut engendrer des effets sur les systèmes, appareils et organes, constituant le corps humain, c'est-à-dire somatiques, mais également psychologiques sur le comportement, autrement dénommées conséquences extra somatiques dont l'évaluation peut être objective ou subjective.

Aussi, dans cette seconde partie, nous avons évalué les conséquences somatiques sur la fonction cardiaque chez des pratiquants amateurs sains d'ultra-trail depuis plus de 10 ans.

Pour ce faire, nous avons effectué nos analyses sur la cohorte des participants à l'étude menée lors de l'Ecotrail de Paris<sup>®</sup> Ile de France pour l'analyse du retentissement sur la fonction cardiaque VG.

Pour apprécier en partie, le retentissement cardiaque à long terme de la participation répétée à des ultra-trails à intensité modérée chez des amateurs sains sur la fonction VG, nous avons évalué en 2021 les paramètres échocardiographiques VG des participants à l'édition 2011 de l'Ecotrail de Paris Ile de France<sup>®</sup> afin de préciser les variations comparées avec les données observées 10 ans plus tôt. La réalisation de cette évaluation objective a été effectuée après obtention de l'avis favorable du comité d'éthique (CERAR) de la société française d'anesthésie réanimation (SFAR) en date du 11/04/2021 (IRB 00010254-2021-049). Ainsi, les sujets ayant participé à l'édition 2011 de l'Ecotrail de Paris Ile de France<sup>®</sup> et inclus dans la publication de 2014 (220) ont été contacté par voie électronique au cours de l'année 2021 afin de transmettre librement les résultats d'une échocardiographie trans thoracique réalisée sur leur libre demande par leur médecin généraliste dans le cadre de leur suivi médical.

Nous avons observé que chez des participants amateurs sains, après 10 ans de pratique, l'absence d'altération des paramètres écho cardiographiques des fonctions systolique et diastolique VG évaluées par une échocardiographie de repos. La participation répétée à des ultra-trails n'est pas associée à une altération des fonctions systolique et diastolique VG suggérant un rôle potentiel d'adaptation du système cardiovasculaire.

Ce 4<sup>ème</sup> travail a été publié en 2022 dans la revue International Journal of Environmental Research and Public Health (241).

Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Function 10 Years after the Ultra-Endurance Running Event Eco-Trail de Paris<sup>®</sup> 2011.

Jouffroy R, Benaceur O, Toussaint JF, Antero J.

Int J Environ Res Public Health. 2022 Jul 6;19(14):8268.

## INTRODUCTION

L'AP est un déterminant majeur de l'état de santé, notamment de la capacité cardio-respiratoire et de la condition musculaire, du maintien de l'autonomie avec l'avancée en âge, mais aussi de la qualité de vie à tout âge. Dans la population générale, une AP régulière et modérée est bénéfique pour la santé et l'allongement de l'espérance de vie dans les deux sexes<sup>1</sup>, ce avec une relation dose-réponse entre la quantité d'AP et la réduction associée de la mortalité toutes causes confondues<sup>2,3</sup>. Cette même

relation a été également rapportée chez les athlètes de haut niveau<sup>4-13</sup>. À cet égard, l'AP participe à la prévention primaire, secondaire et tertiaire de nombreuses maladies chroniques, en particulier les maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension et les maladies coronariennes. La pratique d'une AP régulière est recommandée car elle permet d'améliorer la durée mais également la qualité de vie<sup>1, 14-20</sup>.

Du point de vue cardiovasculaire, si les bienfaits d'un exercice régulier modéré sont établis<sup>21</sup>, les effets de la répétition d'un exercice intense et prolongé sont discutés en raison des perturbations biochimiques, électrocardiographiques et échocardiographiques observées lors d'un exercice isolé de durée prolongée comme le marathon<sup>22,23</sup>, au cours desquels sont également observées des modifications géométriques<sup>22, 24, 25</sup> et de la cinétique segmentaire cardiaque<sup>26</sup>.

Après une épreuve de course d'ultra-endurance, c'est-à-dire une course de plus de 6 heures, nous avons dans un travail préalable observé une dysfonction diastolique puis systolique ventriculaire gauche transitoire<sup>27</sup>. Dans des études précédentes, il a également été rapporté que les olympiens pratiquant une activité d'endurance avaient une réduction accrue du risque de décès par maladie cardiovasculaire par rapport aux olympiens pratiquant d'autres types d'exercice physique<sup>12</sup>. Cependant, aucune étude n'a évalué l'impact clinique à long terme, sur le plan échocardiographique, de la répétition d'épreuves de course d'ultra-endurance, ce malgré les récentes controverses concernant les effets à long terme de la pratique de l'ultra-endurance<sup>29,30</sup>. Malgré la popularité croissante de la course d'ultra-endurance au cours des deux dernières décennies<sup>29</sup>, aucune étude n'a, à ce jour, suivi longitudinalement des participants depuis leur première participation. Par ailleurs, à ce jour, il n'y a pas de définition consensuelle en termes de dose concernant la participation "chronique ou répétée" de cette pratique sportive de longue durée<sup>29,30</sup>.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'évolution à 10 ans des paramètres des fonctions systolique et diastolique ventriculaire gauche par une échocardiographie de repos chez des sujets amateurs sains pratiquant régulièrement des épreuves de course à pied d'ultra-endurance.

## METHODES

Les 66 participants amateurs sains, tous de sexe masculin, qui avaient participé à l'étude évaluant la fonction cardiaque per effort à l'aide d'échocardiographies répétées lors de l'édition 2011 de l'Eco-Trail de Paris<sup>®27</sup> ont constitué la population de notre

étude. Chaque coureur a reçu un e-mail précisant la nature et l'objectif de l'étude. Les 66 participants répondaient aux critères d'inclusion de l'étude en raison de leur participation à l'étude de 2011<sup>27</sup>. Aucun coureur ayant d'antécédent médical notable, chez lequel une maladie cardiaque significative ou une anomalie à l'examen échocardiographique avant l'inclusion n'avait été inclus dans l'étude de 2011<sup>27</sup>.

Tous les répondants ont rempli un questionnaire recueillant des données démographiques (âge, sexe, poids, taille) et des données sur leur pratique sportive au cours des 10 dernières années (nombre et volume des entraînements hebdomadaires en km et en heure, durée de la pratique des courses d'ultra-endurance, noms et nombre de courses d'ultra-endurance effectuées annuellement au cours des 10 dernières années). Le questionnaire recensait les problèmes de santé, notamment cardiovasculaires et chirurgicaux, survenus au cours des 10 dernières années, ainsi que les éventuels traitements chroniques pris au cours des 10 dernières années.

Les participants qui n'ont pas répondu au courrier électronique quelle qu'en soit la raison (par exemple, changement d'adresse électronique) ont été exclus en raison de l'impossibilité de les joindre. Après avoir été clairement informés du protocole de l'étude, les participants ont librement consenti à participer et à transmettre leurs données démographiques, les informations sur leur pratique sportive et les résultats d'une échocardiographie réalisée au cours de l'année 2021 par le cardiologue de leur choix.

L'évaluation de la fonction cardiaque était basée sur des variables de fonction systolique et diastolique ventriculaire gauche. Les variables analysées étaient (i) les paramètres télé diastoliques en mode bidimensionnel : épaisseur du septum interventriculaire, épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche, diamètres télédiastolique de l'oreillette gauche et du ventricule gauche et diamètre aortique, (ii) les paramètres télésystoliques ventriculaires gauches en mode bidimensionnel : (ii) paramètres télésystoliques ventriculaires gauches en mode bidimensionnel : surface télésystolique du ventricule gauche avec calcul de la fraction d'éjection du ventricule gauche, (iii) mesures Doppler du ventricule gauche : intégrale temps vitesse sous-aortique, débit d'éjection aortique et débit cardiaque, E, A, e' mitral et septal, ondes a' mitrale et septale, onde S (iv) mesures de la déformation pariétale du ventricule gauche (strain) globale et longitudinale (4, 3 et 2 cavités).

Les variables catégorielles sont exprimées en valeurs absolues avec un pourcentage, les variables quantitatives continues de distribution gaussienne par la moyenne avec

écart-type et les variables quantitatives continues de distribution non normale par la médiane avec l'écart interquartile [1<sup>er</sup> quartile – 3<sup>ème</sup> quartile]. Des imputations multiples basées sur la méthode de Monte Carlo avec chaînes de Markov ont été réalisées pour les données manquantes des échographies cardiaques réalisées en 2021 en utilisant le paquet mice.

Les comparaisons entre les variables d'intérêt des échocardiographies de 2011 et 2021 ont été effectuées à l'aide du test t de Student apparié pour tenir compte de la nature répétée des mesures. Tous les tests étaient bilatéraux avec une valeur p statistiquement significative < 0,05. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R 3.4.2 (<http://www.R-project.org> ; the R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche).

Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique indépendant de la Société française d'anesthésie et de réanimation le 11/04/2021 (numéro IRB 00010254-2021-049).

## RESULTATS

Sur les 66 participants ayant pris part à l'édition 2011 de l'Eco-Trail de Paris®, 46 (70%) ont répondu favorablement et ont été inclus dans l'analyse. Vingt participants (30%) n'ont pas pu être joints et n'ont pas été inclus dans l'analyse. Parmi les 46 répondants, 42 (91%) ont fourni les données d'une échographie cardiaque transthoracique réalisée au cours de l'année 2021. Pour les 4 autres (9 %) qui n'ont pas effectué d'échocardiographie en 2021, les données ont été imputées (figure).

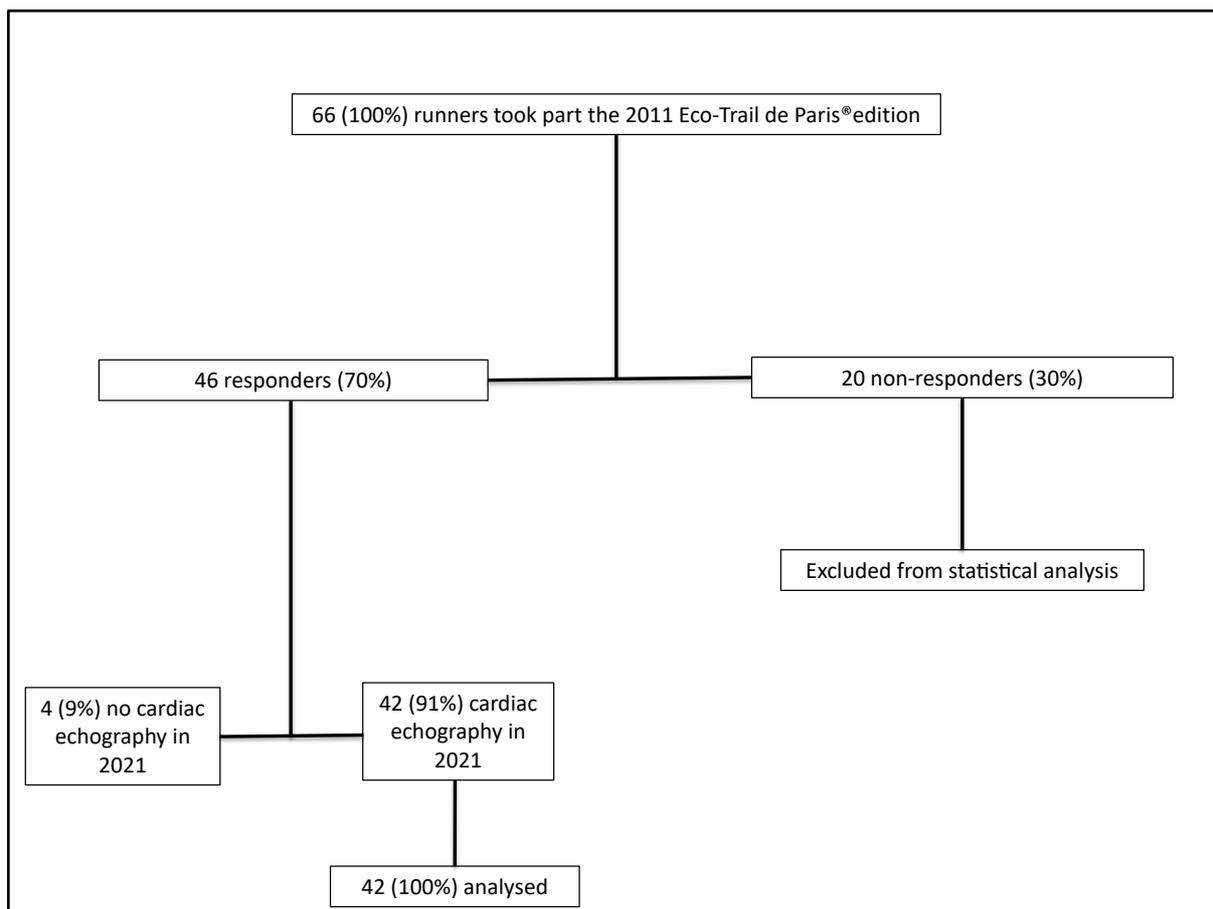


Figure 1. Diagramme de flux de l'étude des 66 participants impliqués dans l'édition 2011 de l'Eco-trail de Paris® et contactés par e-mail en 2021.

Les caractéristiques démographiques des participants en 2011 et 2021 sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des 46 participants amateurs. Les données sont exprimées sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type (ET) et de range (valeur min-max).

Variable	Année 2011		Année 2021	
	Moyenne $\pm$ ET	Range (min-max)	Mean $\pm$ ET	Range (min-max)
Age (années)	43 $\pm$ 7	25 - 61	53 $\pm$ 7	42 - 71
Taille (cm)	176 $\pm$ 7	167 - 188	177 $\pm$ 6	165 - 188
Poids (kg)	74 $\pm$ 8	61 - 82	69 $\pm$ 6	60 - 80
Indice de masse corporelle (kg /m <sup>2</sup> )	22,4 $\pm$ 1,1	18,9 – 25,2	22,1 $\pm$ 1,6	18,9 – 25,2
Durée hebdomadaire d'entraînement (heures / semaine)	5 $\pm$ 4	1 - 16	6 $\pm$ 3	2 - 14
Volume kilométrique hebdomadaire d'entraînement (km / semaine)	45 $\pm$ 18	20 – 80	48 $\pm$ 19	15 – 80

Au cours des 10 dernières années, les participants ont déclaré avoir réalisé en moyenne 4  $\pm$  2 ultra-trails par an (min=1 et max=10).

Les problèmes de santé rapportés sont un cas d'hypertension artérielle sans nécessité de traitement (2%), un cas de périostite (2%), un cas de tendinite (2%), deux cas de lombalgie (4%) et un cas de déchirure méniscale ayant nécessité une intervention chirurgicale (2%). Aucun coureur n'a signalé de troubles du rythme cardiaque.

Les traitements rapportés étaient des anti-inflammatoires non stéroïdiens pour quatre participants (9%).

Quatre participants (9%) ont déclaré que leurs problèmes de santé avaient eu un impact sur leur activité sportive et trois (7%) ont déclaré que ces problèmes pourraient en partie être en rapport avec la pratique répétée de l'ultra-trail. Un coureur (2%) a arrêté de courir des ultra-trails en 2012, bien qu'il continue la course à pied de type footing, il n'a pas été inclus dans l'analyse.

Aucune différence significative n'a été observée entre les paramètres échocardiographiques évaluant les mesures géométriques télé-diastoliques et télé-systoliques ainsi que des fonctions diastolique et systolique ventriculaires gauches n'a été observé entre les années 2011 et 2021 (tableau 2).

Tableau 2. Mesures échocardiographiques et Doppler en 2011 et 2021. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type.

Variable	Année 2011	Année 2021	p-value
Fréquence cardiaque (battements/min)	63 $\pm$ 10	66 $\pm$ 15	0,282
<b>Mesures télédiastoliques :</b>			
Septum interventriculaire (mm)	9,6 $\pm$ 1,4	10,2 $\pm$ 1,8	0,670
Paroi postérieure (mm)	8,4 $\pm$ 1,4	9,3 $\pm$ 1,9	0,512
Diamètre VG (mm)	51,5 $\pm$ 5,4	52,0 $\pm$ 6,6	0,435
Diamètre aortique (mm)	31,8 $\pm$ 4,4	33,4 $\pm$ 5,6	0,660
<b>Mesures télésystoliques :</b>			
Diamètre VG (mm)	35,0 $\pm$ 5,4	34,5 $\pm$ 6,2	0,368
Diamètre IG (mm)	35,6 $\pm$ 4,5	37,0 $\pm$ 9,6	0,386
FEVG (%)	65,3 $\pm$ 10,6	67,5 $\pm$ 6,7	0,777
<b>Mesures Doppler :</b>			
Débit aortique (m/s)	1,3 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,2	0,093
ITV sous aortique (cm)	20,8 $\pm$ 3,1	21,6 $\pm$ 4,5	0,302
Onde E mitrale (m/s)	0,84 $\pm$ 0,15	0,89 $\pm$ 0,25	0,337
Onde A mitrale (m/s)	0,56 $\pm$ 0,15	0,67 $\pm$ 0,18	0,666
Rapport E/A mitral	1,59 $\pm$ 0,55	1,40 $\pm$ 0,50	0,952
Temps de décélération de l'onde E mitrale (ms)	188 $\pm$ 33	203 $\pm$ 47	0,076

Onde e' mitrale latérale (m/s)	0,16 ± 0,03	0,13 ± 0,04	0,454
Onde a' mitrale latérale (m/s)	0,10 ± 0,03	0,09 ± 0,03	0,823
Onde S mitrale latérale (m/s)	0,11 ± 0,26	0,11 ± 0,29	0,896
Rapport E/e' mitral	5,6 ± 1,6	6,5 ± 3,5	0,224
Onde e' tricuspide (m/s)	0,12 ± 0,02	0,12 ± 0,03	0,549
Onde a' tricuspide (m/s)	0,11 ± 0,03	0,11 ± 0,03	0,110
Onde S tricuspide (m/s)	0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,03	0,163
<b>Mesures strain 2D:</b>			
Global peak systolic strain (%)	-22,0 ± 2,9	-21,0 ± 2,9	0,192
A3C peak systolic strain (%)	-21,8 ± 3,3	-20,5 ± 3,9	0,979
A4C peak systolic strain (%)	-23,3 ± 2,5	-22,3 ± 2,8	0,075
A2C peak systolic strain (%)	-20,9 ± 2,8	-20,3 ± 2,0	0,307

## DISCUSSION

Dans cette étude, nous rapportons l'absence d'altération des paramètres des fonctions cardiaques systolique et diastolique ventriculaires gauches évalués par échocardiographie transthoracique de repos chez des pratiquants amateurs sains de course à pied de longue distance après 10 ans de pratique.

Si les effets bénéfiques d'une AP régulière et modérée sur la santé<sup>21</sup>, notamment cardiovasculaire<sup>28</sup> sont bien connus, l'impact de l'AP à long terme reste controversé<sup>31</sup>. Les modifications géométriques du cœur observées immédiatement après un marathon<sup>22, 24, 25</sup> ne sont pas retrouvées dans notre étude chez des amateurs sains pratiquant la course d'ultra-endurance depuis 10 ans. Ceci suggère un rôle déterminant de l'adaptation cardiovasculaire de l'organisme à l'intensité de l'exercice, y compris de l'entraînement, contrairement aux conclusions d'une précédente revue narrative de la littérature<sup>26</sup> bien que celle-ci souffre de limites méthodologiques<sup>30</sup>. D'autre part, des études préalables avaient rapporté une relation négative entre l'état de santé cardiovasculaire et la sédentarité<sup>29, 31-34</sup>, récemment mise en avant au cours de la crise COVID-19<sup>35</sup>.

En effet, lors d'une épreuve de course d'ultra-endurance, une dysfonction ventriculaire gauche transitoire, diastolique puis systolique, avait été observée avec résolution ad integrum au 9<sup>ème</sup> jour post-exercice<sup>27</sup>, suggérant que ces modifications transitoires sont plus le résultat d'une fatigue passagère que d'une altération définitive de la fonction cardiaque. Bien que des études reposant sur la mesure du taux sanguin post

effort de CPK<sup>36,37</sup>, aient suggéré la possibilité de la survenue d'un infarctus du myocarde lié à l'exercice, ces dernières ont été réfutées par les résultats de biopsies musculaires rapportant l'origine exclusivement musculaire de l'augmentation observée des taux sanguins de CPK<sup>23, 38, 39</sup>.

Il a été rapporté qu'une AP modérée régulière permet de prévenir et de traiter la dégénérescence liée à l'âge<sup>40,41</sup>. D'un point de vue physiologique, l'exercice réduit la sarcopénie en diminuant l'inflammation<sup>42</sup>, il augmente l'anabolisme<sup>43</sup>, la synthèse protéique<sup>44</sup>, le remodelage mitochondrial<sup>45,46</sup> et l'apparition de progéniteurs fibro-adipogènes en réponse à des lésions musculaires induites par l'exercice, permettant une inflammation régénératrice permettant d'améliorer l'endurance musculaire<sup>47</sup>.

Nos résultats sont en accord avec les données existantes de la littérature rapportant l'absence d'effets cardiovasculaires délétères d'un exercice d'endurance d'intensité modérée<sup>48</sup>. Contrairement à ce qui a été rapporté dans des études concernant des exercices physiques à intensité plus élevée<sup>49-52</sup>, nous n'avons pas observé d'altération morphologique cardiaque. De plus, nous avons constaté l'absence des altérations des paramètres fonctionnels systoliques et diastoliques ventriculaires gauches rapportées par d'autres auteurs<sup>49, 53-58</sup>. Nos résultats corroborent les données montrant l'absence d'effet délétère sur le remodelage cardiaque et l'apparition d'une insuffisance cardiaque précoce ; il s'agit plutôt d'une insuffisance transitoire (24-48 heures) avec une récupération complète, dénommée "fatigue cardiaque"<sup>27, 51, 59</sup>. Bien que la relation dose-réponse bénéfique retrouvée pour l'exercice physique modéré soit discutée pour l'exercice physique intense prolongé<sup>48, 60, 61</sup>, nos données sont en faveur d'un mécanisme d'adaptation qui pourrait expliquer en partie l'augmentation de la longévité observée dans la population générale, chez les sportifs de haut niveau et les femmes pratiquant régulièrement une AP d'endurance à intensité modérée<sup>12, 13, 28, 62-64</sup>. L'absence de détérioration des paramètres échocardiographiques observée dans notre population d'étude s'explique en partie par la normalité de la fonction cardiaque initiale des sujets inclus dans la population de départ.

Cependant, cette étude présente des limites. La taille de notre échantillon est modeste, et pour 30% des participants, nous n'avons pas pu obtenir d'informations sur leur état de santé, et nous ne sommes pas en mesure de préciser clairement si l'absence de ces répondants est aléatoire ou non et donc si elle aurait pu affecter nos résultats. L'absence d'effets échocardiographiques délétères ne signifie pas que la pratique régulière de l'ultra-trail soit bénéfique puisque nous rapportons l'absence de

détérioration et non l'amélioration des paramètres échocardiographiques de la fonction cardiaque ventriculaire gauche, bien que nous puissions supposer une faible détérioration attendue puisque les participants ont 10 ans de plus. De plus, nous n'avons pas exploré les paramètres échocardiographiques de la fonction ventriculaire droit. Notre approche statistique étant descriptive et non causale, nos résultats ne nous permettent pas de conclure que la course d'ultra-trail participe à la relation inverse décrite entre l'intensité de l'AP et l'incidence des maladies cardiovasculaires athéromateuses<sup>65-68</sup>. En revanche, nos données signent une absence d'augmentation du risque, en relation avec un exercice physique intense soutenu, contrairement à ce qui a été rapporté par des indices indirects ne tenant pas compte des facteurs de confusion<sup>69</sup>. De plus, notre population d'étude est composée de sujets sans pathologie cardiovasculaire antérieure, ce qui limite l'évaluation de l'effet de la pratique régulière de l'ultra-trail sur la santé des patients atteints de maladies cardiovasculaires, comme cela a été rapporté chez les patients coronariens et hypertendus<sup>70</sup>. Par ailleurs, les examens échocardiographiques ont été réalisés au repos, empêchant toute extrapolation à l'évolution des paramètres per-effort. Nous avons évalué le nombre, et non l'intensité, des courses et des entraînements d'ultra-trail. Enfin, notre méthodologie ne permet pas de prendre en compte d'autres facteurs influençant la fonction cardiaque<sup>71</sup>, notamment les données concernant la fonction valvulaires cardiaques. Bien qu'aucun autre changement ne se soit produit, nous ne pouvons pas exclure que si les participants avaient augmenté de manière substantielle le volume/l'intensité, un remodelage cardiaque ait pu se produire<sup>53,72</sup>. Cependant, à notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant les effets cardiaques à long terme chez des participants amateurs sains pratiquant régulièrement la course de fond,

## CONCLUSION

Chez des participants amateurs sains de course à pied de longue durée, après 10 ans de pratique, aucune altération des paramètres des fonctions cardiaques systolique et diastolique ventriculaires gauches évaluées par échocardiographie transthoracique de repos n'ont été observée. Nos résultats suggèrent un rôle potentiel d'adaptation du système cardiovasculaire à la pratique régulière et modérée de la course de fond. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données préliminaires à l'effort

mais aussi pour préciser l'effet bénéfique éventuel de la pratique régulière de la course à pied de longue durée.

#### RÉFÉRENCES DE L'ARTICLE

1. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN, Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008;15(3):239-46.
2. Wang W, Schulze CJ, Suarez-Pinzon WL, Dyck JR, Sawicki G, Schulz R, Intracellular action of matrix metalloproteinase-2 accounts for acute myocardial ischemia and reperfusion injury, *Circulation*, 2002;106(12):1543-9.
3. Lee IM, Skerrett PJ, Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? *Med Sci Sports Exerc*, 2001;33(6 Suppl):S459-71; discussion S93-4.
4. Teramoto M, Bungum TJ, Mortality and longevity of elite athletes, *J Sci Med Sport*, 2010;13(4):410-6.
5. Gajewski AK, Poznanska A, Mortality of top athletes, actors and clergy in Poland: 1924-2000 follow-up study of the long term effect of physical activity. *Eur J Epidemiol*. 2008;23(5):335-40.
6. Abel EL, Kruger ML. Longevity of major league baseball players. *Res Sports Med*. 2005;13(1):1-5.
7. Menotti A, Amici E, Gambelli GC, Milazzotto F, Bellotti P, Capocaccia R, et al. Life expectancy in Italian track and field athletes. *Eur J Epidemiol*. 1990;6(3):257-60.
8. Parssinen M, Seppala T. Steroid use and long-term health risks in former athletes. *Sports Med*. 2002;32(2):83-94.
9. Sarna S, Sahi T, Koskenvuo M, Kaprio J. Increased life expectancy of world class male athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(2):237-44.
10. Sanchis-Gomar F, Olaso-Gonzalez G, Corella D, Gomez-Cabrera MC, Vina J. Increased average longevity among the "Tour de France" cyclists. *Int J Sports Med*. 2011;32(8):644-7.

11. Fogelholm M, Kaprio J, Sarna S. Healthy lifestyles of former Finnish world class athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1994;26(2):224-9.
12. Antero-Jacquemin J, Desgorces FD, Dor F, Sedeaud A, Haida A, LeVan P, et al. Row for your life: a century of mortality follow-up of French olympic rowers. *PLoS One.* 2014;9(11):e113362.
13. Antero-Jacquemin J, Rey G, Marc A, Dor F, Haida A, Marck A, et al. Mortality in female and male French Olympians: a 1948-2013 cohort study. *Am J Sports Med.* 2015;43(6):1505-12.
14. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet.* 2011;378(9798):1244-53.
15. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ.* 2006;174(6):801-9.
16. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation.* 2007;116(19):2110-8.
17. Walsh R. Lifestyle and mental health. *Am Psychol.* 2011;66(7):579-92.
18. Dishman RK, Hales DP, Pfeiffer KA, Felton GA, Saunders R, Ward DS, et al. Physical self-concept and self-esteem mediate cross-sectional relations of physical activity and sport participation with depression symptoms among adolescent girls. *Health Psychol.* 2006;25(3):396-407.
19. Elliott M. Commentary on Viewpoint: Exercise and cardiovascular risk reduction: time to update the rationale for exercise? Enhanced vascular function: a rationale for exercise and marker of cardiovascular health. *J Appl Physiol (1985).* 2008;105(2):776.
20. Comassi M, Vitolo E, Pratali L, Del Turco S, Dellanoce C, Rossi C, et al. Acute effects of different degrees of ultra-endurance exercise on systemic inflammatory responses. *Intern Med J.* 2015;45(1):74-9.
21. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med.* 1993;328(8):533-7.

22. Neilan TG, Yoerger DM, Douglas PS, Marshall JE, Halpern EF, Lawlor D, et al. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *Eur Heart J*. 2006;27(9):1079-84.
23. Siegel AJ, Silverman LM, Evans WJ. Elevated skeletal muscle creatine kinase MB isoenzyme levels in marathon runners. *JAMA*. 1983;250(20):2835-7.
24. Venckunas T, Raugaliene R, Jankauskiene E. Structure and function of distance runners' heart. *Medicina (Kaunas)*. 2005;41(8):685-92.
25. Ghorayeb N, Batlouni M, Pinto IM, Dioguardi GS. [Left ventricular hypertrophy of athletes: adaptative physiologic response of the heart]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(3):191-7.
26. Tulloh L, Robinson D, Patel A, Ware A, Prendergast C, Sullivan D, et al. Raised troponin T and echocardiographic abnormalities after prolonged strenuous exercise--the Australian Ironman Triathlon. *Br J Sports Med*. 2006;40(7):605-9.
27. Jouffroy R, Caille V, Perrot S, Vieillard-Baron A, Dubourg O, Mansencal N. Changes of Cardiac Function During Ultradistance Trail Running. *Am J Cardiol*. 2015;116(8):1284-9.
28. Antero J, Sauliere G, Marck A, Toussaint JF. A Medal in the Olympics Runs in the Family: A Cohort Study of Performance Heritability in the Games History. *Front Physiol*. 2018;9:1313.
29. Scheer V, Tiller NB, Doutreleau S, Khodae M, Knechtle B, Pasternak A, et al. Potential Long-Term Health Problems Associated with Ultra-Endurance Running: A Narrative Review. *Sports Med*. 2021.
30. Jouffroy R AJ, Toussaint JF. Comment on: "Potential Long-Term Health Problems Associated with Ultra-Endurance Running: A Narrative Review. *Sports Medicine*. 2022.
31. McGavock JM, Anderson TJ, Lewanczuk RZ. Sedentary lifestyle and antecedents of cardiovascular disease in young adults. *Am J Hypertens*. 2006;19(7):701-7.

32. Melo EAS, Ferreira LES, Cavalcanti RJF, Botelho Filho CAL, Lopes MR, Barbosa RHA. Nuances between sedentary behavior and physical inactivity: cardiometabolic effects and cardiovascular risk. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2021;67(2):335-43.
33. Furukawa Y, Toji C, Fukui M, Kazumi T, Date C. [The impact of sedentary lifestyle on risk factors for cardiovascular disease among Japanese young women]. *Nihon Koshu Eisei Zasshi*. 2009;56(12):839-48.
34. Franklin BA, Russia A, Haskin-Popp C, Tawney A. Chronic Stress, Exercise and Cardiovascular Disease: Placing the Benefits and Risks of Physical Activity into Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(18).
35. Di Fusco SA, Spinelli A, Castello L, Mocini E, Gulizia MM, Oliva F, et al. Impact of Working from Home on Cardiovascular Health: An Emerging Issue with the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(22).
36. Siegel AJ, Silverman LM, Lopez RE. Creatine kinase elevations in marathon runners: relationship to training and competition. *Yale J Biol Med*. 1980;53(4):275-9.
37. Schnohr P, Grande P, Christiansen C. Enzyme activities in serum after extensive exercise, with special reference to creatine kinase MB. *Acta Med Scand*. 1980;208(3):229-31.
38. Apple FS, Rogers MA, Sherman WM, Costill DL, Hagerman FC, Ivy JL. Profile of creatine kinase isoenzymes in skeletal muscles of marathon runners. *Clin Chem*. 1984;30(3):413-6.
39. Eijsvogels TM, Fernandez AB, Thompson PD. Are There Deleterious Cardiac Effects of Acute and Chronic Endurance Exercise? *Physiol Rev*. 2016;96(1):99-125.
40. Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:520258.
41. Carapeto PV, Aguayo-Mazzucato C. Effects of exercise on cellular and tissue aging. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(10):14522-43.
42. Morawin B, Tylutka A, Chmielowiec J, Zembron-Lacny A. Circulating Mediators of Apoptosis and Inflammation in Aging; Physical Exercise Intervention. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(6).

43. Crane JD, MacNeil LG, Lally JS, Ford RJ, Bujak AL, Brar IK, et al. Exercise-stimulated interleukin-15 is controlled by AMPK and regulates skin metabolism and aging. *Aging Cell*. 2015;14(4):625-34.
44. Aguirre LE, Villareal DT. Physical Exercise as Therapy for Frailty. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2015;83:83-92.
45. Gill JF, Santos G, Schnyder S, Handschin C. PGC-1alpha affects aging-related changes in muscle and motor function by modulating specific exercise-mediated changes in old mice. *Aging Cell*. 2018;17(1).
46. Li M, Ning B, Wang T. The mechanism and prevention of mitochondrial injury after exercise. *J Physiol Biochem*. 2021;77(2):215-25.
47. Saito Y, Chikenji TS, Matsumura T, Nakano M, Fujimiya M. Exercise enhances skeletal muscle regeneration by promoting senescence in fibro-adipogenic progenitors. *Nat Commun*. 2020;11(1):889.
48. Sanchis-Gomar F, Lucia A, Levine BD. Relationship between strenuous exercise and cardiac "morbimortality": Benefits outweigh the potential risks. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(3):241-4.
49. Fagard R, Van den Broeke C, Amery A. Left ventricular dynamics during exercise in elite marathon runners. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(1):112-8.
50. Fagard RH. Impact of different sports and training on cardiac structure and function. *Cardiol Clin*. 1997;15(3):397-412.
51. Levine BD. Can intensive exercise harm the heart? The benefits of competitive endurance training for cardiovascular structure and function. *Circulation*. 2014;130(12):987-91.
52. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med*. 1991;324(5):295-301.
53. Arbab-Zadeh A, Perhonen M, Howden E, Peshock RM, Zhang R, Adams-Huet B, et al. Cardiac remodeling in response to 1 year of intensive endurance training. *Circulation*. 2014;130(24):2152-61.

54. D'Andrea A, Limongelli G, Caso P, Sarubbi B, Della Pietra A, Brancaccio P, et al. Association between left ventricular structure and cardiac performance during effort in two morphological forms of athlete's heart. *Int J Cardiol.* 2002;86(2-3):177-84.
55. George KP, Warburton DE, Oxborough D, Scott JM, Esch BT, Williams K, et al. Upper limits of physiological cardiac adaptation in ultramarathon runners. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):754-5.
56. Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE. Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med.* 1975;82(4):521-4.
57. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Maron BJ. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med.* 1999;130(1):23-31.
58. Predel HG. Marathon run: cardiovascular adaptation and cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2014;35(44):3091-8.
59. Utomi V, Oxborough D, Ashley E, Lord R, Fletcher S, Stembridge M, et al. Predominance of normal left ventricular geometry in the male 'athlete's heart'. *Heart.* 2014;100(16):1264-71.
60. Sanchis-Gomar F, Perez LM, Joyner MJ, Lollgen H, Lucia A. Endurance Exercise and the Heart: Friend or Foe? *Sports Med.* 2016;46(4):459-66.
61. Merghani A, Malhotra A, Sharma S. The U-shaped relationship between exercise and cardiac morbidity. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(3):232-40.
62. Marijon E, Tafflet M, Antero-Jacquemin J, El Helou N, Berthelot G, Celermajer DS, et al. Mortality of French participants in the Tour de France (1947-2012). *Eur Heart J.* 2013;34(40):3145-50.
63. Berthelot G, Johnson S, Noirez P, Antero J, Marck A, Desgorces FD, et al. The age-performance relationship in the general population and strategies to delay age related decline in performance. *Arch Public Health.* 2019;77:51.
64. Marck A, Antero J, Berthelot G, Johnson S, Sedeaud A, Leroy A, et al. Age-Related Upper Limits in Physical Performances. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(5):591-9.

65. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002;347(10):716-25.
66. Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, Buring JE. Physical activity and coronary heart disease in women: is "no pain, no gain" passe? *JAMA*. 2001;285(11):1447-54.
67. Oguma Y, Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., Lee IM. Physical activity and all cause mortality in women: a review of the evidence. *Br J Sports Med*. 2002;36(3):162-72.
68. Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation*. 2000;102(9):975-80.
69. Mohlenkamp S, Lehmann N, Breuckmann F, Brocker-Preuss M, Nassenstein K, Halle M, et al. Running: the risk of coronary events : Prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *Eur Heart J*. 2008;29(15):1903-10.
70. Vigorito C, Giallauria F. Effects of exercise on cardiovascular performance in the elderly. *Front Physiol*. 2014;5:51.
71. Li K, Husing A, Kaaks R. Lifestyle risk factors and residual life expectancy at age 40: a German cohort study. *BMC Med*. 2014;12:59
72. Brown B, Millar L, Somauroo J, George K, Sharma S, La Gerche A, Forsythe L, Oxborough D. Left ventricular remodeling in elite and sub-elite road cyclists. *Scand J Med Sci Sports*. 2020 Jul;30(7):1132-1139.

## IX. Discussion

Au travers des travaux menés dans cette thèse, nous rapportons que, chez des hommes, amateurs sains, la participation isolée à une épreuve d'ultra-endurance est associée à (i) des altérations échocardiographiques de relevance clinique faible, de la fonction cardiaque, diastolique puis systolique, ventriculaire gauche et (ii) à une augmentation per effort de l'IL-6 marquée en début d'effort puis se stabilisant au cours de ce dernier lorsque son intensité diminue. Après 10 ans de participation régulière à des épreuves d'ultra-trail, nous n'observons pas de conséquence clinique ni d'altération des critères écho-cardiographiques de la fonction cardiaque ventriculaire gauche systolique et diastolique.

Contrairement aux études antérieurement réalisées qui ne mettaient en évidence que les différences observées de différents paramètres mesurés avant et après la participation à l'épreuve (181-183, 185-188, 242), nous avons montré que les modifications de survenue précoce et progressivement croissante, des fonctions systolique et diastolique ventriculaire gauche évaluées par échocardiographie et d'une cytokine reflétant un état pro-inflammatoire systémique, sont positivement corrélées avec l'intensité initiale de l'effort puis se stabilisent lorsque l'intensité de l'effort diminue et reste globalement stable. Il semble donc que la réduction de la vitesse de course soit le principal facteur à l'origine de la diminution de l'intensité de l'effort physique et de la réduction de l'impact sur les paramètres évalués. Cette réduction d'intensité de l'AP via la réduction de la vitesse de course paraît être un mécanisme d'adaptation afin de permettre la poursuite de l'effort et rejoindre la ligne d'arrivée. Les mécanismes de cette adaptation ne sont cependant pas éclaircis par nos travaux : il est en effet possible de supposer qu'une origine neurologique centrale extra somatique soit responsable de la diminution de la vitesse de course ou que cette dernière soit secondaire à un mécanisme de « feed-back », rétrocontrôle négatif d'origine musculaire avec effet freinateur sur le système nerveux central.

La courbe de la relation intensité de l'effort et modifications observées semble pouvoir être décomposée en 2 parties : 1 partie initiale, la « pente » survenant rapidement après le début de l'effort et 1 partie secondaire, le « plateau » voire même une décroissance lorsque l'intensité de l'effort se stabilise voire diminue en rapport avec l'évolution de la vitesse de course. Le constat de cette cinétique particulière des

modifications observées laisse la place à plusieurs hypothèses, questions auxquelles nous allons essayer de répondre dans des travaux à venir.

L'intensité initiale des modifications observées étant associée, de façon non linéaire, à une vitesse de course plus élevée, les résultats d'une étude à venir sur une distance plus courte de 21 kilomètres vont nous permettre de décrire la cinétique des modifications au cours de la partie initiale d'une épreuve d'ultra-trail de longue durée d'une part et l'intensité maximale observée d'autre part permettant ainsi de comparer les effets de 2 courses de longueur différentes. Ce travail devrait permettre de confirmer la relation en apparence linéaire observée lors de la phase initiale de « pente » que nous avons observée. Cela nous permettra également de confirmer ou non que l'intensité maximale des modifications est corrélée à la vitesse de course, cette dernière étant en moyenne plus stable lors d'épreuves de course à pied de durée moindre. Enfin, nous prévoyons d'essayer d'identifier les potentiels facteurs associés voire explicatifs de l'angle de la pente de cette phase initiale en incluant un nombre plus conséquent de sujets. A ce jour, il reste débattu que la vitesse de course soit le principal facteur explicatif de l'intensité de l'exercice (243-247).

Nous pouvons nous questionner sur l'interprétation du « plateau » de la relation intensité de l'effort - modifications observées. En effet, même si ce dernier semble être expliqué par la réduction de la vitesse de course, l'origine de ce « plateau » peut être interprété comme un phénomène d'épuisement ou au contraire comme une adaptation visant à permettre au coureur de maintenir un effort sur la durée afin de rejoindre la ligne d'arrivée. Nos données plaident plutôt en faveur de cette dernière hypothèse puisque les participants ont tous complété leur course. Nous n'avons observé aucun abandon qui aurait laissé suggérer l'hypothèse de l'épuisement. Cependant, nous ne pouvons pas répondre à la question de l'origine de cette adaptation supposée : s'agit-il d'une origine neuropsychologique centrale du fait de la connaissance de la longueur de l'épreuve ou s'agit-il d'une origine neuromusculaire somatique périphérique en rapport avec la fatigue et/ou les douleurs induites par l'effort ? Des données expérimentales et cliniques préliminaires suggèrent un rétrocontrôle positif d'origine musculaire périphérique passant notamment par la voie de la sérotonine-kynurénine, produits issus du tryptophane (248).

En outre, nos variables échocardiographiques d'intérêt évaluaient uniquement les fonctions diastolique et systolique ventriculaires gauches, nous ne pouvons pas répondre à la question de la cinétique de survenue, de l'intensité et de la corrélation

éventuelle avec des biomarqueurs d'un éventuel retentissement cardiaque droit (249). Une méta analyse récente rapporte une association entre le remodelage ventriculaire droit, l'âge, la surface corporelle et l'intensité de l'entraînement chez des pratiquants de sport d'endurance (250). Cet effet semblant être variable selon l'exercice physique pratiqué (251).

De plus, les travaux rapportés dans cette thèse sont relatifs à des études de terrain, ne permettant pas une prise en compte standardisée de l'ensemble des paramètres pouvant influencer sur les résultats. A titre d'exemple les ingestas liquidiens et alimentaires étant ad libidum n'étaient donc pas identiques entre tous les sujets d'étude. Par ailleurs, nos études à court terme ont toutes été réalisées lors de l'Ecotrail de Paris® Ile de France, bien que constituant un modèle d'étude stable, ne permet pas d'affirmer la validité externe de nos résultats.

Les sujets inclus dans ces études étaient des sujets de sexe masculin du fait d'une réglementation imposant la réalisation d'une preuve de l'absence de grossesse évolutive. De ce fait nos résultats ne sont pas extrapolables aux femmes coureuses. Enfin, le caractère sain des sujets inclus ne permet pas de conclure pour les études à court terme à un effet bénéfique de la pratique de l'ultra-trail. L'évaluation du bénéfice éventuel de la participation à une course d'ultra-endurance et/ou de la pratique au long de l'ultra-trail chez des individus atteints de maladie(s) chronique(s) stables nécessitent des études complémentaires. En effet, nos travaux ne permettent que de conclure à l'absence de conséquences à court et à long terme chez des sujets sains mais pas d'un effet bénéfique de la pratique de l'ultra-trail.

Le niveau d'entraînement et l'ancienneté de la pratique sportive, toutes activités confondues, de chaque sujet étant différents et difficilement évaluable de manière objective constitue une autre limite méthodologique à l'interprétation de nos résultats. Au-delà de ces limites intrinsèques les analyses statistiques ne peuvent être de nature causale. En effet, les analyses statistiques effectuées ne permettent de conclure qu'à une relation, une association entre les paramètres étudiés et non un lien de cause à effet direct.

La pratique de l'ultra-trail à intensité modérée si elle est associée à des modifications d'apparition précoce associées à l'intensité de l'épreuve de la fonction ventriculaire gauche et de l'inflammation systémique, ces dernières sont de durée limitée dans le temps.

La pratique à long terme semble être sans conséquence sur la santé puisqu'après 10 ans de pratique, aucune modification des paramètres de fonction ventriculaire gauche et de mortalité n'ont été observés. Ces données sont plutôt rassurantes quant au caractère non délétère sur la fonction cardiaque ventriculaire gauche de cette pratique sportive répétée à intensité modérée. Nous ne pouvons pas toutefois affirmer que la participation répétée à des épreuves d'ultra-trail ait un effet cardiaque bénéfique. Ceci car nous n'avons pas observé de valeurs supra normales. Néanmoins, la préservation de la fonction ventriculaire gauche, eut égard au déclin physiologique attendu avec l'avancée en âge, pourrait, être interprétée comme un effet bénéfique de cette pratique sportive répétée. Cependant, la jeunesse relative des sujets initialement inclus dans la cohorte initiale devrait être considérée, le déclin physiologique de la fonction ventriculaire gauche survenant, de façon plus visible cliniquement, en général au-delà de 60 ans. De plus, les hommes amateurs initialement inclus avaient tous une fonction cardiaque gauche globale normale ; la relation causale ne peut être établie. Il n'en demeure pas moins que nous n'avons pas observé de détériorations échocardiographiques des paramètres de la fonction ventriculaire gauche systolique et diastolique.

Le retentissement de l'AP sur les fonctions ventriculaires droite et gauche reste sujette à débat même si les fonctions gauches ont été plus étudiées (252-254). Ces différences de résultats sont en rapport avec des différences entre les paramètres mesurés d'une part et les méthodologies d'étude d'autre part notamment le type d'AP pratiqué. Dans notre évaluation à 10 ans de pratique de l'ultra-trail, une des principales limites est représentée par la nature des examens échocardiographiques qui ont tous été réalisés au repos ne permettant donc pas d'évaluer de modifications dynamiques per effort. Par ailleurs, nous n'avons pas pu évaluer le retentissement ventriculaire droit, ce dernier n'ayant pas été effectué au moment de l'inclusion des hommes amateurs, sains dans la cohorte de suivi.

A ce jour, du fait de la relative jeunesse de la discipline et du manque d'études de méthodologie robuste, notamment de suivi de cohortes conséquentes de coureurs, les conséquences exactes et exhaustives de la pratique à long terme de la course à pied d'ultra-endurance demeurent inconnues. Cependant, la population d'étude représentant la majeure partie des participants, cette description des conséquences éventuelles d'une part et des facteurs explicatifs potentiels d'autre part, trouvent leur place légitime dans un objectif de santé publique.

Dans une revue narrative de la littérature publiée en 2021 dans la revue Sports Medicine, l'équipe de Scheer et al. (255) mettait l'accent sur un cumul de preuves croissant que la course d'ultra-endurance peut entraîner des problèmes de santé à long terme. La course d'ultra-endurance ayant des implications physiopathologiques complexes, les répercussions pouvant varier à long terme et être sujettes à des variations inter individuelles, les conclusions de cette revue narrative nécessitent donc d'être prises avec prudence.

La lettre à l'éditeur adressée à la suite de la publication de Scheer et al. constitue le 5<sup>ème</sup> article de cette thèse et a été publié dans la revue Sports Medicine en 2022 (241).

Comment on: "Potential long-term health problems associated with ultra-endurance running: a narrative review".

Jouffroy R, Antero J, Toussaint JF.

Sports Med. 2022 Apr;52(4):955-956.

La définition retenue pour le suivi à long terme - un an - est discutable : en effet, plusieurs années de suivi sont nécessaires pour évaluer la véritable relation d'association et/ou de causalité à long terme entre des covariables [2, 3]. Des études longitudinales, de plus longue durée, suivant les participants à l'UE sont nécessaires pour établir une relation plus précise entre l'UR et l'apparition éventuelle de problèmes de santé à long terme. Des études concernant le risque réel de décès à long terme, seraient méthodologiquement plus appropriées [4].

Par ailleurs, comme rapporté par Scheer et al. [1], bien que la popularité de l'UE a augmenté au cours des 2 dernières décennies [5], à ce jour, aucune étude n'a suivi ou ne suit actuellement les participants depuis leur première participation. Une telle approche permettrait de tirer des conclusions plus précises par rapport à la survenue éventuelle de problèmes de santé à long terme. De plus, les études citées portant sur les problèmes de santé à long terme chez les participants à l'UE ne prennent pas en compte la définition cruciale de la dose, ainsi leur définition de « UE chronique ou répétée » est vague.

En outre, nous pensons qu'une approche multifactorielle devrait être utilisée pour évaluer l'impact de la pratique de l'UE, notamment en ce qui concerne l'âge et la vitesse de course. Dans la plupart des cas, l'objectif des plus jeunes participants est

d'atteindre la ligne d'arrivée le plus rapidement possible, ce qui peut expliquer une incidence plus élevée de blessures dues au surmenage dans ce sous-groupe. À l'inverse, les athlètes plus âgés courent généralement plus lentement et subissent moins de blessures dues au surmenage [6].

Par conséquent, pour évaluer les conséquences de la participation à long terme à l'UE, des études de cohorte de suivi plus longues sont nécessaires pour apprécier son impact dans les différents sous-groupes.

Les sportifs de haut niveau ont un taux de mortalité, toutes causes confondues, plus faible et une durée de vie accrue par rapport à la population générale [6]. Par conséquent, bien que nous soyons d'accord sur le fait que la nature de la relation entre bonne santé et exercice régulier chez les sportifs de haut niveau pratiquant l'UE n'est pas établie (est-ce une relation de type association et/ou causale ?), nous pensons que la pratique d'un exercice régulier modéré devrait suivre la relation précédemment décrit chez les sportifs français ayant participé à une Olympiade [2].

Enfin, les risques potentiels rapportés par Scheer et al. [1] chez les jeunes pratiquant de l'UE peuvent ne pas être aussi importants que ceux liés à un mode de vie sédentaire. Par conséquent, nous pensons qu'une réflexion approfondie est nécessaire lorsque l'on avance des arguments de précaution contre une forme d'AP à la lumière des avantages prouvés pour les jeunes de s'engager dans des activités physiques [7]. Alors que les auteurs [1] reconnaissent les bienfaits d'une AP modérée, la conclusion concernant les jeunes participants à l'UE peut sembler alarmante, voire contre-productive à la lumière des efforts de santé publique pour lutter contre la sédentarité, quatrième cause de décès dans le monde. [8]. Nous sommes d'accord avec les auteurs [1] que des études longitudinales plus longues mesurant l'impact réel de la participation répétée ou chronique à l'UE sont nécessaires pour clarifier la relation entre la dose et la réponse.

## RÉFÉRENCES DE L'ARTICLE

1. Scheer V, Tiller NB, Doutreleau S, et al. Potential long-term health problems associated with ultra-endurance running: a narrative review. *Sports Med.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01561-3>.
2. Antero-Jacquemin J, Rey G, Marc A, et al. Mortality in female and male French Olympians: a 1948-2013 cohort study. *Am J Sports Med.* 2015;43(6):1505-12. doi: 10.1177/0363546515574691.

3. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. 1951;41(3):279-81.
4. Antero-Jacquemin J, Pohar M, Rey G, et al. The heart of the matter: years-saved from cardiovascular and cancer deaths in an elite athlete cohort with over a century of follow-up. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(6):531-43.
5. Scheer V. Participation trends of ultra-endurance events. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2019;27:3–7.
6. Hoffman MD, Krishnan E. Health and exercise-related medical issues among 1,212 ultramarathon runners: baseline findings from the Ultrarunners Longitudinal TRacking (ULTRA) Study. *PLoS ONE*. 2014;9:e83867
7. Rees R, Kavanagh J, Harden A, et al. Young people and physical activity: a systematic review matching their views to effective interventions. *Health Educ Res*. 2006;21(6):806-25.
8. Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva: World Health Organization; 2010. 2, Physical Activity For Health. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305049/>

La constitution de la cohorte de sujets sains de sexe masculin nous ouvre des perspectives ultérieures afin de répondre à la question de la participation à très long terme à des épreuves d'ultra-endurance. Cette cohorte représente à notre connaissance à ce jour à la seule cohorte permettant de répondre à de telles questions. En effet, nos données contrebalancent les arguments avancés des potentiels effets délétères de la pratique sportive au long cours, notamment l'incidence accrue des troubles du rythme cardiaque de type fibrillation auriculaire (256-265) supposés secondaires aux modifications géométriques myocardiques induites par la pratique sportive. Des données expérimentales récentes suggèrent l'importance de l'aspect qualitatif de l'AP sur le risque de fibrillation auriculaire : une AP de faible intensité serait protectrice vis-à-vis de la survenue de la fibrillation auriculaire alors que l'AP de forte intensité serait susceptible de majorer son incidence (266). Si la survenue d'altérations fonctionnelles cardiaques bi-ventriculaire observées au décours de la participation à un ultra-trail pratiqué à une altitude modérée, concerne de nombreux participants, ses facteurs prédictifs de survenue n'ont à ce jour pas été élucidés (267).

L'ensemble des données ne permet pas de conclure définitivement quant à la nature des conséquences des modifications structurelles et fonctionnelles du « cœur du sportif », entre processus pathologique et mécanisme adaptatif physiologique à l'AP intense (268, 269) même si les sociétés savantes s'accordent plus sur une adaptation physiologique que d'une transformation pathologique (270).

### Les perspectives

Suite à notre expérience de terrain acquise par les études effectuées à court terme, nous envisageons de réaliser des investigations complémentaires sur les modifications de la fonction cardiaque per effort notamment ventriculaire droite. La participation au Trail Science de Clécy 2022 et les prélèvements effectués à cette occasion, vous nous permettent d'avoir une vision plus large et d'essayer d'établir des corrélations voire des associations avec les autres mesures effectuées au cours de ce protocole d'étude. Par ailleurs, dans l'année à venir, la finalisation des analyses des questionnaires devraient permettre de répondre à la question des conséquences somatiques et extra somatiques de la participation répétée à des épreuves d'ultra-trail. De plus, nous envisageons d'élargir notre population d'étude aux sujets de sexe féminin ainsi qu'à des participants, des 2 sexes, présentant une ou des pathologies afin d'essayer d'appréhender le bénéfice potentiel de la participation à court comme à long terme à des épreuves d'ultra-trail.

Par ailleurs, nous envisageons d'évaluer les modifications échocardiographiques ventriculaires droite et gauche au cours d'une épreuve de trail de distance et de durée réduites afin de les comparer avec les résultats observés lors de la phase initiale de l'épreuve d'ultra-trail de 80 kilomètres et asseoir notre hypothèse de la relation entre intensité de l'effort et amplitude, cinétique de survenue des modifications observées. Enfin, nous souhaiterions également réaliser des études sur les sujets de plus de 50 ans, sains et atteints de pathologie(s), afin d'évaluer le bénéfice potentiel en termes de santé de la participation à des épreuves d'ultra-trail sur la qualité de vie somatique et psychique. L'accumulation des preuves scientifiques des bienfaits des AP lors de l'avancée en âge, en particulier après 50 ans, ayant fait l'objet de rapports par les pouvoirs publics (36, 37), il semble pertinent de s'intéresser à cette population représentant une large majorité des pratiquants d'ultra-trail. Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques modifiant

la structure et les fonctions de l'organisme avec le temps. Il entraîne une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme, induisant une réduction de sa capacité d'adaptation aux situations d'agression aiguës et chroniques. Cette réduction fonctionnelle est très variable d'un organe à l'autre et, à âge égal, l'altération d'une fonction donnée est fortement soumise à une variabilité inter individuelle importante (271). Par l'étude de cette population, nous souhaitons appréhender l'effet bénéfique en termes de ralentissement du déclin physiologique lié au vieillissement voire du maintien de la fonction comme nous avons pu le constater dans notre cohorte après 10 ans de pratique, approche tendant à permettre une diminution de la pente de la seconde partie de la fonction décrite par Moore (272) puisque le maximum de cette dernière est déjà franchi pour cette tranche d'âge de population (273). En effet, si l'espérance de vie globale continue d'augmenter dans la plupart des pays développés, l'augmentation de l'espérance de vie en bonne santé est décalée ce qui contribue à l'augmentation des coûts des soins de santé. L'amélioration de la condition physique générale par l'AP est reconnue comme un moyen d'amélioration de la santé atténuant par conséquent l'impact socio-économique du vieillissement. L'attrition ou le raccourcissement des télomères est un marqueur moléculaire reconnu du vieillissement. Dans une revue systématique de la littérature publiée en septembre 2022, Schellnegger et al. rapportent que l'AP avec un entraînement aérobie régulier d'intensité modérée à vigoureuse semble contribuer à préserver la longueur des télomères même si l'intensité et la durée optimales de l'AP, ainsi que le type d'exercice, restent à préciser (274). Au-delà de l'AP, il reste à déterminer si la réduction des comportements sédentaires pourrait avoir un effet positif sur la préservation et l'augmentation des télomères.

Par ailleurs, nous menons 2 enquêtes chez des pratiquants amateurs de la course à pied d'ultra-endurance à intensité modérée, homme ou femme francophone, âgés de 50 ans au moins lors de leur participation à l'Ultra-Trail du Mont Blanc<sup>®</sup> ou à l'Ecotrail de Paris Ile de France<sup>®</sup> entre 2010-2020, contactés par voie électronique après accord des comités d'organisation de chaque course respective. La première étude vise à apprécier le retentissement somatique sur l'appareil ostéo articulaire par une évaluation subjective reposant sur des questionnaires concernant le dos, la hanche et le genou (auto-questionnaires de Dallas Pain Questionnaire dans sa version française (275, 276), HOOS (277) et KOOS (278) respectivement (Annexes 1, 2 et 3)). Le questionnaire du Dallas Pain Questionnaire (275, 276) est composé de 4 groupes de

questions indépendantes (7 questions relatives aux activités quotidiennes, 3 questions relatives aux activités professionnelles et de loisirs, 3 questions relatives à l'anxiété/dépression et 3 questions relatives la sociabilité) utilisant pour chaque question une échelle visuelle analogique et permettant de mesurer les répercussions douloureuses et fonctionnelles de la dorsalgie sur des gestes simples de la vie courante en y apportant une dimension cognitivo-comportementale de la douleur chronique (physique, psychologique et sociale). Le questionnaire HOOS (277) est composé de 40 questions avec 5 domaines (5 questions relatives aux symptômes et à la raideur, 10 questions relatives à la douleur, 17 questions portant sur les résultats fonctionnels dans la vie quotidienne, 4 questions relatives aux activités sport loisirs et 4 questions relatives à la qualité de vie). Le questionnaire KOOS (278) est composé de 42 questions avec 5 domaines (7 questions relatives aux symptômes et à la raideur, 9 questions relatives à la douleur, 17 questions portant sur les résultats fonctionnels dans la vie quotidienne, 5 questions relatives aux activités sport et loisirs et 4 questions relatives à la qualité de vie). Chaque participant sera apparié, selon la méthode du « nearest-neighbor » (279), avec un sujet sédentaire du même âge et du même sexe puis la comparaison sera effectuée à l'aide d'un score de propension (280). Nous avons prévu une population de 100 cas et de 100 témoins (50 femmes et 50 hommes) de plus de 50 ans sédentaires, ayant déclaré avoir une activité quotidienne moyenne inférieure ou égale à 2 MET ou 15 minutes d'AP (3) au cours des 10 dernières années. La seconde étude vise à apprécier le retentissement extra somatique psychologique à l'aide de l'auto-questionnaire MOS SF 36 (193, 281, 282). Le questionnaire MOS SF-36 (Annexe 4) est un questionnaire comportant 36 questions réparties en 8 dimensions (l'activité physique, la vie et les relations avec les autres, les douleurs physiques, la santé perçue, la vitalité, les limitations dues à l'état psychique, les limitations dues à l'état physique et la santé psychique) permettant de mesurer deux scores résumés de la qualité de vie des individus : le score composite physique et le score composite mental. Au-delà des modifications somatiques, la pratique de l'ultra-endurance à long terme nécessite un entraînement régulier et important en termes de durée. Cette contrainte d'entraînement pouvant impacter la vie sociale mais aussi professionnelle, il nous est apparu pertinent d'essayer d'appréhender cet effet et de préciser si, en contrepartie, cela était associé à une amélioration de la qualité de vie ressentie.

Les résultats de l'ensemble de ces travaux devraient s'inscrire dans l'évaluation de l'éventuel bénéfice sur la qualité de vie physique et psychologique de la pratique régulière de l'ultra-trail.

## **X. Conclusion**

En conclusion, chez des hommes amateurs sains, la participation isolée à une épreuve d'ultra-trail à intensité modérée est associée à des altérations per effort, de la fonction cardiaque, diastolique puis systolique, ventriculaire gauche ainsi qu'à une augmentation de l'IL-6 marquée en début d'effort se stabilisant lorsque l'intensité diminue. Après 10 ans de pratique, aucune conséquence clinique ni altération des paramètres écho-cardiographiques de la fonction cardiaque ventriculaire gauche, systolique et diastolique n'ont été observés.

L'ensemble de ces travaux a permis de décrire la cinétique de survenue per effort des modifications des paramètres échocardiographiques ventriculaires gauches et inflammatoire systémique évaluée par l'IL-6 lors de la participation à une épreuve d'ultra-trail. Nous avons également pu mettre en relation la cinétique de survenue de ces modifications avec l'évolution de l'intensité de l'effort physique principalement reliée à la vitesse de course. Enfin, nous avons aussi montré que l'ensemble de ces modifications per effort étaient de relevance clinique faible d'une part et se normalisaient spontanément 7 jours après la fin de l'épreuve. De plus, l'approche méthodologique avec réalisation de mesures per-effort complète les travaux antérieurement réalisés où les conséquences de la participation à des telles épreuves étaient uniquement évaluées par la comparaison des paramètres mesurés avant et après l'épreuve.

La constitution de la cohorte de sujets amateurs est également originale puisqu'elle permet avec une méthodologie robuste d'affirmer que la participation répétée à des épreuves d'ultra-trail à intensité modérée est sans conséquence échocardiographique sur la fonction ventriculaire gauche. Ces éléments contrebalancent les arguments avancés des potentiels effets délétères de la pratique sportive au long cours, notamment, une incidence accrue des troubles du rythme cardiaque auriculaire supposés secondaires aux modifications géométriques myocardiques rentrant dans le syndrome du « cœur du sportif ». La signification reste débattue entre processus pathologique ou mécanisme adaptatif physiologique. Cette dernière semble être retenue dans les dernières recommandations éditées par les sociétés savantes. En considérant la stabilité des paramètres échocardiographiques de fonction ventriculaire gauche au bout de 10 ans de pratique, l'hypothèse d'un potentiel effet bénéfique de la participation répétée à des ultra-trails, peut être formulée, étant attendu qu'un déclin physiologique lié à l'avancée en âge aurait dû être observé. Les résultats des travaux

en cours et à venir devraient permettre de conclure à un éventuel bénéfice sur la qualité de vie de la pratique répétée de la participation à des courses à pied d'ultra-trail.

Au vu des résultats de ces travaux, il apparaît que la participation à des ultra-trails est une pratique sportive BL. D'un point de vue de la santé publique il semblerait adapté d'encourager aussi la pratique d'ultra-endurance, en vue des nombreux bénéfices déjà démontrés d'une pratique d'activité d'endurance régulière mais aussi en vue de l'absence des effets délétères cardiovasculaires et inflammatoires.

## **XI. Références**

1. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(3):239-46.
2. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*. 2006;174(6):801-9.
3. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378(9798):1244-53.
4. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2007;116(19):2110-8.
5. Walsh R. Lifestyle and mental health. *Am Psychol*. 2011;66(7):579-92.
6. Dishman RK, Hales DP, Pfeiffer KA, Felton GA, Saunders R, Ward DS, et al. Physical self-concept and self-esteem mediate cross-sectional relations of physical activity and sport participation with depression symptoms among adolescent girls. *Health Psychol*. 2006;25(3):396-407.
7. Elliott M. Commentary on Viewpoint: Exercise and cardiovascular risk reduction: time to update the rationale for exercise? Enhanced vascular function: a rationale for exercise and marker of cardiovascular health. *J Appl Physiol (1985)*. 2008;105(2):776.
8. Comassi M, Vitolo E, Pratali L, Del Turco S, Dellanoce C, Rossi C, et al. Acute effects of different degrees of ultra-endurance exercise on systemic inflammatory responses. *Intern Med J*. 2015;45(1):74-9.
9. Byberg L, Melhus H, Gedeberg R, Sundstrom J, Ahlbom A, Zethelius B, et al. Total mortality after changes in leisure time physical activity in 50 year old men: 35 year follow-up of population based cohort. *BMJ*. 2009;338:b688.
10. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):472-81.
11. van der Ploeg HP, Chey T, Korda RJ, Banks E, Bauman A. Sitting time and all-cause mortality risk in 222 497 Australian adults. *Arch Intern Med*. 2012;172(6):494-500.

12. Celis-Morales CA, Lyall DM, Welsh P, Anderson J, Steell L, Guo Y, et al. Association between active commuting and incident cardiovascular disease, cancer, and mortality: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1456.
13. Diaz KM, Howard VJ, Hutto B, Colabianchi N, Vena JE, Safford MM, et al. Patterns of Sedentary Behavior and Mortality in U.S. Middle-Aged and Older Adults: A National Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2017;167(7):465-75.
14. Eijssvogels TM, Molossi S, Lee DC, Emery MS, Thompson PD. Exercise at the Extremes: The Amount of Exercise to Reduce Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(3):316-29.
15. Saint-Maurice PF, Graubard BI, Troiano RP, Berrigan D, Galuska DA, Fulton JE, et al. Estimated Number of Deaths Prevented Through Increased Physical Activity Among US Adults. *JAMA Intern Med*. 2022;182(3):349-52.
16. Oja P, Kelly P, Pedisic Z, Titze S, Bauman A, Foster C, et al. Associations of specific types of sports and exercise with all-cause and cardiovascular-disease mortality: a cohort study of 80 306 British adults. *Br J Sports Med*. 2017;51(10):812-7.
17. Stanaway FF, Gnjjidic D, Blyth FM, Le Couteur DG, Naganathan V, Waite L, et al. How fast does the Grim Reaper walk? Receiver operating characteristics curve analysis in healthy men aged 70 and over. *BMJ*. 2011;343:d7679.
18. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet*. 2016;388(10051):1302-10.
19. Catley MJ, Tomkinson GR. Normative health-related fitness values for children: analysis of 85347 test results on 9-17-year-old Australians since 1985. *Br J Sports Med*. 2013;47(2):98-108.
20. Tomkinson GR, Carver KD, Atkinson F, Daniell ND, Lewis LK, Fitzgerald JS, et al. European normative values for physical fitness in children and adolescents aged 9-17 years: results from 2 779 165 Eurofit performances representing 30 countries. *Br J Sports Med*. 2018;52(22):1445-14563.
21. Lee IM, Skerrett PJ. Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(6 Suppl):S459-71; discussion S93-4.
22. INSERM. *Activité physique : contextes et effets sur la santé. Expertise collective*. Paris: Inserm;. 2008;864.

23. Antero J. Activité intense : les bénéfices sur la santé des sportifs de haut niveau. *Réflexions Sport*. 2016.
24. Antero-Jacquemin J, Desgorces FD, Dor F, Sedeaud A, Haida A, LeVan P, et al. Row for your life: a century of mortality follow-up of French olympic rowers. *PLoS One*. 2014;9(11):e113362.
25. Antero-Jacquemin J, Rey G, Marc A, Dor F, Haida A, Marck A, et al. Mortality in female and male French Olympians: a 1948-2013 cohort study. *Am J Sports Med*. 2015;43(6):1505-12.
26. Teramoto M, Bungum TJ. Mortality and longevity of elite athletes. *J Sci Med Sport*. 2010;13(4):410-6.
27. Gajewski AK, Poznanska A. Mortality of top athletes, actors and clergy in Poland: 1924-2000 follow-up study of the long term effect of physical activity. *Eur J Epidemiol*. 2008;23(5):335-40.
28. Kuss O, Kluttig A, Greiser KH. Longevity of soccer players: an investigation of all German internationals from 1908 to 2006. *Scand J Med Sci Sports*. 2011;21(6):e260-5.
29. Abel EL, Kruger ML. Longevity of major league baseball players. *Res Sports Med*. 2005;13(1):1-5.
30. Menotti A, Amici E, Gambelli GC, Milazzotto F, Bellotti P, Capocaccia R, et al. Life expectancy in Italian track and field athletes. *Eur J Epidemiol*. 1990;6(3):257-60.
31. Parssinen M, Seppala T. Steroid use and long-term health risks in former athletes. *Sports Med*. 2002;32(2):83-94.
32. Fogelholm M, Kaprio J, Sarna S. Healthy lifestyles of former Finnish world class athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26(2):224-9.
33. Sarna S, Sahi T, Koskenvuo M, Kaprio J. Increased life expectancy of world class male athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(2):237-44.
34. Sanchis-Gomar F, Olaso-Gonzalez G, Corella D, Gomez-Cabrera MC, Vina J. Increased average longevity among the "Tour de France" cyclists. *Int J Sports Med*. 2011;32(8):644-7.
35. Antero J, Sauliere G, Marck A, Toussaint JF. A Medal in the Olympics Runs in the Family: A Cohort Study of Performance Heritability in the Games History. *Front Physiol*. 2018;9:1313.
36. Haute Autorité de Santé. Développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses validées. Saint-Denis La Plaine: HAS. 2011.

37. INSERM. *Activité physique : contextes et effets sur la santé. Expertise collective.* 2008.
38. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol.* 1990;132(4):612-28.
39. Blair SN, Jackson AS. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(5):762-4.
40. Haapanen N, Miilunpalo S, Vuori I, Oja P, Pasanen M. Association of leisure time physical activity with the risk of coronary heart disease, hypertension and diabetes in middle-aged men and women. *Int J Epidemiol.* 1997;26(4):739-47.
41. Morris JN, Clayton DG, Everitt MG, Semmence AM, Burgess EH. Exercise in leisure time: coronary attack and death rates. *Br Heart J.* 1990;63(6):325-34.
42. Morris JN, Everitt MG, Pollard R, Chave SP, Semmence AM. Vigorous exercise in leisure-time: protection against coronary heart disease. *Lancet.* 1980;2(8206):1207-10.
43. Noda H, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, et al. Walking and sports participation and mortality from coronary heart disease and stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1761-7.
44. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health.* 1987;8:253-87.
45. Sundquist K, Qvist J, Johansson SE, Sundquist J. The long-term effect of physical activity on incidence of coronary heart disease: a 12-year follow-up study. *Prev Med.* 2005;41(1):219-25.
46. Lee IM, Paffenbarger RS, Jr. Associations of light, moderate, and vigorous intensity physical activity with longevity. The Harvard Alumni Health Study. *Am J Epidemiol.* 2000;151(3):293-9.
47. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke.* 2003;34(10):2475-81.
48. Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr. Physical activity and coronary heart disease risk in men: does the duration of exercise episodes predict risk? *Circulation.* 2000;102(9):981-6.
49. Oguma Y, Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., Lee IM. Physical activity and all cause mortality in women: a review of the evidence. *Br J Sports Med.* 2002;36(3):162-72.

50. Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation*. 2000;102(9):975-80.
51. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002;347(10):716-25.
52. Alevizos A, Lentzas J, Kokkoris S, Mariolis A, Korantzopoulos P. Physical activity and stroke risk. *Int J Clin Pract*. 2005;59(8):922-30.
53. Kurl S, Laukkanen JA, Rauramaa R, Lakka TA, Sivenius J, Salonen JT. Cardiorespiratory fitness and the risk for stroke in men. *Arch Intern Med*. 2003;163(14):1682-8.
54. Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Rexrode KM, Willett WC, et al. Physical activity and risk of stroke in women. *JAMA*. 2000;283(22):2961-7.
55. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Lifestyle factors and risk of cerebrovascular disease in women. The Copenhagen City Heart Study. *Stroke*. 1993;24(10):1468-72.
56. Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, Boshuizen HC, Verschuren WM, Saris WH, et al. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol*. 2004;33(4):787-98.
57. Wilhelmsen L, Johansson S, Rosengren A, Wallin I, Dotevall A, Lappas G. Risk factors for cardiovascular disease during the period 1985-1995 in Goteborg, Sweden. The GOT-MONICA Project. *J Intern Med*. 1997;242(3):199-211.
58. Lee IM, Sesso HD, Oguma Y, Paffenbarger RS, Jr. Relative intensity of physical activity and risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2003;107(8):1110-6.
59. Vigorito C, Giallauria F. Effects of exercise on cardiovascular performance in the elderly. *Front Physiol*. 2014;5:51.
60. Richardson CR, Kriska AM, Lantz PM, Hayward RA. Physical activity and mortality across cardiovascular disease risk groups. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(11):1923-9.
61. Lakka TA, Salonen JT. Moderate to high intensity conditioning leisure time physical activity and high cardiorespiratory fitness are associated with reduced plasma fibrinogen in eastern Finnish men. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(10):1119-27.
62. Montgomery HE, Clarkson P, Nwose OM, Mikailidis DP, Jagroop IA, Dollery C, et al. The acute rise in plasma fibrinogen concentration with exercise is influenced by the G-453-A polymorphism of the beta-fibrinogen gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(3):386-91.

63. Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation*. 2002;105(15):1785-90.
64. Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol*. 2001;153(3):242-50.
65. Applegate WB, Miller ST, Elam JT, Cushman WC, el Derwi D, Brewer A, et al. Nonpharmacologic intervention to reduce blood pressure in older patients with mild hypertension. *Arch Intern Med*. 1992;152(6):1162-6.
66. Kokkinos PF, Narayan P, Collieran JA, Pittaras A, Notargiacomo A, Reda D, et al. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *N Engl J Med*. 1995;333(22):1462-7.
67. Pescatello LS, Fargo AE, Leach CN, Jr., Scherzer HH. Short-term effect of dynamic exercise on arterial blood pressure. *Circulation*. 1991;83(5):1557-61.
68. Turner MJ, Spina RJ, Kohrt WM, Ehsani AA. Effect of endurance exercise training on left ventricular size and remodeling in older adults with hypertension. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(4):M245-51.
69. Paffenbarger RS, Jr., Wing AL, Hyde RT, Jung DL. Physical activity and incidence of hypertension in college alumni. *Am J Epidemiol*. 1983;117(3):245-57.
70. Reaven PD, Barrett-Connor E, Edelstein S. Relation between leisure-time physical activity and blood pressure in older women. *Circulation*. 1991;83(2):559-65.
71. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DF, Narayan KM. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med*. 2003;163(12):1440-7.
72. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*. 1999;17(2):151-83.
73. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia*. 1991;34(12):891-8.
74. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA*. 1999;282(15):1433-9.

75. Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA*. 1992;268(1):63-7.
76. Paffenbarger RS, Jr., Lee IM, Kampert JB. Physical activity in the prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *World Rev Nutr Diet*. 1997;82:210-8.
77. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50.
78. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20(4):537-44.
79. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2335-41.
80. Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD, Frohlich JJ. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(11):2977-82.
81. Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of exercise on glucose homeostasis in Type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(6 Suppl):S495-501; discussion S28-9.
82. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw J, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1729-36.
83. Batty GD, Shipley MJ, Marmot M, Smith GD. Physical activity and cause-specific mortality in men with Type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: evidence from the Whitehall study. *Diabet Med*. 2002;19(7):580-8.
84. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation*. 2003;107(19):2435-9.
85. Broskey NT, Greggio C, Boss A, Boutant M, Dwyer A, Schlueter L, et al. Skeletal muscle mitochondria in the elderly: effects of physical fitness and exercise training. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1852-61.

86. Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2000;132(8):605-11.
87. Hu G, Jousilahti P, Barengo NC, Qiao Q, Lakka TA, Tuomilehto J. Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(4):799-805.
88. Walker KZ, Piers LS, Putt RS, Jones JA, O'Dea K. Effects of regular walking on cardiovascular risk factors and body composition in normoglycemic women and women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(4):555-61.
89. Lehmann R, Vokac A, Niedermann K, Agosti K, Spinass GA. Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia.* 1995;38(11):1313-9.
90. Bourn DM, Mann JI, McSkimming BJ, Waldron MA, Wishart JD. Impaired glucose tolerance and NIDDM: does a lifestyle intervention program have an effect? *Diabetes Care.* 1994;17(11):1311-9.
91. Fritz T, Wandell P, Aberg H, Engfeldt P. Walking for exercise--does three times per week influence risk factors in type 2 diabetes? *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;71(1):21-7.
92. Crouse SF, O'Brien BC, Grandjean PW, Lowe RC, Rohack JJ, Green JS. Effects of training and a single session of exercise on lipids and apolipoproteins in hypercholesterolemic men. *J Appl Physiol (1985).* 1997;83(6):2019-28.
93. Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, Thompson PD. Lipids, lipoproteins, and exercise. *J Cardiopulm Rehabil.* 2002;22(6):385-98.
94. Fransson EI, Alfredsson LS, de Faire UH, Knutsson A, Westerholm PJ, Study W. Leisure time, occupational and household physical activity, and risk factors for cardiovascular disease in working men and women: the WOLF study. *Scand J Public Health.* 2003;31(5):324-33.
95. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6 Suppl):S502-15; discussion S28-9.
96. Suter E, Marti B, Tschopp A, Wanner HU, Wenk C, Gutzwiller F. Effects of self-monitored jogging on physical fitness, blood pressure and serum lipids: a controlled study in sedentary middle-aged men. *Int J Sports Med.* 1990;11(6):425-32.

97. Sdringola S, Nakagawa K, Nakagawa Y, Yusuf SW, Boccalandro F, Mullani N, et al. Combined intense lifestyle and pharmacologic lipid treatment further reduce coronary events and myocardial perfusion abnormalities compared with usual-care cholesterol-lowering drugs in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(2):263-72.
98. DiPietro L. Physical activity in the prevention of obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(11 Suppl):S542-6.
99. Schwartz RS, Shuman WP, Larson V, Cain KC, Fellingham GW, Beard JC, et al. The effect of intensive endurance exercise training on body fat distribution in young and older men. *Metabolism.* 1991;40(5):545-51.
100. Wing RR. Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(11 Suppl):S547-52.
101. Yang X, Telama R, Leskinen E, Mansikkaniemi K, Viikari J, Raitakari OT. Testing a model of physical activity and obesity tracking from youth to adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *Int J Obes (Lond).* 2007;31(3):521-7.
102. Bouhenni H, Daoudi H, Djemai H, Noirez P, Rouabah A, Vitiello D, et al. Relationships between metabolic profile, hypertension and uric acid with cardiometabolic risk in adolescents with abdominal obesity: impact of geodemographic factors on the prevalence of abdominal obesity. *Int J Adolesc Med Health.* 2017;32(2).
103. Ussher MH, Taylor AH, West R, McEwen A. Does exercise aid smoking cessation? A systematic review. *Addiction.* 2000;95(2):199-208.
104. Marcus BH, Albrecht AE, King TK, Parisi AF, Pinto BM, Roberts M, et al. The efficacy of exercise as an aid for smoking cessation in women: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 1999;159(11):1229-34.
105. Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, Blumenthal JA, Califf RM, Haney TL, et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1996;78(6):613-7.
106. Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(3):221-7.
107. Schnohr P, Kristensen TS, Prescott E, Scharling H. Stress and life dissatisfaction are inversely associated with jogging and other types of physical activity

- in leisure time--The Copenhagen City Heart Study. *Scand J Med Sci Sports*. 2005;15(2):107-12.
108. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol*. 1999;515 ( Pt 1):287-91.
109. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev*. 2000;80(3):1055-81.
110. Bruunsgaard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen TL, MacLean DA, Pedersen BK. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *J Physiol*. 1997;499 ( Pt 3):833-41.
111. Woods JA, Wilund KR, Martin SA, Kistler BM. Exercise, inflammation and aging. *Aging Dis*. 2012;3(1):130-40.
112. Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G, Bigley AB, LaVoy EC, Kunz H. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res Rev*. 2012;11(3):404-20.
113. Bigley AB, Spielmann G, LaVoy EC, Simpson RJ. Can exercise-related improvements in immunity influence cancer prevention and prognosis in the elderly? *Maturitas*. 2013;76(1):51-6.
114. Brown JC, Winters-Stone K, Lee A, Schmitz KH. Cancer, physical activity, and exercise. *Compr Physiol*. 2012;2(4):2775-809.
115. Ustun TB, Kessler RC. Global burden of depressive disorders: the issue of duration. *Br J Psychiatry*. 2002;181:181-3.
116. Buckworth J, Wallace LS. Application of the Transtheoretical Model to physically active adults. *J Sports Med Phys Fitness*. 2002;42(3):360-7.
117. weinberg rs gd. Psychologie du sport et de l'activité physique. In: weinberg rs, gould d, editors. . Paris:Vigot;. 1997:544.
118. jp. f. Psychologie et sport. *Bulletin de Psychologie*. 2005;3:475.
119. biddle sqjh fk, butcher dh. Physical activity and psychological well-being. . 2000:205.
120. Landers. Physical activity, fitness, and anxiety. In: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T. *Physical activity, Fitness and Health: Human Kinetics*. 1994:858-82.
121. Youngstedt SD, O'Connor PJ, Dishman RK. The effects of acute exercise on sleep: a quantitative synthesis. *Sleep*. 1997;20(3):203-14.

122. Garvin AW, Koltyn KF, Morgan WP. Influence of acute physical activity and relaxation on state anxiety and blood lactate in untrained college males. *Int J Sports Med.* 1997;18(6):470-6.
123. Petruzzello SJ, Landers DM, Hatfield BD, Kubitz KA, Salazar W. A meta-analysis on the anxiety-reducing effects of acute and chronic exercise. Outcomes and mechanisms. *Sports Med.* 1991;11(3):143-82.
124. Tieman J, Cureton K, Dishman R. The influence of exercise intensity and physical activity history on state anxiety after exercise. *International Journal of Sport Psychology.* 2002;33:155-66.
125. Camacho TC, Roberts RE, Lazarus NB, Kaplan GA, Cohen RD. Physical activity and depression: evidence from the Alameda County Study. *Am J Epidemiol.* 1991;134(2):220-31.
126. Craft LL, Perna FM. The Benefits of Exercise for the Clinically Depressed. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004;6(3):104-11.
127. Dunn AL, Trivedi MH, O'Neal HA. Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6 Suppl):S587-97; discussion 609-10.
128. North TC, McCullagh P, Tran ZV. Effect of exercise on depression. *Exerc Sport Sci Rev.* 1990;18:379-415.
129. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports.* 2006;16 Suppl 1:3-63.
130. Rawson RA, Chudzynski J, Gonzales R, Mooney L, Dickerson D, Ang A, et al. The Impact of Exercise On Depression and Anxiety Symptoms Among Abstinent Methamphetamine-Dependent Individuals in A Residential Treatment Setting. *J Subst Abuse Treat.* 2015;57:36-40.
131. Berthelot G, Johnson S, Noirez P, Antero J, Marck A, Desgorces FD, et al. The age-performance relationship in the general population and strategies to delay age related decline in performance. *Arch Public Health.* 2019;77:51.
132. Marck A, Antero J, Berthelot G, Johnson S, Sedeaud A, Leroy A, et al. Age-Related Upper Limits in Physical Performances. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(5):591-9.
133. Surgeon General's report on physical activity and health. From the Centers for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 1996;276(7):522.

134. Barengo NC, Hu G, Lakka TA, Pekkarinen H, Nissinen A, Tuomilehto J. Low physical activity as a predictor for total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women in Finland. *Eur Heart J*. 2004;25(24):2204-11.
135. Carlsson S, Andersson T, Lichtenstein P, Michaelsson K, Ahlbom A. Physical activity and mortality: is the association explained by genetic selection? *Am J Epidemiol*. 2007;166(3):255-9.
136. Fujita K, Takahashi H, Miura C, Ohkubo T, Sato Y, Ugajin T, et al. Walking and mortality in Japan: the Miyagi Cohort Study. *J Epidemiol*. 2004;14 Suppl 1:S26-32.
137. Gulsvik AK, Thelle DS, Samuelsen SO, Myrstad M, Mowe M, Wyller TB. Ageing, physical activity and mortality--a 42-year follow-up study. *Int J Epidemiol*. 2012;41(2):521-30.
138. Hamer M, de Oliveira C, Demakakos P. Non-exercise physical activity and survival: English longitudinal study of ageing. *Am J Prev Med*. 2014;47(4):452-60.
139. Kampert JB, Blair SN, Barlow CE, Kohl HW, 3rd. Physical activity, physical fitness, and all-cause and cancer mortality: a prospective study of men and women. *Ann Epidemiol*. 1996;6(5):452-7.
140. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2453-60.
141. Oguma Y, Shinoda-Tagawa T. Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2004;26(5):407-18.
142. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res*. 1993;2(2):153-9.
143. Kemmler W, Engelke K, Lauber D, Weineck J, Hensen J, Kalender WA. Exercise effects on fitness and bone mineral density in early postmenopausal women: 1-year EFOPS results. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(12):2115-23.
144. Ransdell LB, Taylor A, Oakland D, Schmidt J, Moyer-Mileur L, Shultz B. Daughters and mothers exercising together: effects of home- and community-based programs. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(2):286-96.
145. Simonen RL, Perusse L, Rankinen T, Rice T, Rao DC, Bouchard C. Familial aggregation of physical activity levels in the Quebec Family Study. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(7):1137-42.

146. Elley CR, Kerse N, Arroll B, Robinson E. Effectiveness of counselling patients on physical activity in general practice: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2003;326(7393):793.
147. Penedo FJ, Dahn JR. Exercise and well-being: a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Curr Opin Psychiatry*. 2005;18(2):189-93.
148. De Nazelle A, Nieuwenhuijsen MJ, Anto JM, Brauer M, Briggs D, Braun-Fahrlander C, et al. Improving health through policies that promote active travel: a review of evidence to support integrated health impact assessment. *Environ Int*. 2011;37(4):766-77.
149. Overview Organisation Mondiale de la Santé. 2018.
150. Physical activity factsheets F, Organisation Mondiale de la Santé. 2015.
151. Schipman J, Toussaint JF. Recommandations générales d'activités physiques ou sportives pour la santé. *Médecine du sport pour le praticien* » de Rivière D, Duclos M Elsevier Masson Ed, Paris 2018 2018.
152. Scheer V, Basset P, Giovanelli N, Vernillo G, Millet GP, Costa RJS. Defining Off-road Running: A Position Statement from the Ultra Sports Science Foundation. *Int J Sports Med*. 2020 May;41(5):275-284.
153. Riebe D, Franklin BA, Thompson PD, Garber CE, Whitfield GP, Magal M, et al. Updating ACSM's Recommendations for Exercise Preparticipation Health Screening. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(11):2473-9.
154. Organisation Mondiale de la Santé. Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé. Genève: OMS; 2010.
155. Organization WH. Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé. Genève 2010.
156. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS, American College of Sports M. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep*. 2013;12(4):215-7.
157. King AC, Whitt-Glover MC, Marquez DX, Buman MP, Napolitano MA, Jakicic J, et al. Physical Activity Promotion: Highlights from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(6):1340-53.
158. Institut national de la santé et de la recherche médicale. *Activité physique : contextes et effets sur la santé*. Paris: INSERM; 2008. 2008.

159. Vieillissement et condition physique. Paris:Ellipses;. 2009:306.
160. Cejka N, Rust CA, Lepers R, Onywera V, Rosemann T, Knechtle B. Participation and performance trends in 100-km ultra-marathons worldwide. *J Sports Sci.* 2014;32(4):354-66.
161. Da Fonseca-Engelhardt K, Knechtle B, Rust CA, Knechtle P, Lepers R, Rosemann T. Participation and performance trends in ultra-endurance running races under extreme conditions - 'Spartathlon' versus 'Badwater'. *Extrem Physiol Med.* 2013;2(1):15.
162. Hoffman MD, Ong JC, Wang G. Historical analysis of participation in 161 km ultramarathons in North America. *Int J Hist Sport.* 2010;27(11):1877-91.
163. Scheer V. Participation Trends of Ultra Endurance Events. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2019;27(1):3-7.
164. ITRA. Définition du trail. 2013.
165. UTMB® - Sommet Mondial du Trail, historique des inscriptions. 2019.
166. Le Point magazine. Trail: le marché de la course en pleine nature poursuit son ascension. 2015.
167. Arakawa K, Hosono A, Shibata K, Ghadimi R, Fuku M, Goto C, et al. Changes in blood biochemical markers before, during, and after a 2-day ultramarathon. *Open Access J Sports Med.* 2016;7:43-50.
168. Hou SK, Chiu YH, Tsai YF, Tai LC, Hou PC, How CK, et al. Clinical Impact of Speed Variability to Identify Ultramarathon Runners at Risk for Acute Kidney Injury. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133146.
169. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Salvagno GL, Aloe R, Schena F, Guidi GC. Variation of serum and urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) after strenuous physical exercise. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(9):1585-9.
170. Shin KA, Park KD, Ahn J, Park Y, Kim YJ. Comparison of Changes in Biochemical Markers for Skeletal Muscles, Hepatic Metabolism, and Renal Function after Three Types of Long-distance Running: Observational Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(20):e3657.
171. Chlibkova D, Knechtle B, Rosemann T, Tomaskova I, Novotny J, Zakovska A, et al. Rhabdomyolysis and exercise-associated hyponatremia in ultra-bikers and ultra-runners. *J Int Soc Sports Nutr.* 2015;12:29.
172. Kim HJ, Lee YH, Kim CK. Biomarkers of muscle and cartilage damage and inflammation during a 200 km run. *Eur J Appl Physiol.* 2007;99(4):443-7.

173. Jouffroy R, Lebreton X, Mansencal N, Anglicheau D. Acute kidney injury during an ultra-distance race. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222544.
174. Alves B, Besnard S, Lemarchand B, Mallet L, Jouffroy R. Étude de la cinétique per-effort des paramètres des gaz du sang veineux au cours d'un ultra-trail. *Science & Sports*. 2020;35:58-60.
175. Jouffroy R, Alves B, Mauvieux B, Mallet L, Beaudeau JL, Cottart CH. NSE & S100B protein blood level assessment during a long-distance trail race. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2019;77(5):532-6.
176. Frias MA, Virzi J, Golaz O, Gencer B, Mach F, Vuilleumier N. Impact of long distance rowing on biological health: A pilot study. *Clin Biochem*. 2018;52:142-7.
177. Morville T, Rosenkilde M, Mattsson N, Dela F, Helge JW, Rasmussen HK. 2706 km cycling in 2 weeks: effects on cardiac function in 6 elderly male athletes. *Phys Sportsmed*. 2018;46(3):263-8.
178. Aengevaeren VL, Hopman MTE, Thompson PD, Bakker EA, George KP, Thijssen DHJ, et al. Exercise-Induced Cardiac Troponin I Increase and Incident Mortality and Cardiovascular Events. *Circulation*. 2019;140(10):804-14.
179. Park MW, Kim WS, Bang MS, Lim JY, Shin HI, Leigh JH, et al. Needs for Medical and Rehabilitation Services in Adults With Cerebral Palsy in Korea. *Ann Rehabil Med*. 2018;42(3):465-72.
180. Christensen DL, Espino D, Infante-Ramirez R, Cervantes-Borunda MS, Hernandez-Torres RP, Rivera-Cisneros AE, et al. Transient cardiac dysfunction but elevated cardiac and kidney biomarkers 24 h following an ultra-distance running event in Mexican Tarahumara. *Extrem Physiol Med*. 2017;6:3.
181. Kallmeyer JC, Miller NM. Urinary changes in ultra long-distance marathon runners. *Nephron*. 1993;64(1):119-21.
182. Kasprowicz K, Ziemann E, Ratkowski W, Laskowski R, Kaczor JJ, Dadci R, et al. Running a 100-km ultra-marathon induces an inflammatory response but does not raise the level of the plasma iron-regulatory protein hepcidin. *J Sports Med Phys Fitness*. 2013;53(5):533-7.
183. Klenk C, Brunner H, Nickel T, Sagmeister F, Yilmaz A, Infanger D, et al. Cardiac structure and function in response to a multi-stage marathon over 4486 km. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(10):1102-9.

184. Larsen EL, Poulsen HE, Michaelsen C, Kjaer LK, Lyngbaek M, Andersen ES, et al. Differential time responses in inflammatory and oxidative stress markers after a marathon: An observational study. *J Sports Sci.* 2020;38(18):2080-91.
185. McKune AJ, Smith LL, Semple SJ, Wadee AA. Influence of ultra-endurance exercise on immunoglobulin isotypes and subclasses. *Br J Sports Med.* 2005;39(9):665-70.
186. Wegberger C, Tscharre M, Haller PM, Piackova E, Vujasin I, Gomiscek A, et al. Impact of ultra-marathon and marathon on biomarkers of myocyte necrosis and cardiac congestion: a prospective observational study. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(11):1366-73.
187. Zakovska A, Knechtle B, Chlibkova D, Milickova M, Rosemann T, Nikolaidis PT. The Effect of a 100-km Ultra-Marathon under Freezing Conditions on Selected Immunological and Hematological Parameters. *Front Physiol.* 2017;8:638.
188. Garratt AM, Ruta DA, Abdalla MI, Buckingham JK, Russell IT. The SF36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? *BMJ.* 1993;306(6890):1440-4.
189. Abergel E, Chatellier G, Hagege AA, Oblak A, Linhart A, Ducardonnet A, et al. Serial left ventricular adaptations in world-class professional cyclists: implications for disease screening and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):144-9.
190. Abergel E, Linhart A, Chatellier G, Garipey J, Ducardonnet A, Diebold B, et al. Vascular and cardiac remodeling in world class professional cyclists. *Am Heart J.* 1998;136(5):818-23.
191. Abernethy WB, Choo JK, Hutter AM, Jr. Echocardiographic characteristics of professional football players. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(2):280-4.
192. Bille K, Figueiras D, Schamasch P, Kappenberger L, Brenner JI, Meijboom FJ, et al. Sudden cardiac death in athletes: the Lausanne Recommendations. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(6):859-75.
193. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(11):1959-63.
194. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA.* 1996;276(3):199-204.
195. Plas F. [Cardiac examinations during exertion]. *Rev Prat.* 1963;13:1631-8.

196. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation*. 2000;101(3):336-44.
197. Raskoff WJ, Goldman S, Cohn K. The "athletic heart". Prevalence and physiological significance of left ventricular enlargement in distance runners. *JAMA*. 1976;236(2):158-62.
198. Rost F. Stitch, the side pain of athletes. *N Z Med J*. 1986;99(804):469.
199. Douglas PS, O'Toole ML, Katz SE, Ginsburg GS, Hiller WD, Laird RH. Left ventricular hypertrophy in athletes. *Am J Cardiol*. 1997;80(10):1384-8.
200. Makan J, Sharma S, Firoozi S, Whyte G, Jackson PG, McKenna WJ. Physiological upper limits of ventricular cavity size in highly trained adolescent athletes. *Heart*. 2005;91(4):495-9.
201. Fehrenbach E, Schneider ME. Trauma-induced systemic inflammatory response versus exercise-induced immunomodulatory effects. *Sports Med*. 2006;36(5):373-84.
202. Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu TT, Yoerger DM, Jassal DS, et al. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation*. 2006;114(22):2325-33.
203. Whyte GP. Clinical significance of cardiac damage and changes in function after exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(8):1416-23.
204. Alaiti MA, Ishikawa M, Costa MA. Bone marrow and circulating stem/progenitor cells for regenerative cardiovascular therapy. *Transl Res*. 2010;156(3):112-29.
205. Bonsignore MR, Morici G, Riccioni R, Huertas A, Petrucci E, Veca M, et al. Hemopoietic and angiogenetic progenitors in healthy athletes: different responses to endurance and maximal exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2010;109(1):60-7.
206. Mastorakos G, Pavlatou M, Diamanti-Kandarakis E, Chrousos GP. Exercise and the stress system. *Hormones (Athens)*. 2005;4(2):73-89.
207. Jouffroy R, Caille V, Perrot S, Vieillard-Baron A, Dubourg O, Mansencal N. Changes of Cardiac Function During Ultradistance Trail Running. *Am J Cardiol*. 2015;116(8):1284-9.
208. Jouffroy R, Hergault H, Antero J, Vieillard Baron A, Mansencal N. Relationship between echocardiographic characteristics and cardiac biomarkers during long-distance trail running. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:954032.

209. Neubauer O, König D, Wagner KH. Recovery after an Ironman triathlon: sustained inflammatory responses and muscular stress. *Eur J Appl Physiol*. 2008;104(3):417-26.
210. Gleeson M, Almey J, Brooks S, Cave R, Lewis A, Griffiths H. Haematological and acute-phase responses associated with delayed-onset muscle soreness in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1995;71(2-3):137-42.
211. Malm C. Exercise immunology: the current state of man and mouse. *Sports Med*. 2004;34(9):555-66.
212. Cooper DM, Radom-Aizik S, Schwindt C, Zaldivar F, Jr. Dangerous exercise: lessons learned from dysregulated inflammatory responses to physical activity. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(2):700-9.
213. De Lisio M, Baker JM, Parise G. Exercise promotes bone marrow cell survival and recipient reconstitution post-bone marrow transplantation, which is associated with increased survival. *Exp Hematol*. 2013;41(2):143-54.
214. Mastorakos G, Pavlatou M. Exercise as a stress model and the interplay between the hypothalamus-pituitary-adrenal and the hypothalamus-pituitary-thyroid axes. *Horm Metab Res*. 2005;37(9):577-84.
215. Stelzer I, Kropfl JM, Fuchs R, Pekovits K, Mangge H, Raggam RB, et al. Ultra-endurance exercise induces stress and inflammation and affects circulating hematopoietic progenitor cell function. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25(5):e442-50.
216. Papassotiriou I, Alexiou VG, Tsironi M, Skenderi K, Spanos A, Falagas ME. Severe aseptic inflammation caused by long distance running (246 km) does not increase procalcitonin. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(4):276-9.
217. Mauvieux B, Hingrand C, Drigny J, Hodzic A, Baron P, Hurdiel R, et al. Study of the Kinetics of the Determinants of Performance During a Mountain Ultramarathon: Multidisciplinary Protocol of the First Trail Scientifique de Clecy 2021. *JMIR Res Protoc*. 2022;11(6):e38027.
218. Jouffroy R, Benaceur O, Toussaint JF, Antero J. Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Function 10 Years after the Ultra-Endurance Running Event Eco-Trail de Paris((R)) 2011. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14).
219. Lawlis GF, Cuencas R, Selby D, McCoy CE. The development of the Dallas Pain Questionnaire. An assessment of the impact of spinal pain on behavior. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1989;14(5):511-6.

220. Lawlis GF, Mooney V, Selby DK, McCoy CE. A motivational scoring system for outcome prediction with spinal pain rehabilitation patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1982;7(2):163-7.
221. Mousavian A, Kachooie AR, Birjandinejad A, Khoshsaligheh M, Ebrahimzadeh MH. Translation and Cross-cultural Adaptation of the Hip Disability and Osteoarthritis Score into Persian Language: Reassessment of Validity and Reliability. *Int J Prev Med*. 2018;9:23.
222. Collins NJ, Prinsen CA, Christensen R, Bartels EM, Terwee CB, Roos EM. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): systematic review and meta-analysis of measurement properties. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(8):1317-29.
223. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46(3):399-424.
224. Austin PC. A comparison of 12 algorithms for matching on the propensity score. *Stat Med*. 2014;33(6):1057-69.
225. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993;31(3):247-63.
226. Lepage A, Mesbah M, Marquis P. [Preliminary analysis of the psychometric properties of the French version of an international questionnaire measuring the quality of life: the MOS SF-36 (version 1.1)]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1995;43(4):371-9.
227. Klenk C, Brunner H, Nickel T, Sagmeister F, Yilmaz A, Infanger D, et al. Cardiac structure and function in response to a multi-stage marathon over 4486 km. *Eur J Prev Cardiol*. 2019:2047487319885035.
228. Dominguez R, Sanchez-Oliver AJ, Mata-Ordonez F, Feria-Madueno A, Grimaldi-Puyana M, Lopez-Samanes A, et al. Effects of an Acute Exercise Bout on Serum Hepcidin Levels. *Nutrients*. 2018;10(2).
229. Reihmane D, Jurka A, Tretjakovs P, Dela F. Increase in IL-6, TNF-alpha, and MMP-9, but not sICAM-1, concentrations depends on exercise duration. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(4):851-8.
230. Bergfors M, Barnekow-Bergkvist M, Kalezic N, Lyskov E, Eriksson JW. Short-term effects of repetitive arm work and dynamic exercise on glucose metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol Scand*. 2005;183(4):345-56.

231. Hirose L, Nosaka K, Newton M, Laveder A, Kano M, Peake J, et al. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev.* 2004;10:75-90.
232. Ostrowski K, Hermann C, Bangash A, Schjerling P, Nielsen JN, Pedersen BK. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J Physiol.* 1998;513 ( Pt 3):889-94.
233. Falabregue M, Boschac AC, Jouffroy R, Derquennes M, Djemai H, Sanquer S, et al. Lack of Skeletal Muscle Serotonin Impairs Physical Performance. *Int J Tryptophan Res.* 2021;14:11786469211003109.
234. La Gerche A, Claessen G. Is exercise good for the right ventricle? Concepts for health and disease. *Can J Cardiol.* 2015;31(4):502-8.
235. Conti V, Migliorini F, Pilone M, Barriopedro MI, Ramos-Alvarez JJ, Montero FJC, et al. Right heart exercise-training-adaptation and remodelling in endurance athletes. *Sci Rep.* 2021;11(1):22532.
236. Martinez V, Sanz de la Garza M, Grazioli G, Roca E, Brotons D, Sitges M. Cardiac adaptation to endurance exercise training: Differential impact of swimming and running. *Eur J Sport Sci.* 2021;21(6):844-53.
237. Parry-Williams G, Sharma S. The effects of endurance exercise on the heart: panacea or poison? *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(7):402-12.
238. Sharma S, Merghani A, Mont L. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J.* 2015;36(23):1445-53.
239. Kaleta AM, Lewicka E, Dabrowska-Kugacka A, Lewicka-Potocka Z, Wabich E, Potocki W, et al. Intensive exercise and its effect on the heart: Is more always better? *Cardiol J.* 2017;24(2):111-6.
240. Scheer V, Tiller NB, Doutreleau S, Khodae M, Knechtle B, Pasternak A, et al. Potential Long-Term Health Problems Associated with Ultra-Endurance Running: A Narrative Review. *Sports Med.* 2022;52(4):725-40.
241. Jouffroy R, Anglicheau D, Mansencal N, Toussaint JF, Antero J. Relationship between Exercise Intensity and IL-6 Increase during an 80 km Long-Distance Running Race. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(11).
242. Jouffroy R, Antero J, Toussaint JF. Comment on: "Potential long-term health problems associated with ultra-endurance running: a narrative review". *Sports Med.* 2022;52(4):955-6.

# ANNEXES :

## Annexe 1 : Auto-questionnaire de Dallas d'après (275, 276).

Douleur du Rachis : Auto-questionnaire de Dallas ( D.R.A.D.) Version française validée par la Section Rachis de la S.F.R.					
Nom :		Prénom :		Sexe : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Date :	
A lire attentivement : ce questionnaire a été conçu pour permettre à votre médecin de savoir dans quelle mesure votre vie est perturbée par votre douleur. Veuillez répondre personnellement à toutes les questions en cochant vous-même les réponses. Pour chaque question, cochez en mettant une croix (X) à l'endroit qui correspond le mieux à votre état sur la ligne continue ( de 0% à 100%, chaque extrémité correspondant à une situation extrême).					
<b>1. La douleur et son intensité :</b>					
Dans quelle mesure avez-vous besoin de traitements contre la douleur pour vous sentir bien ?					
pas du tout		parfois		tout le temps	
0 %				100%	
<b>2. Les gestes de la vie quotidienne :</b>					
Dans quelle mesure votre douleur perturbe-t-elle les gestes de votre vie quotidienne (sortir du lit, se brosser les dents, s'habiller, etc) ?					
pas du tout ( pas de douleur)		moyennement		je ne peux pas sortir du lit	
0 %				100%	
<b>3. La possibilité de soulever quelque chose:</b>					
Dans quelle mesure êtes-vous limité(e) pour soulever quelque chose ?					
pas du tout ( comme avant)		moyennement		je ne peux rien soulever	
0 %				100%	
<b>4. La marche :</b>					
Dans quelle mesure votre douleur limite-t-elle maintenant votre distance de marche par rapport à celle que vous pouviez parcourir avant votre problème de dos ?					
je marche comme avant		presque comme avant		presque plus	
0 %				100%	
<b>5. La position assise :</b>					
Dans quelle mesure votre douleur vous gêne-t-elle pour rester assis(e) ?					
pas du tout (pas d'aggravation de la douleur)		moyennement		je ne peux pas rester assis(e)	
0 %				100%	
<b>6. La position debout :</b>					
Dans quelle mesure votre douleur vous gêne-t-elle pour rester debout de façon prolongée ?					
pas du tout (je reste debout comme avant)		moyennement		je ne peux pas rester debout	
0 %				100%	
<b>7. Le sommeil :</b>					
Dans quelle mesure votre douleur gêne-t-elle votre sommeil ?					
pas du tout ( je dors comme avant)		moyennement		je ne peux pas dormir du tout	
0 %				100%	
<b>Total X 3 = -----% de répercussion sur les activités quotidiennes</b>					

A16. Faire de gros travaux ménagers (déplacer des objets lourds, récurer les sols,...)

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

A17. Faire des petits travaux ménagers (faire la cuisine, faire la poussière,...).

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

### Activités, sport et loisirs

Les questions suivantes concernent ce que vous êtes capable de faire au cours d'autres activités. Au cours des huit derniers jours, quelle a été votre difficulté pour les activités suivantes?

SP1. Rester accroupi(e)

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

SP2. Courir

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

SP3. Sauter

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

SP4. Tourner, pivoter sur votre jambe

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

SP5. Rester à genoux

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

### Qualité de vie

Q1. Pensez-vous souvent à votre problème de genou?

Jamais	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours	Tout le temps
<input type="checkbox"/>				

Q2. Avez-vous modifié votre façon de vivre pour éviter les activités qui pourraient aggraver votre problème de genou?

Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement
<input type="checkbox"/>				

Q3. Est-ce qu'un manque de confiance dans votre genou vous gêne?

Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement
<input type="checkbox"/>				

Q4. Finalement, êtes-vous gêné(e) par votre genou?

Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Extrêmement
<input type="checkbox"/>				

\*\*\**Merci beaucoup d'avoir répondu à ce questionnaire*\*\*\*

Annexe 2 : Auto-questionnaire de HOOS d'après (277).

*Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS), version française LK 1.0*

**QUESTIONNAIRE DE HANCHE HOOS**

DATE: \_\_\_\_\_ DATE DE NAISSANCE: \_\_\_\_\_

NOM: \_\_\_\_\_

**INSTRUCTIONS**

*Ce questionnaire vous demande votre opinion sur votre hanche. Il nous permettra de mieux connaître ce que vous ressentez et ce que vous êtes capable de faire dans votre activité de tous les jours.*

*Répondez à chaque question. Veuillez cocher une seule case par question. En cas de doute, cochez la case qui vous semble la plus adaptée à votre cas.*

**SYMPTOMES**

Ces questions concernent vos symptômes au cours des **8 derniers jours**.

S1. Ressentez-vous des ou entendez-vous des craquements ou n'importe quel autre type de bruit provenant de votre hanche ?

Jamais                  Rarement                  Parfois                  Souvent                  Toujours  
                                                                                                                                       

S2. Quelle est votre difficulté pour écartier largement les jambes ?

Absente                  Légère                  Modérée                  Forte                  Extrême  
                                                                                                                                       

S3. Quelle est votre difficulté pour marcher à grands pas ?

Absente                  Légère                  Modérée                  Forte                  Extrême  
                                                                                                                                       

**RAIDEUR**

Ces questions concernent la raideur de votre hanche au cours des **huit derniers jours**. La raideur est la sensation d'avoir du mal à bouger la hanche.

S4. Le matin au réveil, la raideur de votre hanche est :

Absente                  Légère                  Modérée                  Forte                  Extrême  
                                                                                                                                       

S5. Après être resté(e) assis(e), couché(e), ou au repos pendant la journée, la raideur de votre hanche est :

Absente                  Légère                  Modérée                  Forte                  Extrême

**DOULEUR**

D1. Avez-vous souvent mal à la hanche ?

Jamais	Une fois par mois	Une fois/semaine	Tous les jours	Tout le temps
<input type="checkbox"/>				

Au cours des **huit derniers jours**, quelle a été l'importance de votre douleur de hanche en faisant les activités suivantes ?

D2. En étendant complètement la hanche

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

D3. En pliant complètement la hanche

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

D4. En marchant sur un terrain plat

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

D5. En montant ou en descendant les escaliers.

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

D6. Au lit la nuit

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

D7. En restant assis(e) ou couché(e).

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

D8. En restant debout.

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

D9. En marchant sur une surface dure (asphalte, béton).

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

D10. En marchant sur une surface irrégulière.

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

**FONCTION, VIE QUOTIDIENNE**

Les questions suivantes concernent ce que vous êtes capable de faire. Au cours des **huit derniers jours**, quelle a été votre difficulté pour chacune des activités suivantes ?

F1. Descendre les escaliers.

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

F2. Monter les escaliers.

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

*Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS), version française LK 1.0*

---

F3. Vous relever d'une position assise.

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

F4. Rester debout.

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

F5. Vous pencher en avant pour ramasser un objet

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

F6. Marcher sur un terrain plat

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

F7. Monter ou descendre de voiture.

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

F8. Faire vos courses.

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

F9. Mettre vos chaussettes ou vos collants

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

F10. Sortir du lit

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

F11. Enlever vos chaussettes ou vos collants

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

F12. Vous retourner ou garder la hanche dans la même position en étant couché

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

F13. Entrer ou sortir d'une baignoire.

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

F14. Rester assis(e).

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

F15. Vous asseoir ou vous relever des toilettes.

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

F16. Faire de gros travaux ménagers (déplacer des objets lourds, récurer les sols,...).

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

F17. Faire des petits travaux ménagers (faire la cuisine, faire la poussière,...).

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

### **ACTIVITES SPORT ET LOISIRS**

Les questions suivantes concernent ce que vous êtes capable de faire au cours d'autres activités. Au cours des huit derniers jours, quelle a été votre difficulté pour les activités suivantes ?

SP1. Rester accroupi

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

SP2. Courir.

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

SP3. Tourner, pivoter sur votre jambe

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

SP4. Marcher sur une surface irrégulière

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

### **QUALITE DE VIE**

Q1. Pensez-vous souvent à votre problème de hanche ?

Jamais	Une fois par mois	Une fois/semaine	Tous les jours	Tout le temps
<input type="checkbox"/>				

Q2. Avez-vous modifié votre façon de vivre pour éviter les activités qui pourraient aggraver votre problème de hanche ?

Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement
<input type="checkbox"/>				

Q3. Etes-ce qu'un manque de confiance dans votre hanche vous gêne ?

Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement
<input type="checkbox"/>				

Q4. Finalement, êtes-vous gêné(e) par votre hanche ?

Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Extrêmement
<input type="checkbox"/>				

**\*\*\*Merci beaucoup d'avoir répondu à ce questionnaire\*\*\***

Annexe 3 : Auto-questionnaire de KOOS d'après (278).

Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), version française LK 1.0	1			
<b>QUESTIONNAIRE DE GENOU KOOS</b>				
DATE: _____ DATE DE NAISSANCE: _____				
NOM: _____				
<b>INSTRUCTIONS</b>				
Ce questionnaire vous demande votre opinion sur votre genou. Il nous permettra de mieux connaître ce que vous ressentez et ce que vous êtes capable de faire dans votre activité de tous les jours.				
Répondez à chaque question. Veuillez cocher une seule case par question. En cas de doute, cochez la case qui vous semble la plus adaptée à votre cas.				
<b>Symptômes</b>				
Ces questions concernent vos symptômes au cours des <b>huit derniers jours</b> .				
S1. Est-ce que votre genou gonfle?				
Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Tout le temps
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S2. Ressentez-vous des ou entendez-vous des craquements ou n'importe quel autre type de bruit en bougeant le genou?				
Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S3. Est-ce que votre genou accroche ou se bloque en bougeant?				
Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S4. Pouvez-vous étendre votre genou complètement?				
Toujours	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S5. Pouvez-vous plier votre genou complètement?				
Toujours	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Raideur</b>				
Ces questions concernent la raideur de votre genou au cours des <b>huit derniers jours</b> . La raideur est la sensation d'avoir du mal à bouger le genou.				
S6. Le matin au réveil, la raideur de votre genou est:				
Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S7. Après être resté(e) assis(e), couché(e), ou au repos pendant la journée, la raideur de votre genou est:				
Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Douleur**

P1. Avez-vous souvent mal au genou?

Jamais	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours	Tout le temps
<input type="checkbox"/>				

Au cours des **huit derniers jours**, quelle a été l'importance de votre douleur du genou en faisant les activités suivantes?

P2. En tournant, pivotant sur votre jambe

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

P3. En étendant complètement le genou

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

P4. En pliant complètement le genou

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

P5. En marchant sur un terrain plat

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

P6. En montant ou en descendant les escaliers

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

P7. Au lit la nuit

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

P8. En restant assis(e) ou couché(e)

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

P9. En restant debout

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

**Fonction, vie quotidienne**

Les questions suivantes concernent ce que vous êtes capable de faire. Au cours des **huit derniers jours**, quelle a été votre difficulté pour chacune des activités suivantes?

A1. Descendre les escaliers

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

A2. Monter les escaliers

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

## A3. Vous relever d'une position assise

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

## A4. Rester debout

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

## A5. Vous pencher en avant pour ramasser un objet

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

## A6. Marcher sur un terrain plat

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

## A7. Monter ou descendre de voiture

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

## A8. Faire vos courses

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

## A9. Mettre vos chaussettes ou vos collants

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

## A10. Sortir du lit

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

## A11. Enlever vos chaussettes ou vos collants

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

## A12. Vous retourner ou garder le genou dans la même position en étant couché(e)

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

## A13. Entrer ou sortir d'une baignoire

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

## A14. Rester assis(e)

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

## A15. Vous asseoir ou vous relever des toilettes

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>				

### Questionnaire de santé SF-36

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est : (entourez la bonne réponse)

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ? (entourez la réponse de votre choix)

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
A peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous du arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)) (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

5. **Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gênée dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos connaissances**  
(Entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

6. **Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?** (Entourez la réponse de votre choix)

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

7. **Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?** (Entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

8. **Au cours de ces 4 dernières semaines ; y a-t-il eu des moments où votre état de santé ou émotionnel, vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?** (Entourez la réponse de votre choix)

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5



9. **Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limit(e) en raison de votre état de santé actuel.** (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter des courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par escalier	1	2	3
f. se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

10. **Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :** (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelques fois	Rarement	Jamais
a. vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
c. Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	6
h. vous vous êtes senti(e) heureux(e)	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

**11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :**

(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
a. je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. je suis en excellent santé	1	2	3	4	5

Annexe 5 : Article 1 - Relationship between echocardiographic characteristics and cardiac biomarkers during long-distance trail. Jouffroy R, Hergault H, Antero J, Vieillard Baron A, Mansencal N. running. *Front Cardiovasc Med.* 2022. (231).



**OPEN ACCESS**

EDITED BY  
Jinwei Tian,  
The Second Affiliated Hospital  
of Harbin Medical University, China

REVIEWED BY  
Giuseppe Mascia,  
San Martino Hospital (IRCCS), Italy  
Thiago Montes Fidale,  
Universidade Federal de Goiás, Brazil  
Alice Bonomi,  
Monzino Cardiology Center (IRCCS),  
Italy  
Francisco Jose Guerrero Márquez,  
Hospital La Serranía, Spain

\*CORRESPONDENCE  
Romain Jouffroy  
romain.jouffroy@aphp.fr

SPECIALTY SECTION  
This article was submitted to  
General Cardiovascular Medicine,  
a section of the journal  
Frontiers in Cardiovascular Medicine

RECEIVED 26 May 2022  
ACCEPTED 18 July 2022  
PUBLISHED 16 August 2022

CITATION  
Jouffroy R, Hergault H, Antero J,  
Vieillard Baron A and Mansencal N  
(2022) Relationship between  
echocardiographic characteristics  
and cardiac biomarkers during  
long-distance trail running.  
*Front. Cardiovasc. Med.* 9:954032.  
doi: 10.3389/fcvm.2022.954032

COPYRIGHT  
© 2022 Jouffroy, Hergault, Antero,  
Vieillard Baron and Mansencal. This is  
an open-access article distributed  
under the terms of the [Creative  
Commons Attribution License \(CC BY\)](#).  
The use, distribution or reproduction in  
other forums is permitted, provided  
the original author(s) and the copyright  
owner(s) are credited and that the  
original publication in this journal is  
cited, in accordance with accepted  
academic practice. No use, distribution  
or reproduction is permitted which  
does not comply with these terms.

# Relationship between echocardiographic characteristics and cardiac biomarkers during long-distance trail running

Romain Jouffroy<sup>1,2,3\*</sup>, Hélène Hergault<sup>3,4</sup>, Juliana Antero<sup>2</sup>, Antoine Vieillard Baron<sup>1,3</sup> and Nicolas Mansencal<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Intensive Care Unit, Ambroise Paré Hospital, Assistance Publique—Hôpitaux de Paris (AP-HP), Université de Versailles-Saint Quentin (UVSQ), Boulogne-Billancourt, France, <sup>2</sup>IRMES - Institute for Research in Medicine and Epidemiology of Sport, INSEP, Paris, France, <sup>3</sup>INSERM U-1018, CESP, Clinical Epidemiology, Université de Versailles-Saint Quentin (UVSQ), Villejuif, France, <sup>4</sup>Department of Cardiology, Ambroise Paré Hospital, AP-HP, Centre de Référence des Cardiomyopathies et des Troubles du Rythme Cardiaque Hérititaires ou Rares, Université de Versailles-Saint Quentin (UVSQ), Boulogne-Billancourt, France

**Background:** Even if the beneficial cardiovascular effects of moderate exercise are recognized, effects of prolonged and intense exercise are still debated. This study aims to detect cardiovascular changes associated with long endurance running by assessing the relationship between echocardiographic parameters and cardiac biomarkers during long-distance trail running.

**Methods:** We performed a prospective observational study that included 20 participants who were all amateur runners (median age of 41 years old, still alive after a 7-year clinical follow-up) from 80-km trail running. All the participants underwent an echocardiographic examination and venous blood sampling before the race, at the intermediate refreshment checkpoints of the race (21st and 53rd km), and within 10 min after arrival.

**Results:** Mitral E/A velocity ratio and mitral TDI e' wave were significantly decreased at the 21st km to arrival ( $p < 0.05$ ). Mitral S wave and global longitudinal strain (GLS) were significantly decreased from the 53rd km to arrival ( $p < 0.05$  for 53rd and 80th km). As compared to baseline, T-troponin and NT-proBNP were significantly increased at the 21st km in all the participants, but T-troponin values were systematically increased above the significant threshold. Diastolic echocardiographic abnormalities were mainly observed among participants with highest NT-proBNP ( $> 77 \text{ ng.l}^{-1}$ ) values at the 21st km. As compared to baseline, mitral e' wave was significantly decreased ( $-35\%$ ) in participants with highest values of NT-proBNP. Similarly, GLS was also depressed among participants with highest troponin values at the 53rd km ( $p = 0.01$  for 53rd km and  $p = 0.04$  for arrival).

**Conclusion:** During the long-distance trail running, the early LV decrease in diastolic echocardiographic parameters is associated with increase in NT-pro-BNP blood levels, and the decrease in LV systolic echocardiographic parameters later is associated with increase in T-troponin blood levels.

## KEYWORDS

echocardiographic, biomarker, running, long distance, relation

## Introduction

In the last 10 years, long-distance running races (i.e., races of at least 6 h) (1) became more popular all over the world (2). This increase of practice has also been observed among individuals older than 45 years old, currently representing around 50% of the participants in marathons and long-distance running races (3). Beneficial cardiovascular effects of moderate exercise are recognized (4), while cardiovascular effects of prolonged and intense exercise remains debated (5–7). Physical activity such as long-term endurance sport practice induces a cardiac remodeling named “athlete’s heart” (8–10), mainly concerning the left ventricle (LV), but also right ventricle (RV) by inducing right ventricular remodeling (11), even if clinical significance is unclear (12, 13). We have previously found that echocardiographic LV systolic and diastolic abnormalities may occur in amateur ultra-distance trail runners (14), and may also impact the RV, because intense exercise-induced right ventricular remodeling is a potential adaptation of cardiac function and structure.

In myocardial injury and septic shock, troponin levels are closely correlated with myocardial injury (15–17). Troponin elevation may result from several mechanisms: parietal mechanical stress in response to pressure or volume overload (18), tachycardia (19), massive release of catecholamines (20), direct action of PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) or lipopolysaccharides in sepsis (21), or viral, bacterial, or immune myocarditis (22). Previous studies have found a significant increase in cardiac biomarkers [N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and troponin] during long-distance exercises (23, 24), with unclear significance (25, 26). Recently, it has been observed that a troponin exercise-induced increase above the 99th percentile could be an early marker of mortality and cardiovascular events (27) notably in participants with hypertension (28). Nevertheless, these results remain to be discussed (7, 26, 29, 30). To date, no study has reported a relationship between echocardiographic characteristics and cardiac biomarkers in long distance runners. We aim to detect cardiovascular changes associated with long endurance running by assessing the relationship between echocardiographic parameters and cardiac biomarkers during long-distance trail running.

## Materials and methods

### Study population and study protocol

We performed a prospective observational study on 20 participants who were all amateur runners in the 80-km Ecotrail of Paris Ile de France® (total climb of 1,500 m with 4 refreshment points). All the participants were electronically recruited by announcement on the race’s website.<sup>1</sup> The protocol was approved by the race’s organization committee, all the participants, the French committee on public safety Paris Ile-de-France IV (Reference: 2014/07), and the National Heart Agency (Number EudraCT: 2014-A00205-42).

All participants who fulfilled the following criteria were included before the race event: age > 18 years, male gender, and previous completion of an ultra-endurance race (distance > 50 km) during the last 12 months. Participants with a medical history (hypertension, cardiomyopathy, heart failure, or valvular heart disease) or with abnormalities detected on the first echocardiographic examination were not included in the study.

### Echocardiographic examination by transthoracic echocardiographic examination

All the participants underwent a baseline echocardiographic examination (< 24 h of the start of the event) to determine morphological and dynamical echocardiographic parameters and to confirm the inclusion of subjects. Echocardiographic examinations were performed, and venous blood sampling was systematically performed for sample collection before the race, at the intermediate refreshment checkpoints of the race (21st and 53rd km), and within 10 min after arrival. During the race, a 5-min stop at each checkpoint was required for echocardiographic recording and blood sampling.

<sup>1</sup> [www.traildeparis.com](http://www.traildeparis.com)

All the echocardiographic examinations were performed and recorded by a single experienced physician (NM) using VIVID I (GE Medical Systems, Horten, Norway) (14).

### Blood sampling

Blood samples were drawn (1 ml/sample), collected, and immediately stored on ice by a nurse in order to be analyzed later. Electrolytes (Na, K, Cl, and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), creatinine, and urea plasma concentrations, high-sensitivity T-troponin, NT-proBNP, creatine kinase (CK), myoglobin, protein, and C reactive protein (CRP) blood levels were measured with the immunochemiluminescence method (Roche Diagnostics®) within 2 weeks after the end of the race in a central laboratory of a hospital in Paris (France). In accordance with the laboratory's biological standards, the normal value for troponin was < 14 ng.l<sup>-1</sup> and the normal value for NT-proBNP was < 300 ng.l<sup>-1</sup>.

All the echocardiographic examinations were digitally recorded and independently interpreted by a physician blinded to the clinical and biological status and race results. After the race, all the measurements were performed according to recommendations (30) and averaged over 3 cardiac cycles. Several 2-dimensional (2D) views were consistently recorded: parasternal long-axis view, parasternal short-axis view, and apical 2-, 3-, and 4-chamber views. The following 2D measurements were systematically assessed (13): (1) end diastolic measurements of the interventricular septum and posterior wall of the LV, (2) end systolic LV and left atrial diameters, (3) aorta diameter and aortic outflow tract in the parasternal long-axis view, (4) LV ejection fraction using Simpson's method, and (5) left atrial diameter. The following Doppler parameters were consistently calculated: (1) E and A waves of mitral inflow and mitral E wave deceleration time. (2) aortic ejection flow (peak of aortic ejection flow and velocity-time integral of aortic flow), allowing for measurement of cardiac output, (3) Doppler tissue imaging of the lateral and septal mitral annuli in the apical 4-chamber view, allowing for average measurement of mitral e', a', and S waves and of the E/e' ratio, and (4) Doppler tissue imaging of the lateral tricuspid annulus in the apical 4-chamber view, allowing for measurement of tricuspid e', a', and S waves. Regional and global LV functions were also studied using the longitudinal strain assessed by 2D speckle tracking. For the analysis of myocardial deformation, loops were recorded in standard B mode using 70–80-Hz cadence images. The software tracks the positional changes of natural myocardial acoustic markers. We systematically calculated global longitudinal strain (GLS) from the apical 2-, 3-, and 4-chamber views.

### Statistical analysis

Continuous variables were expressed by median and interquartile range (1st quartile–3rd quartile). Categorical data were expressed as absolute value and percentage.

First, bivariate analyses were performed to assess the relationship between each covariate value on km 21, 53, and 80 (within 10 min after the end of the race) compared with baseline value (km 0). Comparisons were performed by paired data analysis based on the Wilcoxon rank test to take into account the repeated measure design of the study. Second, a Wilcoxon-test was performed between significant echocardiography systolic and diastolic parameters and troponin and NT-proBNP blood median values. The median value was chosen to assess the relation between echocardiographic measurements and participants above the median value for T-troponin and NT-proBNP at each evaluation point respectively in order to identify a biological threshold for cardiac burn-out.

All the tests were 2-sided with a statistically significant *p*-value < 0.05. All the analyses were performed using R 3.4.2 (the R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).<sup>2</sup>

## Results

### Population characteristics

Twenty male participants at the 80-km Ecotrail of Paris Ile de France© 2014 were included. On 14 March 2014, the day of the race, the weather was clear (no rain), and the temperature was 14 degrees Celsius. No participant had a cardiovascular risk factor. The characteristics of the sample population are presented in **Table 1**.

<sup>2</sup> <http://www.R-project.org>

TABLE 1 Characteristics of 20 amateur ultra-distance and trail runners.

Variable	Median	IQR	Min-max values
Age (years)	41	40–46	26–58
Weight (kg)	74	65–79	60–88
Height (cm)	175	172–180	167–190
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.93	1.78–1.98	1.67–2.16
Body mass index (kg.m <sup>-2</sup> )	23.8	22.0–24.8	21.2–24.9
Training (hours.week <sup>-1</sup> )	5	4–6	1–14
Training (km.week <sup>-1</sup> )	50	40–60	10–75
Duration of the race (hours.min)	11.1	9.1–11.8	9.09–12.41
Average speed of the race (km.h <sup>-1</sup> )	7.4	6.6–8.3	6.3–8.8

Results are expressed by median and interquartile (IQR) range (1st–3rd quartile), and minimal (min) and maximal (max) values.

TABLE 2 Echocardiographic characteristics of the 20 amateur ultra-distance and trail runners.

Variable	Baseline (n = 20)	Km 21 (n = 20)	Km 53 (n = 20)	Km 80 (n = 20)
<b>End-diastolic measurements</b>				
Interventricular septum (mm)	9.9 (9.0–10.3)	9.6 (8.9–10.3)*	9.4 (8.8–9.9)	9.5 (8.8–10.0)
Posterior wall (mm)	9.3 (8.0–10.1)	9.2 (8.7–10.2)	9.1 (8.9–10.1)	9.9 (9.1–10.1)
Left ventricular diameter (mm)	48.8 (43.4–51.0)	45.4 (42.3–47.5)	44.2 (41.0–46.1)	44.4 (41.0–48.4)*
Left ventricular ejection fraction (%)	65 (62–66)	66 (65–67)	63 (60–65)	59 (55–62)*
<b>Doppler measurements</b>				
Mitral S wave (m.s <sup>-1</sup> )	16.0 (15.0–18.0)	17.0 (13.8–19.3)	15.5 (13.0–17.3)*	14.0 (13.0–15.5)*
Mitral E wave (m.s <sup>-1</sup> )	0.80 (0.75–0.93)	0.77 (0.66–0.84)	0.70 (0.60–0.73)	0.60 (0.53–0.68)*
Mitral A wave (m.s <sup>-1</sup> )	0.61 (0.50–0.66)	0.76 (0.70–0.82)	0.72 (0.61–0.86)	0.62 (0.73–0.73)
Mitral E/A ratio	1.02 (0.99–1.06)	0.98 (0.89–1.07)*	0.94 (0.82–1.10)*	0.88 (0.79–1.40)*
Mitral TDI e' wave (m.s <sup>-1</sup> )	0.12 (0.11–0.14)	0.10 (0.08–0.13)*	0.09 (0.07–0.14)*	0.09 (0.08–0.12)*
Mitral E/e' ratio	6.3 (5.5–7.6)	6.8 (6.1–7.4)	6.3 (5.6–7.5)	5.9 (5.4–6.8)
Tricuspid TDI e' wave (m.s <sup>-1</sup> )	0.16 (0.14–0.17)	0.12 (0.11–0.16)	0.13 (0.11–0.16)	0.13 (0.11–0.14)
Tricuspid E/e' ratio	5.0 (4.4–5.9)	5.5 (5.0–6.3)	4.7 (4.4–5.9)	5.0 (4.6–5.3)
<b>Two-dimensional strain measurements</b>				
Global peak systolic strain (%)	-21.5 (-22.3 to -20.0)	-21.2 (-22.7 to -21.6)	-19.9 (-23.4 to -18.9)*	-19.8 (-20.3 to -18.7)*
A3C peak systolic strain (%)	-21.6 (-23.8 to -20.8)	-22.2 (-25.0 to -21.1)	-20.6 (-24.3 to -19.3)*	-20.6 (-21.6 to -18.9)*
A4C peak systolic strain (%)	-21.0 (-22.8 to -19.3)	-21.9 (-23.4 to -20.7)	-20.1 (-21.1 to -17.9)*	-19.0 (-20.2 to -18.3)*
A2C peak systolic strain (%)	-21.9 (-23.2 to -20.8)	-20.8 (-23.9 to -21.5)	-20.5 (-28.4 to -19.6)	-20.3 (-21.5 to -17.9)*

A2C, apical 2-chamber view; A3C, apical 3-chamber view; and A4C, apical 4-chamber view. \*For p-value < 0.05 with baseline. Results are expressed by median and IQR range (1st–3rd quartile).

All the participants reached the finish line. They were middle aged (median age of 41 years old), quite slim (median BMI of 23.8 kg.m<sup>-2</sup>), and well-trained with regular practice of running (median of 5 h and 50 km running per week; **Table 1**). On 1 January 2022, all the participants were still alive with regular long-distance practice: annual mean of 5 ± 3 long-distance running races.

## Echocardiographic parameters

The evolution of blood parameters from baseline to arrival are presented in **Table 2**. We observed significant modifications in diastolic function at the 21st km and of systolic function at the 53rd km. Mitral E/A velocity ratio and mitral TDI e' wave were significantly decreased from 21 to 80 km ( $p < 0.05$ ). Mitral S wave and GLS absolute values were significantly decreased from the 53rd km to arrival ( $p < 0.05$  for the 53rd and 80th km), contrary to LVEF ( $p < 0.05$  only on the 80th km). All the systolic function parameters were significantly decreased at arrival.

## Biological parameters

The evolution of blood parameters from baseline to arrival are presented in **Table 3**. In comparison with the baseline value, troponin and NT-proBNP were significantly increased at the 21st km in all the participants. While the T-troponin values

remained relatively stable, we observed a significant progressive and constant increase in NT-proBNP values during the race. T-troponin values increased above the significative threshold ( $N < 14 \text{ ng.l}^{-1}$ ) in all the participants at the 21st km contrary to the NT pro-BNP values, which remained below the threshold ( $N < 300 \text{ ng.l}^{-1}$ ) in all the participants all along the race.

Muscle biomarkers values (myoglobin, creatinine, and CK) were also above the lower normal value at the 21st km and progressively increased until the end of the race. A systemic inflammation appeared at the 53rd km suggested by the significant and progressive increase in CRP, but no significant association with echocardiographic abnormalities was observed. Urea and creatinine were also progressively increased from the 21st km to the end of the race.

## Relationship between echocardiographic parameters and cardiac biomarkers

Diastolic echocardiographic abnormalities (E/A and mitral TDI e' wave) were mainly observed among participants with NT-proBNP above the median value at the 21st km. As compared to baseline, mitral e' wave was significantly decreased (-35%) in participants with NT-proBNP above the median value, whereas in participants with NT-proBNP values below the median value, no decrease in mitral e' wave was observed (**Table 4** and

TABLE 3 Evolution of biomarkers in the 20 amateur ultra-distance and trail runners.

Variable	Baseline	Km 21 (n = 20)	Km 53 (n = 20)	Km 80 (n = 20)
Sodium (mmol.l <sup>-1</sup> )	143 (141–145)	143 (141–144)	146 (142–150)	139 (137–145)
Potassium (mmol.l <sup>-1</sup> )	4.6 (4.4–5.1)	5.8 (5.1–7.1)	4.8 (4.5–4.9)	4.6 (4.3–5.0)
Urea (mmol.l <sup>-1</sup> )	5.4 (4.5–6.4)	5.8 (5.1–7.1)*	8.2 (7.2–9.2)*	9.4 (7.8–10.6)*
Creatinine (mmol.l <sup>-1</sup> )	88 (81–97)	106 (94–131)*	131 (110–153)*	116 (98–132)*
Proteins (g.l <sup>-1</sup> )	76 (70–82)	77 (76–80)	76 (73–79)	73 (70–74)
C reactive protein (mg.l <sup>-1</sup> )	0 (0–0)	0 (0–0)	1.5 (0–2.1)*	6.2 (3.9–8.3)*
High-sensitivity T-troponin (ng.l <sup>-1</sup> )	8.3 (2.1–12.2)	15.9 (10.8–20.1)*	23.2 (17.4–38.5)*	19.0 (13.9–33.7)*
Brain natriuretic peptide (pg.ml <sup>-1</sup> )	0 (0–0)	0 (0–3.1)	2.7 (0.6–5.0)*	5.8 (2.7–9.7)*
N-terminal pro-brain natriuretic peptide (ng.l <sup>-1</sup> )	19 (16–20)	62 (47–75)*	91 (80–105)*	112 (90–136)*
Myoglobin (microg.l <sup>-1</sup> )	25 (16–31)	170 (138–228)*	1,115 (580–1,942)*	1,428 (989–2,717)*
Creatine kinase (ng.ml <sup>-1</sup> )	14 (9–16)	12 (11–17)	25 (22–30)*	64 (25–72)*

\*For p-value < 0.05 with baseline. Results are expressed by median with interquartile range (1st–3rd quartile).

TABLE 4 Relationship between echocardiographic parameters and cardiac biomarkers.

Variable	NT-proBNP < median value N = 10	NT-proBNP > median value N = 10	P
<i>Mitral E/A, m.s<sup>-1</sup></i>			
Baseline	1.32 (1.23–1.56)	1.49 (1.32–1.63)	0.063
Km 21	0.99 (0.88–1.06)	1.01 (0.93–1.13)	0.006
Km 53	0.84 (0.78–0.90)	1.10 (0.94–1.12)	0.004
Km 80	0.84 (0.71–0.89)	1.03 (0.84–1.07)	0.006
<i>Mitral TDI e' wave (m.s<sup>-1</sup>)</i>			
Baseline	0.16 (0.14–0.17)	0.17 (0.15–0.18)	0.062
Km 21	0.15 (0.12–0.18)	0.11 (0.10–0.12)	0.005
Km 53	0.15 (0.13–0.18)	0.11 (0.10–0.12)	0.004
Km 80	0.15 (0.14–0.18)	0.12 (0.11–0.13)	0.005
Variable	T-troponin < median value N = 10	T-troponin > median value N = 10	P
<i>Mitral S wave (cm.s<sup>-1</sup>)</i>			
Baseline	16 (15–18)	16 (14–17)	0.826
Km 21	17 (13–19)	17 (15–19)	0.658
Km 53	15 (14–18)	14 (13–15)	0.397
Km 80	14 (13–18)	14 (13–15)	0.165
<i>Global long. strain (%)</i>			
Baseline	-21.6 (-22.7 to -20.2)	-20.6 (-21.1 to -20.2)	0.464
Km 21	-22.0 (-22.9 to -21.6)	-23.0 (-23.8 to -20.6)	0.887
Km 53	-21.1 (-23.9 to -19.7)	-19.5 (-19.9 to -18.0)	0.012
Km 80	-20.1 (-21.0 to -19.9)	-18.3 (-19.2 to -17.9)	0.041
<i>LVEF (%)</i>			
Baseline	66 (61–69)	64 (62–68)	0.763
Km 21	65 (64–66)	66 (64–68)	0.057
Km 53	62 (61–65)	64 (60–65)	0.322
Km 80	62 (61–63)	57 (53–59)	0.001

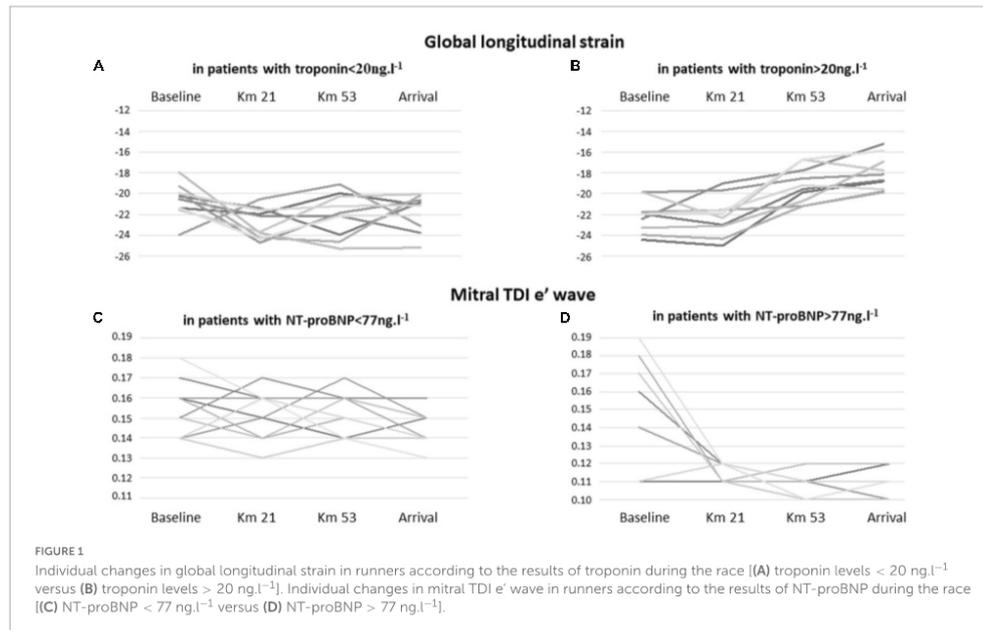
Values are expressed as median value with interquartile range (1st quartile–3rd quartile).

Median value of NT-proBNP: 77 ng.l<sup>-1</sup> and median value of T-troponin: 20 ng.l<sup>-1</sup>.

Global long. Strain, global longitudinal strain; and LVEF, left ventricular ejection fraction (%).

**Figure 1**). Similarly, GLS was also depressed among participants with T-troponin values above the median value, at the 53rd km ( $p = 0.01$  at the 53rd km and  $p = 0.04$  at arrival) whereas in participants with T-troponin values below the median value, no

decrease in GLS was observed (**Table 4** and **Figures 1, 2**). In addition, no significant association was observed between GLS, LVEF, or mitral S wave and NT-proBNP, as well as between mitral TDI e' wave or mitral E/A and T-troponin.



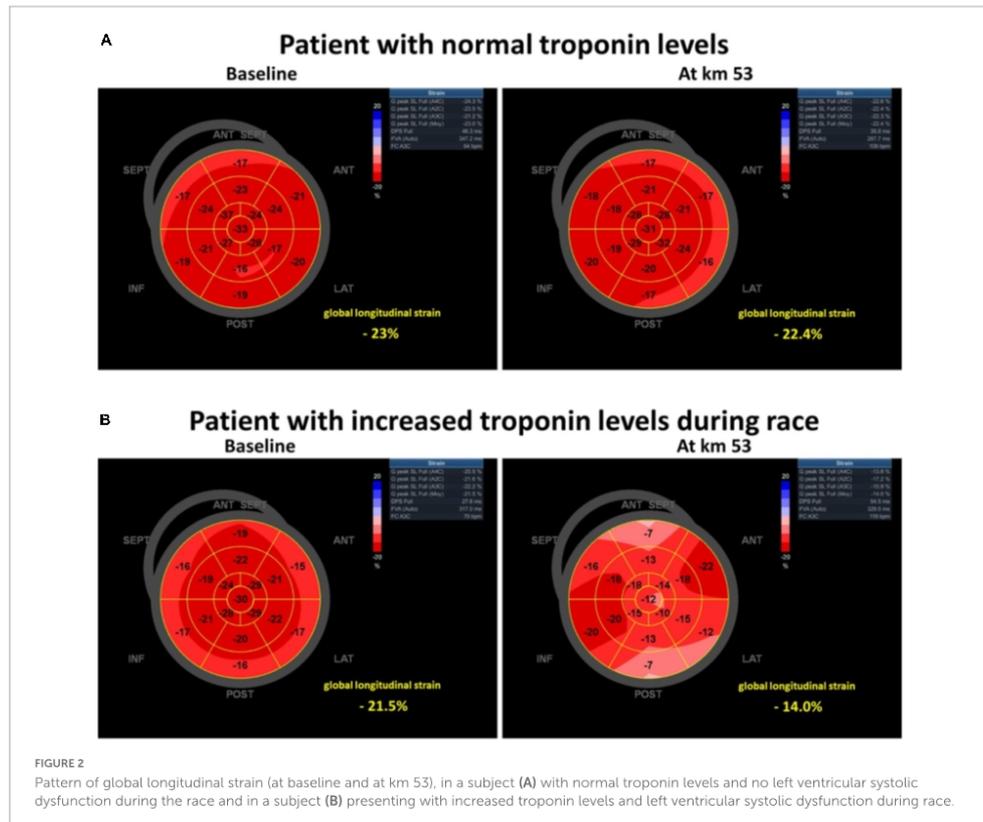
## Discussion

Our study is one of the first to investigate exhaustively echocardiographic and biomarker characteristics during long-distance trail running. The main results are: (1) significant differences in the systolic and diastolic functions were observed during the race, (2) mitral S wave and GLS were significantly decreased from the 53rd km to arrival, and all the systolic function parameters were significantly decreased at arrival, (3) mitral E/A velocity ratio and mitral TDI e' wave were significantly decreased from the 21st to the 80th km, (4) a significant increase in BNP and troponin was observed during the race, and (5) a relationship was observed between BNP and echocardiographic diastolic parameters and between T-troponin and GLS during the race.

The benefits of a regular and moderate physical activity on health and life expectancy in both sexes and in the general population are recognized and are an integral part of recommendations to improve quality of life (31). A dose-response relationship between the amount of physical activity and associated reduction in all-cause mortality in the general population has been described (32). Thus, on-going physical activity may be a factor in reducing the risk of cardiovascular diseases (31). Over the last decades, long-distance running has been widely practiced by amateur runners, with an increase of approximately 5,200% in the number of ultra-endurance races

between 1978 and 2008 run by amateur athletes (2). However, little is known about the immediate and long-term impact of prolonged exercise on the heart.

Left ventricular systolic function is preserved in participants presenting with athlete's heart. However, despite normal GLS, reduced left ventricular ejection fraction may be observed at rest. Using exercise echocardiography, an improvement of left ventricular ejection fraction is observed, confirming an adaptive mechanism in line with Klenk et al. study results' contrary to the abnormalities observed in an acute exercise among untrained participants (33). In a previous study (14), we observed the occurrence of LV systolic and diastolic dysfunctions during long-distance trail running. This process was acute and different from the well-known adaptive athlete's heart. Interestingly, in this study, we performed serial echocardiographic examinations and biomarker analyses, and we observed an association between echocardiographic and biomarker parameters. In the participants, echocardiographic systolic LV dysfunction was associated with increase in troponin level, whereas echocardiographic diastolic LV dysfunction was associated with increase in NT-proBNP blood levels. However, all the participants did not develop systolic and diastolic dysfunctions: indeed, nearly half of them presented with a pattern of systolic and diastolic echocardiography and biological "burnout" (Table 4), suggesting that mismanagement of prolonged exercise could affect both diastolic and systolic



functions by transient myocardial injury. During the serial analyses, we observed that biomarker modifications occur earlier during the race than echocardiographic parameters. Despite these acute abnormalities, all the participants performed annually an average of five long-distance running race each year, and no long-term impact was observed 10 years after the race, suggesting that the modifications are reversible (34). Moreover, the progressive increase in urea and creatinine at the 21st km suggests a potential acute kidney injury that occurred during the race even if we were not able to exclude a muscle contribution and/or hydration level influence.

The main limitation of the study is the small number of included participants. A single physician performed the echocardiographic examinations and biomarker analyses during the long-distance trail running with several 5-min “pit stops,” and it was technically impossible to add other participants in the study. It was also impossible to perform a multivariate analysis, because the small number of participants did not allow for meeting the validity conditions of a multivariate analysis

and consequently, running speed, a possible confounding factor, could not be taken into account to assess the potential influence of exercise intensity on the observed cardiac abnormalities. Beyond this limitation, this study is the first to assess the echocardiographic and biological cardiac parameter kinetics during a long-distance running race with time-limited stops.

## Conclusion

In this study, we report an early decrease in diastolic echocardiographic parameters associated with increase in NT pro-BNP blood levels, and a decrease in systolic echocardiographic parameters later associated with increase in troponin blood levels. Blood parameter abnormalities occurred earlier than those of the echocardiographic parameters. Long-distance running race is associated with cardiovascular changes: a transient cardiac, systolic and diastolic, injury, but does not seem to be associated with a long-term health impact.

## Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by the French Committee on public safety Paris Ile-de-France IV (Reference: 2014/07) and the National Heart Agency (Number EudraCT: 2014-A00205-42). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study. Written informed consent was obtained from the individual(s) for the publication of any potentially identifiable images or data included in this article.

## Author contributions

RJ and NM: conceptualization, data curation, writing – original draft preparation, supervision, and validation. RJ and HH: methodology. RJ: software. NM: visualization and investigation. RJ, HH, JA, AV, and NM: writing – review and

editing. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## Acknowledgments

We thank the Ecotrail de Paris Ile de France® race organizers and all the runners involved in the study.

## 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.

## Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

## References

- da Fonseca-Engelhardt K, Knechtle B, Rust CA, Knechtle P, Lepers R, Rosemann T. Participation and performance trends in ultra-endurance running races under extreme conditions - 'Spartathlon' versus 'Badwater'. *Extrem Physiol Med.* (2013) 2:15. doi: 10.1186/2046-7648-2-15
- Scheer V. Participation trends of ultra endurance events. *Sports Med Arthrosc Rev.* (2019) 27:3–7.
- Myrstad M, Lochen ML, Graff-Iversen S, Gulsvik AK, Thelle DS, Stigum H, et al. Increased risk of atrial fibrillation among elderly Norwegian men with a history of long-term endurance sport practice. *Scand J Med Sci Sports.* (2014) 24:e238–44. doi: 10.1111/sms.12150
- Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med.* (1993) 328:533–7.
- Marijon E, Tafflet M, Antero-Jacquemin J, El Helou N, Berthelot G, Celermajer DS, et al. Mortality of French participants in the Tour de France (1947–2012). *Eur Heart J.* (2013) 34:3145–50. doi: 10.1093/eurheartj/ehs347
- Neilan TG, Yoerger DM, Douglas PS, Marshall JE, Halpern EF, Lawlor D, et al. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *Eur Heart J.* (2006) 27:1079–84. doi: 10.1093/eurheartj/ehi813
- Dalos D, Dachs T, Gatterer C, Schneider M, Binder T, Bonderman D, et al. Cardiac remodeling in ambitious endurance-trained amateur athletes older than 50 years—an observational study. *PLoS One.* (2022) 17:e0266951. doi: 10.1371/journal.pone.0266951
- Prior DL, La Gerche A. The athlete's heart. *Heart.* (2012) 98:947–55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009148
- Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, Di Paolo FM, Spataro A, Culasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation.* (2002) 105:944–9. doi: 10.1161/hc0802.104534
- Turagam MK, Velagapudi P, Kocheril AG. Atrial fibrillation in athletes. *Am J Cardiol.* (2012) 109:296–302.
- Mascia G, Arbelo E, Porto I, Brugada R, Brugada J. The arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in comparison to the athletic heart. *J CardiovascElectrophysiol.* (2020) 31:1836–43. doi: 10.1111/jce.14526
- Pelliccia A, Kinoshita N, Pisicchio C, Quattrini F, Dipaolo FM, Ciardo R, et al. Long-term clinical consequences of intense, uninterrupted endurance training in olympic athletes. *J Am Coll Cardiol.* (2010) 55:1619–25. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.068
- O'Keefe JH, Patil HR, Lavie CJ, Magalski A, Vogel RA, McCullough PA. Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. *Mayo Clin Proc.* (2012) 87:587–95.
- Jouffroy R, Caille V, Perrot S, Vieillard-Baron A, Dubourg O, Mansenal N. Changes of cardiac function during ultradistance trail running. *Am J Cardiol.* (2015) 116:1284–9.
- Mather AN, Fairbairn TA, Artis NJ, Greenwood JP, Plein S. Relationship of cardiac biomarkers and reversible and irreversible myocardial injury following acute myocardial infarction as determined by cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol.* (2013) 166:458–64. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.004
- Steen H, Futterer S, Merten C, Junger C, Katus HA, Giannitsis E. Relative role of NT-pro BNP and cardiac troponin T at 96 hours for estimation of infarct size and left ventricular function after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* (2007) 9:749–58. doi: 10.1080/10976640701544589
- Younger JE, Plein S, Barth J, Ridgway JP, Ball SG, Greenwood JP. Troponin-I concentration 72 h after myocardial infarction correlates with infarct size and presence of microvascular obstruction. *Heart.* (2007) 93:1547–51. doi: 10.1136/hrt.2006.109249
- Wang W, Schulze CJ, Suarez-Pinzon WL, Dyck JR, Sawicki G, Schulz R. Intracellular action of matrix metalloproteinase-2 accounts for acute myocardial ischemia and reperfusion injury. *Circulation.* (2002) 106:1543–9. doi: 10.1161/01.cir.0000028818.33488.7b

19. Hessel MH, Atsma DE, van der Valk EJ, Bax WH, Schalijs MJ, van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch.* (2008) 455:979–86.
20. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ. Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* (2007) 23:260–6. doi: 10.1159/000098325
21. Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care.* (2018) 24:292–9.
22. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Republished: pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Postgrad Med J.* (2012) 88:539–44. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-301686rep
23. Frias MA, Virzi J, Golaz O, Gencer B, Mach F, Vuilleumier N. Impact of long distance rowing on biological health: a pilot study. *Clin Biochem.* (2018) 52:142–7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.11.018
24. Morville T, Rosenkilde M, Mattsson N, Dela F, Helge JW, Rasmussen HK. 2706 km cycling in 2 weeks: effects on cardiac function in 6 elderly male athletes. *Phys Sportsmed.* (2018) 46:263–8. doi: 10.1080/00913847.2018.1477403
25. Patil HR, O'Keefe JH, Lavie CJ, Magalski A, Vogel RA, McCullough PA. Cardiovascular damage resulting from chronic excessive endurance exercise. *Mo Med.* (2012) 109:312–21.
26. Predel HG. Marathon run: cardiovascular adaptation and cardiovascular risk. *Eur Heart J.* (2014) 35:3091–8.
27. Aengevaeren VL, Hopman MTE, Thompson PD, Bakker EA, George KP, Thijssen DHJ, et al. Exercise-Induced cardiac troponin i increase and incident mortality and cardiovascular events. *Circulation.* (2019) 140:804–14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041627
28. Park MH, Shin KA, Kim CH, Lee YH, Park Y, Ahn J, et al. Effects of long-distance running on cardiac markers and biomarkers in exercise-induced hypertension runners: an observational study. *Ann Rehabil Med.* (2018) 42:575–83. doi: 10.5535/arm.2018.42.4.575
29. Le Goff C, Gergele L, Seidel L, Cavalier E, Kaux JF. Mountain Ultra-Marathon (UTMB) impact on usual and emerging cardiac biomarkers. *Front Cardiovasc Med.* (2022) 9:856223. doi: 10.3389/fcvm.2022.856223
30. Le Goff C, Viallon M, Kaux JF, Andonian P, Moulin K, Seidel L, et al. Kinetics of cardiac remodeling and fibrosis biomarkers during an extreme mountain ultramarathon. *Front Cardiovasc Med.* (2022) 9:790551. doi: 10.3389/fcvm.2022.790551
31. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* (2008) 15:239–46.
32. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet.* (2011) 378:1244–53. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60749-6
33. Klenk C, Brunner H, Nickel T, Sagmeister F, Yilmaz A, Infanger D, et al. Cardiac structure and function in response to a multi-stage marathon over 4486 km. *Eur J Prev Cardiol.* (2021) 28:1102–9. doi: 10.1177/2047487319885035
34. Rubio-Arias JA, Andreu L, Martinez-Aranda LM, Martinez-Rodriguez A, Manonelles P, Ramos-Campo DJ. Effects of medium- and long-distance running on cardiac damage markers in amateur runners: a systematic review, meta-analysis, and metaregression. *J Sport Health Sci.* (2021) 10:192–200. doi: 10.1016/j.jshs.2019.10.003

Annexe 6 : Article 2 - Relationship between Exercise Intensity and IL-6 Increase during an 80 km Long-Distance Running Race. Jouffroy R, Anglicheau D, Mansencal N, Toussaint JF, Antero J. Int J Environ Res Public Health. 2022. (283).



Article

## Relationship between Exercise Intensity and IL-6 Increase during an 80 km Long-Distance Running Race

Romain Jouffroy <sup>1,2,3,4,\*</sup>, Dany Anglicheau <sup>5,6,7</sup>, Nicolas Mansencal <sup>3,8</sup>, Jean François Toussaint <sup>2,4,9</sup> and Juliana Antero <sup>2</sup>

- <sup>1</sup> Intensive Care Unit, Ambroise Paré Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 92100 Boulogne-Billancourt, France
  - <sup>2</sup> IRMES—Institute for Research in Medicine and Epidemiology of Sport, INSEP, 75012 Paris, France; jean-francois.toussaint@aphp.fr (J.F.T.); juliana.antero@insep.fr (J.A.)
  - <sup>3</sup> INSERM U-1018, Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, Paris Saclay University, 94800 Paris, France; nicolas.mansencal@aphp.fr
  - <sup>4</sup> URP 7329, Université de Paris, 75012 Paris, France
  - <sup>5</sup> Necker-Enfants Malades Institute, French National Institute of Health and Medical Research U1151, 75015 Paris, France; dany.anglicheau@aphp.fr
  - <sup>6</sup> Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité University, 75006 Paris, France
  - <sup>7</sup> Department of Nephrology and Kidney Transplantation, Necker Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 75015 Paris, France
  - <sup>8</sup> Department of Cardiology, Ambroise Paré Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Centre de Référence des Cardiomyopathies et des Troubles du Rythme Cardiaque Hérités ou Rares, Université de Versailles-Saint Quentin (UVSQ), 92100 Boulogne, France
  - <sup>9</sup> Centre d'Investigations en Médecine du Sport, Hôtel-Dieu, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 75004 Paris, France
- \* Correspondence: romain.jouffroy@gmail.com; Tel.: +33-0-149-095-601; Fax: +33-0-149-095-892



**Citation:** Jouffroy, R.; Anglicheau, D.; Mansencal, N.; Toussaint, J.F.; Antero, J. Relationship between Exercise Intensity and IL-6 Increase during an 80 km Long-Distance Running Race. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 6368. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116368>

Academic Editors: Joaquín Calatayud and Rubén López-Bueno

Received: 28 April 2022  
Accepted: 20 May 2022  
Published: 24 May 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** *Background:* IL-6 plasma concentration (IL-6PC) reflects the systemic inflammation related to exercise intensity level. This study aims to describe the IL-6PC kinetics during a long-distance running race. IL-6PC was measured in 20 male runners before (0 km), at each refreshment point (at 21 and 53 km, i.e.,  $k_{21}$  and  $k_{53}$ , respectively) and at the end of an 80 km long-distance run ( $k_{80}$ ). *Methods:* IL-6PC variations (absolute and relative values in each of the three sections (S)) were calculated over S1 ( $0_{-}k_{21}$ ), S2 ( $k_{21}_{-}k_{53}$ ) and S3 ( $k_{53}_{-}k_{80}$ ) and compared with the exercise intensity (duration\*race speed) within each section. *Results:* The mean IL-6PC increased during the run:  $2.1 \pm 0.6 \text{ ng.L}^{-1}$  at 0 km,  $21.0 \pm 11.3 \text{ ng.L}^{-1}$  at  $k_{21}$ ,  $38.9 \pm 13.0 \text{ ng.L}^{-1}$  at  $k_{53}$  and  $49.8 \pm 11.9 \text{ ng.L}^{-1}$  at  $k_{80}$ . Exercise intensity increased between S1 ( $24.2 \pm 0.5$ ) and S2 ( $51.9 \pm 3.2$ ) ( $p = 0.04$ ) but not between S2 and S3 ( $67.4 \pm 4.5$ ) ( $p = 0.69$ ). IL-6PC variation was associated with exercise intensity within S1 ( $p = 0.03$ ) and S2 ( $p = 2 \times 10^{-3}$ ) and showed at least a trend within S3 ( $p = 0.06$ ). *Conclusions:* IL-6PC increases that occur during the early stages of a long-distance run are associated with the running intensity, and then IL-6PC remain stable after the reduction in intensity related to the decrease in running speed.

**Keywords:** running; long-distance run; exercise; intensity; interleukin 6

### 1. Introduction

The impact of moderate and regular physical activity on the primary prevention of at least 35 chronic conditions [1] and on cardiovascular diseases has been established [2]. Its beneficial effects are partly due to the exercise anti-inflammatory effect involving biological mediators among which are interleukins (IL) [2,3].

Long-distance exercises, particularly running races, are gaining more popularity and are becoming widespread all over the world [4,5]. Initially defined as a distance over 42 km, to date a long-distance running race is defined by a duration of at least 6 h [6].

Interleukin-6 (IL-6), one of the most studied cytokines, is an inflammatory cytokine playing a central role as a mediator propagating the systemic inflammatory response.

IL-6 plasma concentration is associated with and predicts the risk of future cardiovascular events [7], especially atherosclerosis [8], and events such as myocardial infarction and heart failure [9] and death [7]. Nevertheless, no causal association between IL-6 plasma concentration and illness occurrence has, to date, been clearly established.

IL-6 is released from the skeletal muscle cells into the blood related to metabolism and energy deprivation [10]. Exercise is known to increase inflammation-responsive cytokine levels, especially IL-6 [11], reaching a peak immediately after exercise [11–13]. The IL-6 plasma concentration increases early, within 30 min, after acute intense exercise [14]. Thereafter, there is an increase in the IL-6 plasma concentration in an almost exponential manner [15] reaching a peak at the end of the exercise before returning to pre-exercise plasma concentration levels within the next 24 h [16]. IL-6 has been particularly studied [17] during acute exercise in order to reflect on the systemic inflammation response. However, previous studies assessed pre- and post-race IL-6 plasma concentration levels [18–21] not its kinetics during the race. Factors determining IL-6 plasma concentration are mainly represented by exercise duration [12,15] and exercise intensity [12,22]. Exercise intensity may be indirectly represented by the muscle mass involved for running and/or by the speed of the race [23,24]. During a long-distance running race, because the running speed progressively decreases due to tiredness, the exercise intensity varies; consequently, the relationship between exercise intensity and IL-6 plasma concentration is not linear. To date, to the best of our knowledge, no study has reported the IL-6 kinetics during a long-distance running race.

This study aims to describe the IL-6 kinetics among runners during an 80 km long-distance running race and the relationship with exercise intensity.

## 2. Methods

Twenty amateur male participants of the 80-km Ecotrail of the Paris Ile-de-France© 2014 race (total climb of 1500 m) were prospectively included in the study. Three refreshment points were predefined by the race organisation, respectively, at 21 km, at 53 km and at 80 km. The race started at noon. Throughout the race, participants had free access to food and water.

All amateur volunteers were electronically recruited before the start of the race using an announcement on the race's website ([www.traildeparis.com](http://www.traildeparis.com), accessed on 19 May 2022) in the two weeks before the race start.

Adults (age > 18 years) of male gender and with completion of an ultra-endurance race (distance > 50 km) during the previous 12 months were included.

Those younger than 18 years old and/or female—in order to avoid the effects of unknown pregnancy—and/or those having had illness or injury in the month before the race and/or any medication or drug use in the 3 months before the race were not included in the study.

All participants gave their written informed consent for participation before the start of the race.

Blood samples (1 mL) were collected before the race start (0 km), during the race at the end of each section (21 km and 53 km) and immediately on the finish line (80 km). Blood drawing required only a 1-min stop. Blood samples were drawn by a nurse, collected and immediately stored on ice and sent to a hospital in Paris to be analysed later. IL-6 plasma concentration was measured by the immuno-chemiluminescence method (Roche Diagnostics©, Meylan, France).

The 3 refreshment points (21, 53 and 80 km) defined 3 Sections: Section 1 (S1): 0 to 21 km ( $0_{k_{21}}$ ), Section 2 (S2): 21 to 53 km ( $k_{21}_{k_{53}}$ ) and Section 3 (S3): 53 to 80 km ( $k_{53}_{k_{80}}$ ).

In order to assess exercise intensity, absolute and relative IL-6 plasma concentration variations were calculated within each of the 3 sections and compared with the exercise intensity. The race intensity was assessed by duration\**race speed*, within the same sections, respectively.

Continuous variables with a normal distribution are expressed by mean  $\pm$  standard deviation (SD), whereas continuous variables with a non-Gaussian distribution are expressed by median and interquartile range (1st quartile–3rd quartile). Categorical data are expressed as absolute value and percentage.

Comparisons were performed using a Wilcoxon test. Correlation was assessed with R2 Pearson correlation test. Statistical significance was defined by a  $p$ -value of  $<0.05$ . All analyses were performed using R 3.4.2© (<http://www.R-project.org>; the R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

The race's organization committee, an independent institutional review board, the French Committee on public safety Paris Ile-de-France IV approved the protocol (Reference: 2014/07), as did the National Heart Agency (Number EudraCT: 2014-A00205-42) on 14 March 2014.

### 3. Results

On 14 March 2020, the day of the race, the weather was clear (no rain), and the temperature was 14 °C.

All subjects had trained with a training mean time of  $5 \pm 3$  h per week for the last 12 months, corresponding to  $46 \pm 18$  km per week. All subjects were trail running experienced with a mean of  $5 \pm 3$  trail running races every year and a mean of  $6 \pm 4$  years of trail running experience. The mean age was  $43 \pm 7$  years old, and the mean body mass index was  $23.7 \pm 2.3$  kg.m<sup>-2</sup>.

The demographic characteristics of the volunteers are summarized in Table 1.

**Table 1.** Values of IL-6 PC, speed race within section, IL-6 plasma concentration variation between sections. Data are expressed as mean  $\pm$  SD.

Parameter	S1	S2	S3
IL6-PC (ng.L <sup>-1</sup> ) (N < 7.5)	21.0 $\pm$ 11.3	38.9 $\pm$ 13.0 *	49.8 $\pm$ 11.9 *
Speed race (km.h <sup>-1</sup> )	9.9 $\pm$ 0.8	7.0 $\pm$ 0.8 *	6.1 $\pm$ 0.8 *
Exercise intensity	24.2 $\pm$ 0.5	51.9 $\pm$ 3.2 *	67.4 $\pm$ 4.5 *
IL-6 PC variation between sections (ng.L <sup>-1</sup> )	21.0 $\pm$ 11.3	17.9 $\pm$ 15.2 *	10.9 $\pm$ 13.9

Legend: IL-6 PC = interleukin 6 plasma concentration. S1: Section 1 from 0 to 21 km, S2: Section 2 from 21 to 53 km and S3: Section 3 from 53 to 80 km. Values in brackets refer to normal range. \* means significant difference vs. S1 ( $p < 0.05$ ).

None of the subjects reported having run or played any sport in the 2 days prior to the race.

No subject declared any medication or drug use in the previous 3 months, and none reported illness within 1 month before the race.

All 20 volunteers (100%) reached the finish line, were examined and benefited from blood sample drawing before the start, at the end of each section and immediately after the end of the race.

The mean race duration was  $668 \pm 60$  (minimum = 549; maximum = 762) minutes.

The average race speed was  $7.3 \pm 0.7$  (minimum = 6.3; maximum = 8.8) km.h<sup>-1</sup> but progressively decreased along the three sections from S1 to S3:  $9.9 \pm 0.8$  in S1,  $7.0 \pm 0.8$  in S2 and  $6.1 \pm 0.8$  km.h<sup>-1</sup> in S3 (Table 1 and Figure 1).

Mean IL-6 plasma concentration significantly increased, reaching its maximal value in the last race section:  $2.1 \pm 0.6$  ng.L<sup>-1</sup> before the race,  $21.0 \pm 11.3$  ng.L<sup>-1</sup> at k<sub>21</sub>,  $38.9 \pm 13.0$  ng.L<sup>-1</sup> at k<sub>53</sub> and  $49.8 \pm 11.9$  ng.L<sup>-1</sup> at k<sub>80</sub> (Figure 1).

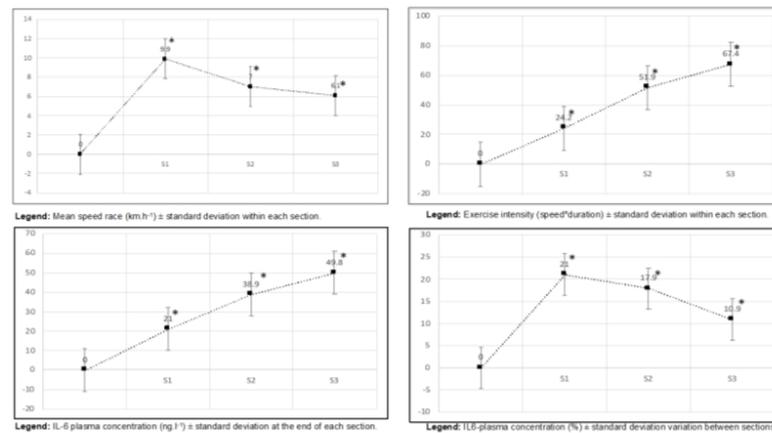
No significant correlation was observed between IL-6 plasma concentration and race speed and race duration ( $p > 0.05$ ) at 21, 53 and 80 km, respectively.

Exercise intensity (speed\*duration) significantly increased between S1 ( $24.2 \pm 0.5$ ) and S2 ( $51.9 \pm 3.2$ ) ( $p = 0.04$ ) but not between S2 and S3 ( $67.4 \pm 4.5$ ) ( $p = 0.69$ ) (Table 1).

IL-6 plasma concentration variation significantly differed between S1 ( $21.0 \pm 11.3 \text{ ng.L}^{-1}$ ) and S2 ( $17.9 \pm 15.2 \text{ ng.L}^{-1}$ ) ( $p = 0.01$ ) but not between S2 and S3 ( $10.9 \pm 13.9 \text{ ng.L}^{-1}$ ) ( $p = 0.21$ ) and S1 and S3 ( $p = 0.19$ ).

A significant association was retrieved between exercise intensity and IL-6 plasma concentration at the end of each section: S1 ( $p = 0.03$ ), S2 ( $p = 0.04$ ) and S3 ( $p < 10^{-3}$ ).

IL-6 plasma concentration variation was significantly associated with exercise intensity within S1 ( $p = 0.03$ ) and S2 ( $p = 2 \times 10^{-3}$ ) but not within S3 ( $p = 0.06$ ).



**Figure 1.** Evolution of speed race, intensity, IL-6 absolute and relative variations among the different sections. Data are expressed as mean  $\pm$  SD. \* means significant difference vs. S1 ( $p < 0.05$ ).

#### 4. Discussion

During a long-distance running race, we observed a significant IL-6 plasma concentration increase that was significantly associated with the running race intensity. The IL-6 increase during a long running race occurs during the early stages of the race and remains stable after intensity reduction related to the race speed decreasing.

To the best of our knowledge, this study is the first to assess the evolution of IL-6 plasma concentration linked to exercise intensity.

Interleukin-6 (IL-6) is one of the most studied cytokines [15] and is an inflammatory cytokine propagating the systemic inflammatory response after being released from the skeletal muscle cells into the blood in order to meet energy deprivation [11]. Previous studies reported that after an early concentration increase [13,25], IL-6 plasma concentration reaches a peak at the end of the exercise [13] before returning to pre-exercise plasma concentration levels within the next 24 h [14]. Nevertheless, the relationship between IL-6 plasma concentration and intensity during exercise was never explored because of the methodological approaches used: previous studies assessed pre- and post-race IL-6 plasma concentration [18–21].

Exercise duration [12,15] and intensity [12,22] are the main factors determining IL-6 plasma concentration. Because during a long-distance running race the running speed progressively decreases due to tiredness, the exercise intensity also decreases, suggesting that the relationship between exercise intensity and IL-6 plasma concentration levels is not linear. We propose that the reduction in running speed mainly explains the negative relationship between IL-6 and intensity. Moreover, this assumption is supported by the constant muscle mass involved in running, explaining that the IL-6 plasma concentration level is more influenced by the speed of the race than by the race duration [23,24]. Because individual innate and acquired characteristics influence IL-6 plasma concentration at rest as well as in response to exercise [15,25,26], we chose to assess the variation between each

section, each volunteer being considered as their own control. Moreover, because of the length of the race, the IL-6 plasma concentration was linked to the corresponding speed for each section.

Our results are consistent with previous studies reporting the increase in IL-6 plasma concentration with exercise duration [15,27–30] and its return to baseline after the end of the exercise [14,25,31]. For running, the ability to maintain speed depends on the muscle mass of the limbs involved [32]. The relatively lower values of plasma IL-6 concentration observed in our study compared to previous studies could be explained by the fact that for long-distance running, a smaller muscle mass seems to be more efficient, in contrast to short-distance running requiring higher explosiveness [23,24].

IL-6 is an important mediator of the inflammatory response whose exact role remains under debate between its mediation of lethal complications and as an “alarm hormone” reflecting endothelial cell injury [33].

There are strengths and limitations with the current study. This is a small sample size study. Food and drink intakes were not standardised between all volunteers and may have partly contributed to the IL-6 plasma concentration. Only male volunteers were involved in the study; thus, we cannot extrapolate the results to the female gender. We cannot exclude that the participants involved in the current study do not have an “extra-normal” level of the underlying inflammatory state and/or a moderate response [34], related to their frequent practice of long-distance exercises [35], and which would suggest their potential adaptation to the intensity of long-term running practice. We cannot exclude that participants had unknown illnesses or injuries influencing the baseline level of IL-6 plasma concentration and/or modulating the host response. Due to the study design, we are not able to determine whether the participants reached their maximal performances. The methodological design does not allow any causal conclusion between long-distance race exercise and IL-6 increase. This study reports an IL-6 plasma concentration increase without being able to determine its origin(s): blood and/or muscle and/or neuronal and/or adipocyte cells. In addition, we defined intensity by speed\*race duration; nevertheless, this intensity definition has not been agreed [12,36].

Despite limitations, this study is the first to assess IL-6 plasma concentration and its variation linked to intensity during a long-distance race, observing a peak in the increase in IL-6 not reported after intensity measurement. The early IL-6 plasma concentration peak may be related to speed and we suggest that the intensity decrease reflected by the decrease in race speed may be related to a decrease in the sympathetic reserve, associated with a progressive heart rate decrease and a speed decrease, which, in long-distance racing, tends towards a limited value, depending on the maximum catabolic rate of the organism [33].

## 5. Conclusions

A significant IL-6 plasma concentration increase occurs during the early stages of a long-distance running race. This escalation remains stable after an intensity reduction related to a decrease in the race speed. Further studies are needed to confirm these preliminary results and their significance on health.

**Author Contributions:** Study concept and design: R.J. and J.A. Acquisition of data: R.J. Analysis and interpretation of data: R.J., J.F.T. Drafting of the manuscript: R.J., J.A. and J.F.T. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: R.J., D.A., N.M., J.A. and J.F.T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The French committee on public safety Paris Ile-de-France IV approved the protocol (Reference: 2014/07) as did the National Heart Agency (Number EudraCT: 2014-A00205-42) on 14 March 2014.

**Informed Consent Statement:** All participants gave their written informed consent for participation before the start of the race.

**Data Availability Statement:** Data are available on reasonable request.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Booth, F.W.; Roberts, C.K.; Laye, M.J. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr. Physiol.* **2012**, *2*, 1143–1211. [[CrossRef](#)]
- Pedersen, B.K.; Saltin, B. Exercise as medicine—Evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **2015**, *25* (Suppl. 3), 1–72. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Muñoz-Cánoves, P.; Scheele, C.; Pedersen, B.K.; Serrano, A.L. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: A double-edged sword? *FEBS J.* **2013**, *280*, 4131–4148. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Cejka, N.; Rüst, C.A.; Lepers, R.; Onywera, V.; Rosemann, T.; Knechtle, B. Participation and performance trends in 100-km ultra-marathons worldwide. *J. Sports Sci.* **2014**, *32*, 354–366. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Scheer, V. Participation Trends of Ultra Endurance Events. *Sports Med. Arthrosc. Rev.* **2019**, *27*, 3–7. [[CrossRef](#)]
- Da Fonseca-Engelhardt, K.; Knechtle, B.; Rüst, C.A.; Knechtle, P.; Lepers, R.; Rosemann, T. Participation and performance trends in ultra-endurance running races under extreme conditions—‘Spartathlon’ versus ‘Badwater’. *Extreme Physiol. Med.* **2013**, *2*, 15. [[CrossRef](#)]
- Held, C.; White, H.D.; Stewart, R.A.H.; Budaj, A.; Cannon, C.P.; Hochman, J.S.; Koenig, W.; Siegbahn, A.; Steg, P.G.; Soffer, J.; et al. STABILITY Investigators. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J. Am. Heart Assoc.* **2017**, *6*, e005077. [[CrossRef](#)]
- Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2012**, *32*, 2045–2051. [[CrossRef](#)]
- Hartman, J.; Frishman, W.H. Inflammation and atherosclerosis: A review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol. Rev.* **2014**, *22*, 147–151. [[CrossRef](#)]
- Lancaster, G.I.; Febbraio, M.A. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends Immunol.* **2014**, *35*, 262–269. [[CrossRef](#)]
- Pedersen, B.K.; Febbraio, M.A. Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol. Rev.* **2008**, *88*, 1379–1406. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Dominguez, R.; Sánchez-Oliver, A.J.; Mata-Ordoñez, F.; Feria-Madueño, A.; Grimaldi-Puyana, M.; López-Samanes, Á.; Pérez-López, A. Effects of an Acute Exercise Bout on Serum Hepcidin Levels. *Nutrients* **2018**, *10*, 209. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Alfaro-Magallanes, V.M.; Barba-Moreno, L.; Rael, B.; Romero-Parra, N.; Rojo-Tirado, M.A.; Benito, P.J.; Swinkels, D.W.; Laarakkers, C.M.; Diaz, Á.E.; Peinado, A.B. Hepcidin response to interval running exercise is not affected by oral contraceptive phase in endurance-trained women. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **2021**, *31*, 643–652. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Pedersen, B.K. Anti-inflammatory effects of exercise: Role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur. J. Clin. Investig.* **2017**, *47*, 600–611. [[CrossRef](#)]
- Reihmane, D.; Jurka, A.; Tretjakovs, P.; Dela, F. Increase in IL-6, TNF- $\alpha$ , and MMP-9, but not sICAM-1, concentrations depends on exercise duration. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2013**, *113*, 851–858. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Fischer, C.P. Interleukin-6 in acute exercise and training: What is the biological relevance? *Exerc. Immunol. Rev.* **2006**, *12*, 41.
- Howatson, G.; McHugh, M.P.; Hill, J.A.; Brouner, J.; Jewell, A.P.; van Someren, K.A.; Shave, R.E.; Howatson, S.A. Influence of tart cherry juice on indices of recovery following marathon running. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **2010**, *20*, 843–852. [[CrossRef](#)]
- Laupheimer, M.W.; Perry, M.; Benton, S.; Malliaras, P.; Maffulli, N. Resveratrol exerts no effect on inflammatory response and delayed onset muscle soreness after a marathon in male athletes: A randomised, double-blind, placebo-controlled pilot feasibility study. *Transl. Med. UniSa* **2014**, *10*, 38–42.
- Scheer, V.; Tiller, N.B.; Doutreleau, S.; Khodae, M.; Knechtle, B.; Pasternak, A.; Rojas-Valverde, D. Potential Long-Term Health Problems Associated with Ultra-Endurance Running: A Narrative Review. *Sports Med.* **2022**, *52*, 725–740. [[CrossRef](#)]
- Suzuki, K.; Nakaji, S.; Yamada, M.; Liu, Q.; Kurakake, S.; Okamura, N.; Kumae, T.; Umeda, T.; Sugawara, K. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2003**, *35*, 348–355. [[CrossRef](#)]
- Skinner, S.; Nader, E.; Stauffer, E.; Robert, M.; Boisson, C.; Cibiel, A.; Foschia, C.; Feasson, L.; Robach, P.; Millet, G.Y.; et al. Differential impacts of trail and ultra-trail running on cytokine profiles: An observational study. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **2021**, *78*, 301–310. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bergfors, M.; Barnekow-Bergkvist, M.; Kalezić, N.; Lyskov, E.; Eriksson, J.W. Short-term effects of repetitive arm work and dynamic exercise on glucose metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol. Scand.* **2005**, *183*, 345–356. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Hirose, L.; Nosaka, K.; Newton, M.; Laveder, A.; Kano, M.; Peake, J.; Suzuki, K. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exerc. Immunol. Rev.* **2004**, *10*, 75–90. [[PubMed](#)]
- Ostrowski, K.; Hermann, C.; Bangash, A.; Schjerling, P.; Nielsen, J.N.; Pedersen, B.K. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J. Physiol.* **1998**, *513 Pt 3*, 889–894. [[CrossRef](#)]
- Cesari, M.; Penninx, B.W.; Pahor, M.; Lauretani, F.; Corsi, A.M.; Rhys Williams, G.; Guralnik, J.M.; Ferrucci, L. Inflammatory markers and physical performance in older persons: The InCHIANTI study. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2004**, *59*, 242–248. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

26. Panagiotakos, D.B.; Pitsavos, C.; Chrysohoou, C.; Kavouras, S.; Stefanadis, C. ATTICA Study. The associations between leisure-time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease: The ATTICA Study. *Prev. Med.* **2005**, *40*, 432–437. [[CrossRef](#)]
27. Comassi, M.; Vitolo, E.; Pratali, L.; Del Turco, S.; Dellanoce, C.; Rossi, C.; Santini, E.; Solini, A. Acute effects of different degrees of ultra-endurance exercise on systemic inflammatory responses. *Intern. Med. J.* **2015**, *45*, 74–79. [[CrossRef](#)]
28. Wallberg, L.; Mikael Mattsson, C.; Enqvist, J.K.; Ekblom, B. Plasma IL-6 concentration during ultra-endurance exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2011**, *111*, 1081–1088. [[CrossRef](#)]
29. Fischer, C.P.; Hiscock, N.J.; Penkowa, M.; Basu, S.; Vessby, B.; Kallner, A.; Sjöberg, L.B.; Pedersen, B.K. Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle. *J. Physiol.* **2004**, *558 Pt 2*, 633–645. [[CrossRef](#)]
30. Antero-Jacquemin, J.; Desgorges, F.D.; Dor, F.; Sedeaud, A.; Haïda, A.; LeVan, P.; Toussaint, J.F. Row for your life: A century of mortality follow-up of French olympic rowers. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e113362. [[CrossRef](#)]
31. Yargic, M.P.; Torgutalp, S.; Akin, S.; Babayeva, N.; Torgutalp, M.; Demirel, H.A. Acute long-distance trail running increases serum IL-6, IL-15, and Hsp72 levels. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **2019**, *44*, 627–631. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Hiilloskorpi, H.K.; Pasanen, M.E.; Fogelholm, M.G.; Laukkanen, R.M.; Mänttari, A.T. Use of heart rate to predict energy expenditure from low to high activity levels. *Int. J. Sports Med.* **2003**, *24*, 332–336. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Thurber, C.; Dugas, L.R.; Ocobock, C.; Carlson, B.; Speakman, J.R.; Pontzer, H. Extreme events reveal an alimentary limit on sustained maximal human energy expenditure. *Sci. Adv.* **2019**, *5*, eaaw0341. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Hack, C.E.; De Groot, E.R.; Felt-Bersma, R.J.; Nuijens, J.H.; Strack Van Schijndel, R.J.; Eerenberg-Belmer, A.J.; Thijs, L.G.; Aarden, L.A. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* **1989**, *74*, 1704–1710. [[CrossRef](#)]
35. Middelbeek, R.J.W.; Motiani, P.; Brandt, N.; Nigro, P.; Zheng, J.; Virtanen, K.A.; Kalliokoski, K.K.; Hannukainen, J.C.; Goodyear, L.J. Exercise intensity regulates cytokine and klotho responses in men. *Nutr. Diabetes* **2021**, *11*, 5. [[CrossRef](#)]
36. Barbosa, L.P.; da Silva Aguiar, S.; Santos, P.A.; Dos Santos Rosa, T.; Maciel, L.A.; de Deus, L.A.; Neves, R.V.P.; de Araújo Leite, P.L.; Gutierrez, S.D.; Sousa, C.V.; et al. Relationship between inflammatory biomarkers and testosterone levels in male master athletes and non-athletes. *Exp. Gerontol.* **2021**, *151*, 111407. [[CrossRef](#)]

Annexe 7 : Article 3 - Study of the Kinetics of the Determinants of Performance During a Mountain Ultramarathon: Multidisciplinary Protocol of the First Trail Scientifique de Clécy 2021. Mauvieux B, Hingrand C, Drigny J, Hodzic A, Baron P, Hurdie R, Jouffroy R, Vauthier JC, Pessiglione M, Wiehler A, Degache F, Pavailler S, Heyman E, Plard M, Noirez P, Dubois B, Esculier JF, Nguyen AP, Van Cant J, Roy Baillargeon O, Pairet de Fontenay B, Delaunay PL, Besnard S. JMIR Res Protoc. 2022. (240).

Protocol

## Study of the Kinetics of the Determinants of Performance During a Mountain Ultramarathon: Multidisciplinary Protocol of the First Trail Scientifique de Clécy 2021

Benoit Mauvieux<sup>1</sup>, MCU, PhD; Corentin Hingrand<sup>1</sup>, MSc; Joffrey Drigny<sup>1,2</sup>, MSc, MD; Amir Hodzic<sup>1,2</sup>, MD, PhD; Pauline Baron<sup>3</sup>, MSc; Rémy Hurdie<sup>3</sup>, MCU, PhD; Romain Jouffroy<sup>4,5,6</sup>, MD, PhD; Jean-Charles Vauthier<sup>7</sup>, MD, PhD; Mathias Pessiglione<sup>8</sup>, PhD; Antonius Wiehler<sup>8</sup>, PhD; Francis Degache<sup>9</sup>, PhD; Sébastien Pavailler<sup>10</sup>, PhD; Elsa Heyman<sup>11,12</sup>, MCU, HDR; Mathilde Plard<sup>13</sup>, PhD; Philippe Noirez<sup>14</sup>, PhD; Blaise Dubois<sup>15</sup>, BSc, PT; Jean François Esculier<sup>15</sup>, PT, PhD; Anh Phong Nguyen<sup>15,16</sup>, MSc, PT; Joachim Van Cant<sup>15,17</sup>, PhD; Olivier Roy Baillargeon<sup>15</sup>, PhD; Benoit Pairet de Fontenay<sup>18</sup>, PhD; Pierre Louis Delaunay<sup>1</sup>, MSc; Stéphane Besnard<sup>19</sup>, MD, PhD

<sup>1</sup>U1075 Comete/INSERM, Université de Caen, Caen, France

<sup>2</sup>Unité de Médecine du Sport, Centre Hospitalier Universitaire de Caen Normandie, Caen, France

<sup>3</sup>ULR 7369 - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport, Santé, Société, Université du Littoral Côte d'Opale, Dunkerque, France

<sup>4</sup>Intensive Care Unit, Anaesthesiology, SAMU, Necker Enfants Malades Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>5</sup>IRMES - Institute for Research in Medicine and Epidemiology of Sport, Institut National du Sport, de l'Expertise et de la Performance, Paris, France

<sup>6</sup>INSERM U-1018, Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, Paris Saclay University, Paris, France

<sup>7</sup>Département de Médecine Générale, Faculté de Médecine - Département du Grand Est de recherche en soins primaires, Université de Lorraine, Nancy, France

<sup>8</sup>Motivation, Brain and Behavior lab, Institut du cerveau et de la moelle épinière Inserm U1127, CNRS U9225, Université Pierre et Marie Curie (UPMC-Paris 6), Paris, France

<sup>9</sup>MotionLab, Le Mont sur Lausanne, Switzerland

<sup>10</sup>Salomon Sport Science Laboratory, Salomon SAS, Annecy, France

<sup>11</sup>ULR 7369 - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport, Santé, Société, Université de Lille, LILLE, France

<sup>12</sup>Institut Universitaire de France, Paris, France

<sup>13</sup>Espace et Sociétés UMR 6590 CNRS, Université d'Angers, Angers, France

<sup>14</sup>Performance Santé Métrologie Société (EA7507), Université Reims Champagne Ardenne, Reims, France

<sup>15</sup>La Clinique du Coureur, Lac Beauport, QC, Canada

<sup>16</sup>Neuromusculoskeletal Laboratory, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Catholic University of Louvain, Louvain La Neuve, Belgium

<sup>17</sup>Department of Physical Therapy, Institut Parnasse-ISEI, Brussels, Belgium

<sup>18</sup>Inter-University Laboratory of Human Movement Biology, Lyon 1 University, Lyon, France

<sup>19</sup>Explorations Fonctionnelles Neurologiques, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France

**Corresponding Author:**

Corentin Hingrand, MSc  
U1075 Comete/INSERM  
Université de Caen  
PFRS, Laboratoire Comete  
2 rue des Rochambelles  
Caen, 14000  
France  
Phone: 33 616765793  
Email: [corentin.hingrand@unicaen.fr](mailto:corentin.hingrand@unicaen.fr)

**Abstract**

**Background:** The growing interest of the scientific community in trail running has highlighted the acute effects of practice at the time of these races on isolated aspects of physiological and structural systems; biological, physiological, cognitive, and muscular functions; and the psychological state of athletes. However, no integrative study has been conducted under these

conditions with so many participants and monitoring of pre-, per-, and postrace variables for up to 10 days over a distance close to 100 miles.

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the kinetics of the performance parameters during a 156 km trail run and 6000 m of elevation gain in pre-, per-, and postrace conditions. The general hypothesis is based on significant alterations in the psychological, physiological, mechanical, biological, and cognitive parameters.

**Methods:** The Trail Scientifique de Clécy took place on November 11, 2021. This prospective experimental study provides a comprehensive exploration of the constraints and adaptations of psychophysiological and sociological variables assessed in real race conditions during a trail running of 156 km on hilly ground and 6000 m of elevation gain (D+). The study protocol allowed for repeatability of study measurements under the same experimental conditions during the race, with the race being divided into 6 identical loops of 26 km and 1000 m D+. Measurements were conducted the day before and the morning of the race, at the end of each lap, after a pit stop, and up to 10 days after the race. A total of 55 participants were included, 43 (78%) men and 12 (22%) women, who were experienced in ultra-trail-running events and with no contraindications to the practice of this sport.

**Results:** The launch of the study was authorized on October 26, 2021, under the trial number 21-0166 after a favorable opinion from the Comité de Protection des Personnes Ouest III (21.09.61/SIRIPH 2G 21.01586.000009). Of the 55 runners enrolled, 41 (75%) completed the race and 14 (25%) dropped out for various reasons, including gastric problems, hypothermia, fatigue, and musculoskeletal injuries. All the measurements for each team were completed in full. The race times (ie, excluding the measurements) ranged from 17.8206 hours for the first runner to 35.9225 hours for the last runner. The average time to complete all measurements for each lap was 64 (SD 3) minutes.

**Conclusions:** The Trail Scientifique de Clécy, by its protocol, allowed for a multidisciplinary approach to the discipline. This approach will allow for the explanation of the studied parameters in relation to each other and observation of the systems of dependence and independence. The initial results are expected in June 2022.

**International Registered Report Identifier (IRRID):** RR1-10.2196/38027

(*JMIR Res Protoc* 2022;11(6):e38027) doi: [10.2196/38027](https://doi.org/10.2196/38027)

#### KEYWORDS

ultramarathon; trail-running; sports physiology; sleep deprivation; fatigue; blood biology; muscular function; biomechanics; motivation; cognition; self-esteem

## Introduction

### Background

Trail running is a sport discipline defined by the International Trail Running Association as a pedestrian competition taking place in a natural environment in a semi-self-sufficient or self-sufficient manner and with respect for sports ethics, fairness, solidarity, and the environment [1].

The practice of the ultratril, the leader of ultraendurance events, shows an exponentially popular craze. In France, for example, since the first edition of the Ultra Trail du Mont Blanc, the number of finishers has risen from 67 in 2003 to 1685 in 2017, to 1556 in 2019, and to 1521 in 2021, and the number of registration requests has risen from 722 to 5575 [2]. In 2001, 150 trails were organized in France, and there were >2500 in 2015 [3]. A study conducted by the French Federation of Sports and Leisure Industries reported a niche of approximately 3.5 million trail runners out of the 17 million *runners* identified in France in 2017 [4].

### A Craze for Research Around the Disciplines of Ultraendurance

In parallel with this popular craze, ultraendurance and ultratril in particular are areas of increasing interest to the scientific community. When looking at the number of publications that include the terms *ultratril* or *ultraendurance* or *ultramarathon* indexed on PubMed, 650 references are found, with a significant increase in recent years (a total of 3 in 2000, a total of 20 in

2010, a total of 65 in 2015, and a total of 70 in 2020). However, the volume of publications remains low compared with other disciplines; for example, the terms *soccer* or *tennis* lead to 9974 and 8127 indexed articles, respectively.

This contrast is linked to not only the relative youth of the ultraendurance disciplines but also the lack of funding available for research in sports medicine and sports science in general [2]. Furthermore, most of the publications were observational studies. Less than 5% of the articles listed were randomized controlled trials, and <1% were systematic reviews or meta-analyses [2].

Ultraendurance disciplines and the mountain ultramarathon, in particular, offer a vast field of research in public health, basic sciences, and human sciences. The relative youth of the discipline and the material and logistical constraints of setting up in situ biomedical research during mountain ultramarathon races explain the low number of studies [3].

For example, when analyzing the studies published on PubMed from 2019 to 2021 with the words *ultramarathon* or *ultratril*, out of the 171 articles published, only 23 (13.5%) studies were able to conduct a pre-, per-, and postrace protocol. Unfortunately, these studies often focus on one variable or field of study [5-26], particularly cardiac, renal, or psychomotivational functions. Moreover, of these 23 studies, 12 (52%) protocols were conducted on a treadmill [5,13,19,27], on roads or nontechnical trails [6,10,12,18,23,28], on short distances [16], or in an extreme environment [7].

In 2019, the study by Belinchón-deMiguel et al [24] took an integrative approach to performance by integrating physiological measurements such as anthropometry, heart rate (HR), blood pressure, oxygen saturation, muscle strength, and hydration; participants' training parameters; nutritional parameters; and psychological parameters such as perceived stress and general mental health status. However, these measurements were only performed in the pre-postrace period, as they could not shed light on their kinetics. Other parameters were not studied, such as psychomotivational factors, thermoregulation, cardiac function, myotendinous activity, and inflammation. The health risks associated with the practice of this discipline have not been studied.

The lack of data found in the literature on these questions, which are linked to the difficulty of setting up scientific protocols during events and associated with the predominant place occupied by the trail discipline, gave rise to the project in Clécy, Normandy, France.

To respond to this context, a consortium comprising several local (Centre Hospitalier Universitaire de Caen and laboratory COMETE U1075 Unit), national, and international research teams proposed to set up a common protocol to understand the kinetics of the psychophysiological mechanisms that contribute to performance during an ultratrail race, as well as the social determinants. To this end, measurements will be taken before, during, and after a trail of 156 km with 55 volunteers and experienced runners. This scientific study is the first in its format, with 55 participants over a long race with a positive elevation gain (6000 m) and bringing together 11 research laboratories for measurements in pre-, per- (6 standardized fixed points), and postrace (10 days of follow-up) variables.

### Objective

The objective of this protocol was to study in situ the kinetics of the factors determining performance in an ultraendurance trail-running event. This main objective is broken down into several scientific disciplines, each of which includes subobjectives (Textbox 1).

**Textbox 1.** Objectives based on scientific disciplines.

<p><b>Physiological exploration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To study the relationship between thermoregulatory capacity and performance</li> <li>To quantify the degradation of the muscular and biomechanical determinants of performance, muscular function, locomotor function, and static and dynamic postural functions</li> <li>To study the variability of cardiorespiratory parameters, including heart rate, heart rate variability, and respiratory rate</li> <li>To analyze acute adaptations in cardiac volume, myocardial contractility, and relaxation using transthoracic echocardiography</li> <li>To study the per-effort and posteffort variations of biological markers of inflammation and cardiac, renal, and neurological functions</li> <li>To evaluate the impact of the ultratrail on the runners' glycemic balance</li> <li>To evaluate sleep before, during, and after an ultraendurance race</li> </ul> <p><b>Biomechanical exploration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To study the variation of the elastic and architectural properties of the gastrocnemius-Achilles tendon complex using ultrasound elastography</li> <li>To study the effects of fatigue on the biomechanics of trail running</li> <li>To study the relationship between shoe-related needs and the morphological, biomechanical, and sensory characteristics of the ultraendurance runner</li> </ul> <p><b>Psychocognitive and sociological exploration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To assess spatial cognition</li> <li>To determine the effect of exercise combined with sleep deprivation on response time, sustained attention, and sleepiness</li> <li>To study the psychological determinants of performance in an ultraendurance sport</li> <li>To study the link between the profile of confirmed or elite participants in ultraendurance and their ability to be attentive to self, others, and the world by mobilizing different indicators</li> </ul> <p><b>Environmental exploration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To study the evolution of air quality and its association with physiological parameters during an ultraendurance race</li> </ul>
--

## Methods

### Recruitment

This experimental study included 55 volunteer participants, 43 (78%) men and 12 (22%) women, aged between 25 and 70 years. On the basis of the high range of abandonment (ie, 25%

on an ultraendurance race), we estimated a cohort of finishers of 40 to 45 runners. Recruitment started in January 2021 until September 2021 with an announcement on the social networks of the Trail Scientifique de Clécy. If the runners met the inclusion criteria, they were invited to a videoconference exposing the entire protocol, with the consent letter being

provided for reading. The runners were definitively included in the study on November 10, 2021, after a medical examination.

The medical examination was completed using electrocardiography and cardiac echography. If an anomaly was detected, the runner was excluded from the study.

A medical check-up was conducted 24 hours after the finish line or withdrawal and then 1 to 2 months after the race by teleconsultation.

#### **Inclusion and Exclusion Criteria**

To be eligible, participants had to verify all the defined inclusion and exclusion criteria ([Textbox 2](#)).

#### **Textbox 2.** Inclusion and exclusion criteria.

##### **Inclusion criteria**

- Experienced runners voluntarily participating in the Trail Scientifique de Clécy (156 km/6000 D+)
- Participants who had already completed 2 ultratrail races (+160 km and -160 km), at least one of them in the past 24 months; the participants had to justify their events and rankings
- Participants affiliated with a social security system or those who were a beneficiary of such a system
- Participants who could speak and read the French language
- Healthy volunteers aged 25 to 70 years
- Participants with the ability to physically participate in the ultraendurance race
- Participants with the ability to provide written consent for participation in the study
- Participants whose usual place of residence is +2 hours or -2 hours from the Greenwich meridian
- Participants with a medical certificate of no contraindication to the practice of ultratrail for <1 year

##### **Exclusion criteria**

- Participants with cardiac or extracardiac contraindications to intense physical activity
- Participants who had run a mountain ultramarathon (160 km) after September 2, 2021
- Pregnant or breastfeeding women
- Minor participants
- Participants included in another biomedical research protocol during this study
- Participants who refused to participate or who had the inability to access or read the newsletter
- Participants with a swallowing disorder
- Participants with a chronic transit disorder, including Crohn disease and digestive cancer
- Participants with magnetic resonance imaging scheduled within 48 hours of the race
- Participants with a medical history of pulmonary pathology; cardiac pathology; arterial hypertension; or significant inflammatory, renal, cardiac, or neurological disease observed during the inclusion visit
- All runners undergoing medical treatment
- Participants with recent muscular and orthopedic injuries, limiting running for <15 days
- Participants with a history of ankle joint surgery (eg, arthrodesis)
- Participants with joint stiffness corresponding to ranges of <15° dorsal flexion and 35° plantar flexion
- Participants with a history of foot or ankle surgery
- Participants with significant sensory disturbances in the foot
- Participants with pathological asymmetry between the right and left feet
- Participants with lower-limb pathology or trauma
- Participants with central and peripheral neurological pathologies
- Participants who experienced a time difference of >2 hours in the month preceding the event (jet lag)

#### **Selection of Variables Identified as Determinants of Performance**

The selected variables were based on scientific work in an ultramarathon, trail running, or ultratrail ([Table 1](#)).

<https://www.researchprotocols.org/2022/6/e38027>

JMIR Res Protoc 2022 | vol. 11 | iss. 6 | e38027 | p. 4  
(page number not for citation purposes)

**Table 1.** Parameters selected for our study, which have been reviewed in the literature.

Parameters	Studies
<b>Muscle function</b>	
Muscle strength and power	[25,26,29]
Neuromuscular fatigue	[30]
<b>Thermoregulation</b>	
Core temperature	[31,32]
Skin temperature	[31,32]
Regulation	[33]
<b>Cardiac function</b>	
Blood pressure	[11,21]
Ventricular volumes and function	[11,21]
Heart rate and heart rate variability	[22,34-37]
<b>Sleep and sleep deprivation</b>	
Before race	[38,39]
Nap	[39]
Sleep structure before, during, and after	[38-40]
Hallucination	[38]
Vigilance	[38,41]
<b>Spatial cognition</b>	
Posture	[20]
Balance	[20,42]
<b>Shoes</b>	
Pathologies	[43,44]
Foot volume	[43,45]
<b>Running biomechanics</b>	
Changes in kinetic parameters	[4,42,46-49]
<b>Myotendinous activity of the ankle joint</b>	
Stiffness and fatigue	[50-53]
<b>Biological markers of inflammation</b>	
Pro- and anti-inflammatory markers	[54-60]
Sepsis markers, metabolism markers, and renal function markers	[61-66]
<b>Glycemia</b>	
Control	[67]
Role of food	[68]
<b>Psychology</b>	
Motivation	[69,70]
<b>Profile and personality traits</b>	
Skills for attentive presence to oneself, others, and the world	[71]
Ability to project oneself in a future event	[71]
<b>Anthropometry</b>	
Body fat	[72]
Lean body mass	[25]
BMI	[73]

## Race

The start date was given as November 11, 2021, at 2:30 PM. The race was divided into 6 identical loops of 26 km and 1000 m D+ and was run in semiautonomy; each runner had to be self-sufficient in water and food between each refreshment point. At the end of each loop, runners had access to a refreshment station identical to that of a classic race. After this refueling, runners moved to the scientific zone, and the stopwatch was paused for the duration of the scientific tests. Once the tests were completed, the runners started a new loop and the stopwatch was restarted.

Time barriers were set up based on calculations from similar races to replicate the constraints of a real race (Table 2).

**Table 2.** Time barrier per lap.

Date	Last start time (time of day)	Lap	Last finish time (time of day)	Maximum time per lap (hours)	Minimum speed per lap (km/hour)	Science time (hours)
November 11, 2021	2:30 PM	1	7:30 PM	5	5.2	1
November 11 and 12, 2021	8:30 PM	2	2:30 AM	6	4.3	1
November 12, 2021	3:30 AM	3	10:30 AM	7	3.7	1
November 12, 2021	11:30 AM	4	7:30 PM	8	3.25	1
November 12 and 13, 2021	8:30 PM	5	5 AM	8.5	3	1
November 13, 2021	6 AM	6	3 PM	9	2.8	1

## Measures

### Physiological Exploration

#### Anthropometry

Body mass was measured in kilograms using the BC545N (Tanita) scale. Body composition was assessed on the morning of the race and at the finish line using an mBCA 525 (Seca) impedance meter in the supine position to determine the proportion and distribution of fat, water, and muscle. It is a noninvasive technique validated against the gold standard [74].

#### Temperature

Body temperature analysis was performed by ingestion of an e-Celsius capsule (BodyCap). This is an ingested medical device that is noninvasive as it does not penetrate the skin or mucous membrane barrier and is connected to an external monitor that allows continuous measurement and recording of body temperature. The capsules are safe to ingest (17.7×8.9 mm, 1.7 g) and are eliminated through the natural route in 1 to 3 days in the stool. This device is valid, reproducible, and well-tolerated [6-9] and does not affect the athlete's performance. The e-Celsius capsule also has a high T° accuracy of 0.2 °C.

On the morning of the race, at breakfast, the participants swallowed an e-Celsius capsule that allowed continuous measurement of core temperature. An e-Celsius skin patch was placed on a waistcoat that the runners had to wear throughout the race to record their body temperature. In case of expulsion, new capsules were activated and ingested whenever necessary. The chosen acquisition rate was 1 data point per minute.

The measurements were conducted from 36 to 3 hours before the start of the race for the prerace measurements, at the end of each lap, and continuously during the race for the per-race measurements, and then at the finish and from 24 hours to 10 days after the race for the postrace measurements.

If a participant dropped out of the race, the time and distance covered were recorded. The participant was then required to participate in the postrace testing.

Once the race was over, the time was recorded, and postrace measurements were taken within an hour. Measurements at +24 hours were also taken and followed up for a week after the race.

Ambient temperature and humidity were measured using 2 Air Quality Transmitter AQT530 (Vaisala) weather stations installed on the course at the scientific base (0 km) and the halfway point (13 km).

#### Muscular Strength and Power

- Measurement of the maximum isometric strength of the knee extensors:  
Participants were seated on a quadriceps chair in a standardized position: arms crossed, hands on the shoulders, back in contact with the backrest, gaze horizontal, and knee angulation at 90° in the beginning. They had 2 alternative trials per leg (ie, 1 maximum repetition on the left, then on the right, then on the left, and again on the right). This measurement was repeated the day before, on the morning of the race, at the end of each loop, at the end of the race, and 24 hours after the race.
- Measurement of the maximum isometric strength of the hip abductors:  
Participants were placed in a side-lying position and were required to abduct against an inelastic strap set in a neutral position. A cushion was placed between the legs to position the hip in a neutral position. The first strap around the waist held the pelvis on the table to limit compensation from the trunk. A second strap was used as the dynamometer and was placed 5 cm above the external malleolus of the evaluated leg. After 2 submaximal tests, the participants were asked to perform at least three trials at their maximum strength, spaced by 1 minute of rest. This measurement was repeated the day before, on the morning of the race, and at the end of each loop.

- Measurement of the maximum isometric strength of the ankle plantar flexors:  
Participants were seated with their knees flexed at 90°. A rigid seatbelt strap was placed around the sole of the foot and secured to a step to provide resistance for the maximal test. The ankle position was maintained at 90° to ensure a stable ankle position with both the knee bent and straight. After 2 submaximal tests, the participants were asked to perform at least three trials at their maximum strength, spaced by 1 minute of rest. This measurement was repeated the day before, on the morning of the race, and at the end of each loop.
- Muscle power of the lower limbs:  
The day before the race, muscular power was evaluated using 3 squat jumps on a FD4000 force plate (Vald; 35 cm × 70 cm per plate). This measurement was repeated on the morning of the race, at the end of each lap, and at the end of the race. Each squat jump was separated by 30 seconds of rest. The instructions were as follows: “keep your hands on your hips and jump as high as possible during each repetition.”
- Grip force measurement:  
Maximal grip strength was evaluated using a grip dynamometer (Grip, K-Invent) the day before, on the morning of the race, at the end of each loop, and at the end. Participants sat in a chair with their arms in 90° elbow flexion. The instructions were to squeeze the dynamometer as hard as possible for 5 seconds. The rest time between trials was 30 seconds.

#### HR Measurement, Respiratory Rate, and HR Variability

The participants were equipped with a Hexoskin Pro Physiological Waistcoat (Carre Technologies Inc) to measure HR, HR variability, and respiratory rate during the night before the race, during the race, and during the 10 nights following the race.

#### Electrocardiography and Transthoracic Echocardiography

Electrocardiography and transthoracic echocardiography were performed on all participants the day before the race and at the end of the race or retirement. A subgroup of 30 runners, comprising 13 (43%) female athletes and 17 (57%) age-matched male athletes, was selected for an additional transthoracic echocardiography evaluation at the end of each lap. Blood pressure was measured after each echocardiographic examination with respect to 10 minutes of quiet rest, using an automated monitor (Omron) with an appropriate-sized arm cuff.

Echocardiographic assessment of cardiac volumes and function was conducted according to the current guidelines [75,76] using a commercially available echocardiographic system (Philips Epiq 7 equipped with an ×5-1 xMATRIX-array transducer). The examination was performed on site for each participant in the left lateral decubitus position using a standardized echocardiographic protocol. All echocardiographic measurements acquired during a brief apnea were stored digitally for offline data analysis, which will be performed by a single operator blinded to the study time point (TOMTEC-Arena TTA2, TOMTEC Imaging Systems GMBH). The left and right ventricular and atrial dimensions will be

assessed using 2D parasternal and apical views. 3D ventricular volumes and ejection fractions will be obtained using TOMTEC 4D-analysis software. Ventricular and atrial deformations will be based on speckle-tracking analysis. Left ventricular relaxation will be analyzed using Doppler indices [76]. Left ventricular diastolic intraventricular pressure gradient, a marker of left ventricular suction, will be estimated noninvasively from echocardiographic color Doppler M-mode acquisitions made along the left ventricular base to apex axis in the 4-chamber apical view, as described previously [77,78].

#### Blood Biology

On the morning of the race, at the end of each loop, at the end of the race, and 24 hours after the race, venipuncture was performed on participants in a sitting position. Blood samples (2 mL) were collected from the forearm in heparin and citrate tubes. The samples were centrifuged and aliquoted for further analysis. Coagulant-free serum, serum EDTA, and heparinized vacutainers allowed us to obtain serum and plasma for the following further analyses:

- Plasma levels of interleukin (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , protein S100, neuron-specific enolase, C-reactive protein (proinflammatory markers), and IL-4, IL-10, and IL-13 (anti-inflammatory markers)
- The parameters studied related to sepsis will be granzyme B, heat shock protein 70, IL-1 $\alpha$ , IL-8, macrophage inflammatory protein 1  $\alpha$ , macrophage inflammatory protein 1  $\beta$ , and matrix metalloproteinase-8
- The studied parameters related to metabolism will be ghrelin, gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1, glucagon, insulin, insulin leptin plasminogen activator inhibitor-1 (total), resistin, visfatin, C-peptide, cortisol, pancreatic polypeptide, insulin, and peptide YY
- The parameters studied related to inflammation will be soluble CD30, soluble epidermal growth factor receptor, soluble glycoprotein 130, soluble IL (sIL)-1 receptor type I, sIL-1 receptor type II, sIL-2 receptor type  $\alpha$ , sIL-4 receptor, sIL-6 receptor, advanced glycosylation end product-specific receptor, soluble TNF receptor I, soluble TNF receptor II, soluble vascular endothelial growth factor (sVEGF) receptor 1, sVEGF receptor 2, and sVEGF receptor 3
- The parameters studied in relation to renal function will be blood count and blood ionogram with calcium, phosphorus, magnesium, urea, creatinine, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule 1, plasma, and urine lipocalin

Venous blood gas analysis was immediately performed using the Stat Profile Prime (Nova Biomedical) medical device, allowing hemoglobin measurement and hematocrit calculation.

#### Glycemia

The day before the race, the investigators placed a continuous interstitial glucose sensor (FreeStyle Libre Pro, Abbott) on the back of participants' arms. This sensor was used in masked mode; hence, the runners did not have live access to their blood glucose values, so as not to interfere with their usual running strategies. The sensor is self-calibrating and does not need to be manipulated once fitted. Blood glucose levels were estimated

from interstitial glucose levels measured at 15-minute intervals from the time the sensor was fitted until it was removed 9 days after the race.

In addition, plasma glucose levels were analyzed from venous blood samples collected on the morning before the race, at the end of each loop, at the end of the race, and 24 hours after the race.

#### **Sleep Exploration**

A sleep questionnaire, adapted from the existing Spiegel, Epworth, and Vis-Morgen questionnaires, was administered to all participants before, during (if a nap was required), and after the race.

On the night before the race and the 7 nights after the race, the participants were equipped with the Hexoskin Pro Waistcoat, measuring sleep indirectly by actimetry.

Sleep was also recorded by electroencephalogram measurements using a Somfit (Compumedics Limited) for naps during the race and in the 7 nights following the race for a subgroup.

On the day before the race, the day of the start of the race, at the end of each loop, and at the end of the race or retirement, participants were asked to complete the Karolinska Subjective Sleepiness Scale.

#### **Biomechanical Exploration**

##### **Elastic and Architectural Properties of the Gastrocnemius-Achilles Tendon Complex**

Ultrasound examination was performed using a linear array transducer (EPIQ Elite with eL18-4 transducer ElastQ Imaging shear wave elastography, Philips Medical Systems). All participants were examined in the prone position, with the knee in the extended position and the ankle fixed in a neutral position. Both legs were assessed. The cross-sectional area of the Achilles tendon (in mm<sup>2</sup>) was measured at the level between the malleoli [79]. Longitudinal panoramic sonographic images of the medial gastrocnemius muscle were obtained. Pennation angle and fascicle length were measured at the middle and distal parts of the muscle [80]. The elastic properties of the medial gastrocnemius muscle were measured in the longitudinal view at 30% of the muscle length using Young modulus values (in kPa) determined by shear wave ultrasound elastography [81]. The region of interest circle was placed in the muscle belly, and median elasticity, maximum elasticity, and average elasticity were collected. Measurements were performed before the race and repeated at the end of the second lap, the fourth lap, at the end or at retirement, and 6 hours after the race.

##### **Running Kinetics and Kinematics**

The data were collected on the day before the Trail Scientifique Clécy (10 minutes of warm-up before data collection for a few seconds for the kinematics); during the race; at the end of each loop; and 30 m before the end of a lap on a flat, paved, and covered portion.

The kinematics of the race were evaluated using a high-definition video camera and an Optojump system (Microgate) at the end of each loop. The characterization of

foot strike patterns (rear foot, midfoot, and forefoot) using a video camera is a valid and accurate method of assessment [82-84]. The foot strike angle at the initial contact was also measured using a high-speed, high-definition camera at 240 frames per second. Step rate, step length, and ground and fly contact time were measured using an Optojump system comprising fixed sensors of 15 m × 1.5 m, which were positioned in an 18 m × 3 m tent on a level section. This instrument has been validated against an instrumented treadmill [85].

RunScribe sensors were used continuously throughout the run to measure the kinematic parameters of the stride. The variables of interest were the foot strike pattern, power, flight time, flight ratio, step rate, and ground contact time, which were previously found to be valid and reliable [86].

The loops were broken down into sections (ascent, descent, and flat) to isolate the variables and analyze the intermediate race times.

#### **Shoes**

The day before the race, information was collected on the trail shoes used by the participants (brand, model, size, weight, sole thickness and drop, torsional and longitudinal flexibility, motion control technologies, and the Minimalist Index [87]). A questionnaire was also administered to define their needs, expectations, and preferences regarding the footwear used.

#### **Foot Measurement**

Both feet were scanned using a photogrammetric 3D scanner (FeetBox3D, Corpus-e). A 3D model of the feet was reconstructed to observe the structural changes induced by the race (swelling).

This measurement was taken before the race and repeated at the end of each lap and at the end of the race or retirement.

#### **Cognitive, Psychological, and Sociological Exploration**

##### **Vestibular System: Testing Sensory Organization and Measuring Spatial Orientation**

We assessed verticality perception to evaluate the visuovestibular sensory preference with subjective vertical visual, dynamic subjective vertical visual, and the Rode and Frame test 4 hours before the race, at loops 1 and 3, at the end loop 6, and 24 hours after the race.

We measured the spatial strategy according to the egocentric (striatal network) versus allocentric (hippocampal network) response through the reverse T maze previously performed in rodents [88] and in healthy participants [49] before the race, at the end of loop 6, and at 24 hours after the race.

All tests were performed using a virtual reality headset setup (VRMaze [89]).

#### **Postural Control**

Postural control was measured 2 times for 50 seconds (open and closed eye conditions) on K-Force Plates (K-Invent).

This measurement was repeated 24 hours and 3 hours before the race, at loops 1 and 3, at the end of loop 6, and 24 hours

after the race. Anteroposterior and lateral sway and stability scores were analyzed.

#### Cognitive Tests

On the day before the race, the morning of the race, at the end of each loop, and then at the end or at retirement, the runners were asked to assess a simple 5-minute serial response time test [90]. The number of mistakes termed *errors of omission* (eg, lapses of attention, historically defined as response time  $\geq 500$  milliseconds) plus *errors of commission* (eg, responses without a stimulus, false starts, or response time  $< 100$  milliseconds) are the primary outcome measures. The mean response times were also calculated. A measure of perceived sleepiness using the Karolinska Sleepiness Scale completed the objective assessment.

#### Psychomotivational Test

On the morning of the race, at the end of each loop, at the finish line, and 24 hours after the race, participants completed a motivational test.

The methodology comprised asking participants to perform 2 tests on a computer, each lasting approximately 3 minutes. A long version of these tests was described by Schmidt et al [91]. One was for physical effort, and the other was for mental effort. The short version was implemented during the Reunion ultratrail (Grand Raid).

In each test, participants were asked to try to win as much money as possible. The money was not real, as in a video game; however, the amount won is used to rank participants. Each trial had a coin or note (10c or 0.11c, €1 or US \$1.06, or €10 or US \$10.58) that one can win if they do their best. The maximum was specific to each participant and was measured during the prerace visit, which allowed instructions to be given.

Each test comprised 9 trials, 3 per incentive level, where the participant must either squeeze the handle as hard as possible or solve as many numerical comparisons as possible in a limited time. At the end of each trial, the participant was told his or her performance and the amount of money earned, calculated as the fraction of the incentive corresponding to the fraction of the

maximum effort achieved. The maximum effort corresponds to the maximum muscular contraction produced during the calibration visit and the minimum time taken to complete 10 numerical comparisons.

#### Sociological Questionnaire

Before the race, the participants had to fill in a sociological questionnaire on their ability to be attentive to themselves, others, and the world using various indicators.

#### Environmental Exploration

To measure the air quality, we installed 2 sensors (Air Quality Transmitter AQT530, Vaisala) along the course of the trail of Clécy at a height of 1.70 m from the ground. The sensors were placed at 2 locations along the course. The first sensor was located at the center of the Pleine Nature Lionel Terray at the start of the race. This point was also the passage of each 26 km loop and the arrival of the race. This was the point of the course with the lowest altitude (50 m). The second sensor was located at the aid station at the 14th kilometer of the course, which was the point of the course with the highest altitude (254 m). The frequency of the measurement of the sensors was 1 measurement every 10 minutes.

These sensors measured nitrogen dioxide, nitrogen monoxide, carbon monoxide, ozone, and fine particles (particulate matter [PM]) with diameters  $< 1 \mu\text{m}$  (PM1),  $< 2.5 \mu\text{m}$  (PM2.5), and  $< 10 \mu\text{m}$  (PM10). Environmental parameters such as temperature, humidity, and atmospheric pressure were also recorded.

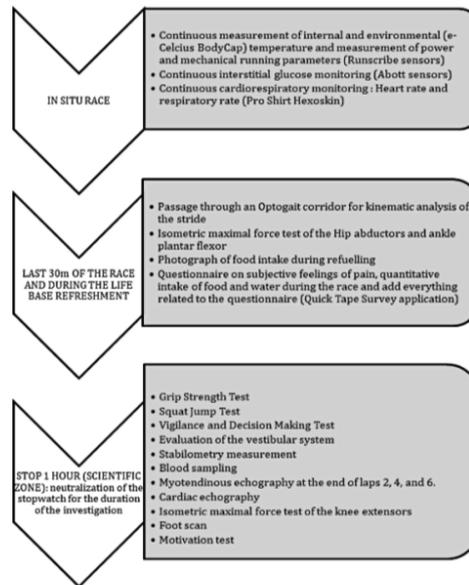
#### Other Measures

Crosscall Core T4 tablets (France) with Quicktape Survey software (Canada) were used to merge the questionnaires of each scientific team.

#### Order of Tasks

To reduce the impact of one measure on another for the prerace measurements, the order of passage of the tasks was imposed. Therefore, no randomization was performed.

Figure 1 shows the sequence of the scientific part.

**Figure 1.** Organization of scientific measurements.

### Statistical Analysis

Data related to the primary and secondary objectives will be evaluated at the end of the study. For each studied parameter, the normality of the distribution will be examined using the Shapiro-Wilk test. Continuous quantitative variables will be expressed as mean (SD), discontinuous variables as median and IQR, and qualitative variables as percentages. The comparison of the values of the primary end point between the baseline and the end of the study will be performed using statistical tests for the paired series. In addition, to take into account repeated measures over time, we will analyze the primary end point as a function of time using appropriate mixed models for repeated data. Using the same statistical tests as for the primary end point, we will analyze the secondary end points. The threshold for statistical significance will be defined as  $P < .05$ . Depending on the scientific team, we will use MedCalc Statistical Software (version 13.2.0) and JASP (version 0.16.1.0) or RStudio (version 1.2) to perform the statistical analyses.

### Ethics Approval

The launch of the study was authorized on October 26, 2021, under trial number 21-0166 after a favorable opinion from the Comité de Protection des Personnes Ouest III (21.09.61/SIRIPH 2G 21.01586.000009).

## Results

### Overview

Of the 60 runners selected for the scientific trail, 56 (93%) showed up, and 55 (92%) were selected for the study, including 43 (72%) men (mean age 45.6, SD 14.6 years; mean height 1.76 m, SD 0.1 m; mean weight 70.3 kg, SD 7.8 kg; mean BMI 22.7,

SD 2.0; and mean body fat 9.7%, SD 5.4%) and 12 (20%) women (mean age 43.8, SD 9.7 years; mean weight 53.5, SD 5.5 kg; mean BMI 19.7, SD 1.1; mean body fat 17.7%, SD 4.8%).

A woman was excluded from the study because of her participation in a 160 km ultramarathon 1 week before the protocol.

There were 14 participants who abandoned the study for the following reasons: perceived hypothermia ( $n=2$ , 14%), generalized exhaustion ( $n=5$ , 36%), gastric problems ( $n=4$ , 29%), and musculoskeletal pain ( $n=3$ , 21%).

We performed intermediate times over the entire race. Table 3 lists the values. Race time corresponds to the time taken to complete the 6 loops. Stop time corresponds to the time spent at the base of life (refueling and paramedical care). Science time refers to the time spent on various scientific measurements.

In a classic trail-running race, running and stopping times are part of the final timing. Here, this value is represented by the total time.

For finishers, the average time for science over the whole race was 320 (SD 56) minutes (ie, an average of 64, SD 13 minutes per lap; ie, 17.4%, SD 2.1% of the protocol time). As an indication, the time spent at the base of life for refreshments, a nap, foot care, and physiotherapy represented 8.6% (SD 3.7%) of the protocol time.

For did not finish, the science time corresponded to 18.2% (SD 3.9%) of the protocol time, and 8.6% and SD 3.5%) of the protocol time was devoted to stops at the base of life.

The average time per loop is presented in Table 4 for all the runners, finishers, and did not finish.

**Table 3.** Timing and split times.

Participants	Race time (hours)	Break time (hours)	Science time (hours)	Total time (race time+break time; hours)	Protocol time (total time+science time; hours)
Finishers, mean (SD)	23.3522 (3.5197)	2.1611 (1.3147)	5.3481 (0.9392)	1.4967 (4.5661)	30.8447 (5.2439)
First man	17.1839	0.6367	3.8969	17.8206	21.7175
First woman	19.7478	1.0992	4.8147	20.8469	25.6617

**Table 4.** Average time per lap (26 km and 1000 m D+) for the group, finishers, and nonfinishers (N=55).

Participants	Lap 1	Lap 2	Lap 3	Lap 4	Lap 5	Lap 6
Runners at each lap, n (%)	55 (100)	55 (100)	53 (96)	50 (91)	44 (80)	41 (75)
Time (all runners n=54), mean (SD)	3.0119 (0.3344)	3.5217 (0.4306)	3.9736 (0.6708)	4.2397 (0.6608)	4.4114 (0.9072)	4.6444 (0.9625)
Time for finishers (n=41), mean (SD)	2.9633 (0.35)	3.4528 (0.4197)	3.8631 (0.6214)	4.1261 (0.5825)	4.3144 (0.8425)	4.6444 (0.9625)
Time for did not finish, mean (SD)	3.1536 (0.2419)	3.7236 (0.4117)	4.3511 (0.7231)	4.7578 (0.78)	5.7367 (0.8175)	N/A <sup>a</sup>

<sup>a</sup>N/A: not applicable (there are no more runners in this category on lap 6 as they did not finish the race).

### Undesirable Effects

No runner had to interrupt the race because of an undesirable effect of the protocol.

We noted a few lipothymia cases, which were not serious, during certain scientific tests, particularly those requiring prolonged standing.

We did not note any muscle damage related to the tests.

The venipunctures generated ecchymosis because of the difficulty of puncturing but also extravasation secondary to the rapid resumption of the race (strong and lasting compression not being possible).

Anecdotally, 8 punctures, 6 of which were during the race, were a major constraint.

## Discussion

### Principal Findings

The Trail Scientifique de Clécy allowed, for the first time, an integrative and multidisciplinary approach to better understand the performance of ultramarathons. The hypotheses based on the observations of the studies conducted in trail running go in the direction of degradation of many functions in the first one-third of the race before reaching a plateau in the last one-third of the race, suggesting that the differences in certain parameters of tiredness are no longer significant between the arrival of 100 miles or 200 miles in a mountain [3,4,20,41,42,48,92-94].

Thus, our initial hypothesis was that there is a significant degradation of all the studied functions under the effect of race-induced fatigue from the first one-third of the race before reaching a plateau on the third one-third. We assume that a difference or difference in the kinetics of the studied functions can lead to failure and abandonment.

Owing to its duration, a mountain ultramarathon induces night and day phases, which can induce a circadian effect on the fluctuation of physiological and cognitive functions. Our team is interested in verifying whether there is a circadian effect on the kinetics of the functions studied during the Trail Scientifique de Clécy, according to the running time and the time of day.

Our study population is representative of the real population of a classic ultratrail race. Our average age (45, SD 13.6 years) is in line with the recent observations, who reported that the average age of the different races of the Ultra Trail du Mont Blanc (Courmayeur Champex Chamonix and Orcières Champex Chamonix) from 2014 to 2018 for the 40 to 49 age group is the most represented [95]. Concerning the distribution of men and women, 21.8% of women against 9.8% of women are on the starting line for the Ultra Trail du Mont Blanc 2021 [95].

The downtime imposed to meet the requirements of the scientific protocol did not exceed 20% of the total time. These data allow us to justify that our scientific race model is closer to reality because of the reduced duration of the stopping time for scientific tasks compared with the duration of the race and voluntary stops.

### Conclusions

The originality of this project is that it has allowed an integrative approach to the different parameters determining performance in ultraendurance. Our protocol allowed us to standardize the measurement points with a fixed and identical loop for each lap to collect fixed or continuous measurement points over the entire course, which is not the case in rare studies conducted in racing [5-26]. The loops can be compared with each other and will allow for splitting into sections to analyze each section 6 times in a row.

The first results for each scientific task are expected in June 2022.

### Acknowledgments

The *APEEX* European project is cofunded by the Normandy County Council and the European Union in the framework of the European regional development fund-European social fund operational program 2014-2020.

### Conflicts of Interest

None declared.

### Multimedia Appendix 1

Peer review report by the Agence nationale de la recherche (ANR, or French National Research).  
[\[PDF File \(Adobe PDF File\), 849 KB-Multimedia Appendix 1\]](#)

### Multimedia Appendix 2

Statement of expertise HAIS N°1.  
[\[DOCX File , 33 KB-Multimedia Appendix 2\]](#)

### Multimedia Appendix 3

Statement of expertise HAIS N°2.  
[\[DOCX File , 26 KB-Multimedia Appendix 3\]](#)

### Multimedia Appendix 4

Statement of expertise HAIS N°3.  
[\[DOCX File , 27 KB-Multimedia Appendix 4\]](#)

### References

1. Définition du trail. International Trail Running Association. URL: [https://itra.run/page/259/Definition\\_of\\_trail-running.html](https://itra.run/page/259/Definition_of_trail-running.html) [accessed 2022-01-10]
2. Hoffman MD. State of the science-ultraendurance sports. *Int J Sports Physiol Perform* 2016 Sep;11(6):831-832. [doi: [10.1123/ijspp.2016-0472](https://doi.org/10.1123/ijspp.2016-0472)] [Medline: [27701969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27701969/)]
3. Knechtle B, Nikolaidis PT. Physiology and pathophysiology in ultra-marathon running. *Front Physiol* 2018 Jun 1;9:634 [FREE Full text] [doi: [10.3389/fphys.2018.00634](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00634)] [Medline: [29910741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910741/)]
4. Jeker D, Falbriard M, Vernillo G, Meyer F, Savoldelli A, Degache F, et al. Changes in spatio-temporal gait parameters and vertical speed during an extreme mountain ultra-marathon. *Eur J Sport Sci* 2020 Nov;20(10):1339-1345. [doi: [10.1080/17461391.2020.1712480](https://doi.org/10.1080/17461391.2020.1712480)] [Medline: [31914356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31914356/)]
5. Berger N, Cooley D, Graham M, Harrison C, Best R. Physiological responses and nutritional intake during a 7-day treadmill running world record. *Int J Environ Res Public Health* 2020 Aug 17;17(16):5962 [FREE Full text] [doi: [10.3390/ijerph17165962](https://doi.org/10.3390/ijerph17165962)] [Medline: [32824531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32824531/)]
6. König S, Jockenhöfer C, Billich C, Beer M, Machann J, Schmidt-Trucksäss A, et al. Long distance running - can bioprofiling predict success in endurance athletes? *Med Hypotheses* 2021 Jan;146:110474. [doi: [10.1016/j.mehy.2020.110474](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110474)] [Medline: [33418424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33418424/)]
7. Graham SM, Martindale RJ, McKinley M, Connaboy C, Andronikos G, Susmarski A. The examination of mental toughness, sleep, mood and injury rates in an Arctic ultra-marathon. *Eur J Sport Sci* 2021 Jan;21(1):100-106. [doi: [10.1080/17461391.2020.1733670](https://doi.org/10.1080/17461391.2020.1733670)] [Medline: [32089095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32089095/)]
8. Cavigli L, Zorzi A, Spadotto V, Gismondi A, Sisti N, Valentini F, et al. The acute effects of an ultramarathon on biventricular function and ventricular arrhythmias in master athletes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022 Feb 22;23(3):423-430. [doi: [10.1093/ehjci/jeab017](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab017)] [Medline: [33544827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33544827/)]
9. Plakida AL. Changes in immunological parameters in ultramarathon runners depending on the duration of the load. *J Sports Med Phys Fitness* 2021 Feb;61(2):261-268. [doi: [10.23736/S0022-4707.20.11150-2](https://doi.org/10.23736/S0022-4707.20.11150-2)] [Medline: [33092321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33092321/)]
10. Jörres M, Gunga HC, Steinach M. Physiological changes, activity, and stress during a 100-km-24-h walking-march. *Front Physiol* 2021 Mar 11;12:640710 [FREE Full text] [doi: [10.3389/fphys.2021.640710](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.640710)] [Medline: [33776795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33776795/)]
11. Nguyen H, Grenier T, Leporq B, Le Goff C, Gilles B, Grange S, et al. Quantitative magnetic resonance imaging assessment of the quadriceps changes during an extreme mountain ultramarathon. *Med Sci Sports Exerc* 2021 Apr 01;53(4):869-881. [doi: [10.1249/MSS.0000000000002535](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002535)] [Medline: [33044438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33044438/)]
12. Klenk C, Brunner H, Nickel T, Sagmeister F, Yilmaz A, Infanger D, et al. Cardiac structure and function in response to a multi-stage marathon over 4486 km. *Eur J Prev Cardiol* 2021 Aug 23;28(10):1102-1109. [doi: [10.1177/2047487319885035](https://doi.org/10.1177/2047487319885035)] [Medline: [34425589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34425589/)]

13. Howe CC, Swann N, Spendiff O, Kosciuk A, Pummell EK, Moir HJ. Performance determinants, running energetics and spatiotemporal gait parameters during a treadmill ultramarathon. *Eur J Appl Physiol* 2021 Jun;121(6):1759-1771 [FREE Full text] [doi: [10.1007/s00421-021-04643-2](https://doi.org/10.1007/s00421-021-04643-2)] [Medline: [33704547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33704547/)]
14. Costa RJ, Knechtle B, Tarnopolsky M, Hoffman MD. Nutrition for ultramarathon running: trail, track, and road. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2019 Mar 01;29(2):130-140 [FREE Full text] [doi: [10.1123/ijsnem.2018-0255](https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0255)] [Medline: [30943823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30943823/)]
15. Huang MK, Chang KS, Kao WF, Li LH, How CK, Wang SH, et al. Visual hallucinations in 246-km mountain ultra-marathoners: an observational study. *Chin J Physiol* 2021;64(5):225-231 [FREE Full text] [doi: [10.4103/cjp.cjp\\_57\\_21](https://doi.org/10.4103/cjp.cjp_57_21)] [Medline: [34708714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34708714/)]
16. Rojas-Valverde D, Martínez-Guardado I, Sánchez-Ureña B, Timón R, Scheer V, Pino-Ortega J, et al. Outpatient assessment of mechanical load, heat strain and dehydration as causes of transitional acute kidney injury in endurance trail runners. *Int J Environ Res Public Health* 2021 Sep 28;18(19):10217 [FREE Full text] [doi: [10.3390/ijerph181910217](https://doi.org/10.3390/ijerph181910217)] [Medline: [34639516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34639516/)]
17. Waśkiewicz Z, Nikolaidis PT, Chalabaev A, Rosemann T, Knechtle B. Motivation in ultra-marathon runners. *Psychol Res Behav Manag* 2018 Dec 27;12:31-37 [FREE Full text] [doi: [10.2147/PRBM.S189061](https://doi.org/10.2147/PRBM.S189061)] [Medline: [30643473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30643473/)]
18. Żebrowska A, Waśkiewicz Z, Nikolaidis PT, Mikołajczyk R, Kawecki D, Rosemann T, et al. Acute responses of novel cardiac biomarkers to a 24-h ultra-marathon. *J Clin Med* 2019 Jan 08;8(1):57 [FREE Full text] [doi: [10.3390/jcm8010057](https://doi.org/10.3390/jcm8010057)] [Medline: [30625976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30625976/)]
19. Knechtle B, Jastrzebski Z, Rosemann T, Nikolaidis PT. Pacing during and physiological response after a 12-hour ultra-marathon in a 95-year-old male runner. *Front Physiol* 2019 Jan 4;9:1875 [FREE Full text] [doi: [10.3389/fphys.2018.01875](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01875)] [Medline: [30687109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30687109/)]
20. Degache F, Serain E, Vernillo G, Meyer F, Falbriard M, Savoldelli A, et al. Postural control follows a bi-phasic alteration pattern during mountain ultra-marathon. *Front Physiol* 2019 Jan 17;9:1971 [FREE Full text] [doi: [10.3389/fphys.2018.01971](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01971)] [Medline: [30713506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30713506/)]
21. Jouffroy R, Lebreton X, Mansencal N, Anglicheau D. Acute kidney injury during an ultra-distance race. *PLoS One* 2019 Sep 25;14(9):e0222544 [FREE Full text] [doi: [10.1371/journal.pone.0222544](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222544)] [Medline: [31553742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553742/)]
22. Balducci P, Saboul D, Trama R. Monitoring heart rates to evaluate pacing on a 75-km MUM. *J Sports Med Phys Fitness* 2019 Jul;59(7):1133-1137. [doi: [10.23736/S0022-4707.18.08861-8](https://doi.org/10.23736/S0022-4707.18.08861-8)] [Medline: [30264978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30264978/)]
23. Schütz U, Ehrhardt M, Göd S, Billich C, Beer M, Trattng S. A mobile MRI field study of the biochemical cartilage reaction of the knee joint during a 4,486 km transcontinental multistage ultra-marathon using T2\* mapping. *Sci Rep* 2020 May 18;10(1):8157 [FREE Full text] [doi: [10.1038/s41598-020-64994-2](https://doi.org/10.1038/s41598-020-64994-2)] [Medline: [32424133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32424133/)]
24. Belinchón-deMiguel P, Tornero-Aguilera JF, Dalamitros AA, Nikolaidis PT, Rosemann T, Knechtle B, et al. Multidisciplinary analysis of differences between finisher and non-finisher ultra-endurance mountain athletes. *Front Physiol* 2019 Dec 10;10:1507 [FREE Full text] [doi: [10.3389/fphys.2019.01507](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01507)] [Medline: [31920712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31920712/)]
25. Björklund G, Swarén M, Born DP, Stöggel T. Biomechanical adaptations and performance indicators in short trail running. *Front Physiol* 2019 Apr 30;10:506 [FREE Full text] [doi: [10.3389/fphys.2019.00506](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00506)] [Medline: [31114511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31114511/)]
26. Balducci P, Cléménçon M, Trama R, Blache Y, Hautier C. Performance factors in a mountain ultramarathon. *Int J Sports Med* 2017 Oct;38(11):819-826. [doi: [10.1055/s-0043-112342](https://doi.org/10.1055/s-0043-112342)] [Medline: [28799161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28799161/)]
27. Berger N, Cooley D, Graham M, Harrison C, Campbell G, Best R. Consistency is key when setting a new world record for running 10 marathons in 10 days. *Int J Environ Res Public Health* 2021 Nov 17;18(22):12066 [FREE Full text] [doi: [10.3390/ijerph182212066](https://doi.org/10.3390/ijerph182212066)] [Medline: [34831820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34831820/)]
28. Schütz UH, Brix M, Kiess A, Goed S, Friedrich K, Weber M, et al. Femoropatellar joint reaction detected during a 4486 KM ultramarathon with mobile MRI. *Int J Sports Med* 2020 Jun;41(6):398-411. [doi: [10.1055/a-1083-6580](https://doi.org/10.1055/a-1083-6580)] [Medline: [31958873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31958873/)]
29. Giovanelli N, Floreani M, Vaccari F, Lazzar S. Peripheral alterations affect the loss in force after a treadmill downhill run. *Int J Environ Res Public Health* 2021 Jul 31;18(15):8135 [FREE Full text] [doi: [10.3390/ijerph18158135](https://doi.org/10.3390/ijerph18158135)] [Medline: [34360424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34360424/)]
30. Millet GY, Martin V, Temesi J. The role of the nervous system in neuromuscular fatigue induced by ultra-endurance exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 2018 Nov;43(11):1151-1157. [doi: [10.1139/apnm-2018-0161](https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0161)] [Medline: [29726694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29726694/)]
31. Tansley EA, Johnson CD. Recent advances in thermoregulation. *Adv Physiol Educ* 2015 Sep;39(3):139-148 [FREE Full text] [doi: [10.1152/advan.00126.2014](https://doi.org/10.1152/advan.00126.2014)] [Medline: [26330029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26330029/)]
32. Cheuvront SN, Haymes EM. Thermoregulation and marathon running: biological and environmental influences. *Sports Med* 2001;31(10):743-762. [doi: [10.2165/00007256-200131100-00004](https://doi.org/10.2165/00007256-200131100-00004)] [Medline: [11547895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11547895/)]
33. Hue O, Henri S, Baillot M, Sinnapah S, Uzel AP. Thermoregulation, hydration and performance over 6 days of trail running in the tropics. *Int J Sports Med* 2014 Oct;35(11):906-911. [doi: [10.1055/s-0033-1361186](https://doi.org/10.1055/s-0033-1361186)] [Medline: [24841838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841838/)]
34. Fornasiero A, Savoldelli A, Fruet D, Boccia G, Pellegrini B, Schena F. Physiological intensity profile, exercise load and performance predictors of a 65-km mountain ultra-marathon. *J Sports Sci* 2018 Jun;36(11):1287-1295. [doi: [10.1080/02640414.2017.1374707](https://doi.org/10.1080/02640414.2017.1374707)] [Medline: [28869746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28869746/)]

35. Oliveira-Rosado J, Duarte JP, Sousa-E-Silva P, Costa DC, Martinho DV, Sarmiento H, et al. Physiological profile of adult male long-distance trail runners: variations according to competitive level (national or regional). *Einstein (Sao Paulo)* 2020 Apr 6;18:eAO5256 [FREE Full text] [doi: [10.31744/einstein\\_journal/2020AO5256](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5256)] [Medline: [32267367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32267367/)]
36. Schmitt L, Regnard J, Millet GP. Monitoring fatigue status with HRV measures in elite athletes: an avenue beyond RMSSD? *Front Physiol* 2015 Nov 19;6:343 [FREE Full text] [doi: [10.3389/fphys.2015.00343](https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00343)] [Medline: [26635629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26635629/)]
37. Lazzer S, Salvadeo D, Rejc E, Buglione A, Antonutto G, di Prampero PE. The energetics of ultra-endurance running. *Eur J Appl Physiol* 2012 May;112(5):1709-1715. [doi: [10.1007/s00421-011-2120-z](https://doi.org/10.1007/s00421-011-2120-z)] [Medline: [21881950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21881950/)]
38. Hurdie R, Pez  T, Daugherty J, Girard J, Poussel M, Poletti L, et al. Combined effects of sleep deprivation and strenuous exercise on cognitive performances during The North Face® Ultra Trail du Mont Blanc® (UTMB®). *J Sports Sci* 2015;33(7):670-674. [doi: [10.1080/02640414.2014.960883](https://doi.org/10.1080/02640414.2014.960883)] [Medline: [25333827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25333827/)]
39. Poussel M, Laroppe J, Hurdie R, Girard J, Poletti L, Thil C, et al. Sleep management strategy and performance in an extreme mountain ultra-marathon. *Res Sports Med* 2015;23(3):330-336. [doi: [10.1080/15438627.2015.1040916](https://doi.org/10.1080/15438627.2015.1040916)] [Medline: [26020095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26020095/)]
40. Baron P, Hermand  , Elsworth-Edelsten C, Pez  T, Bourlois V, Mauvieux B, et al. Sleep and subjective recovery in amateur trail runners after the Ultra-Trail du Mont Blanc® (UTMB®). *J Sci Sport Exerc* 2022 Apr 07:1-7. [doi: [10.1007/s42978-021-00154-w](https://doi.org/10.1007/s42978-021-00154-w)]
41. Hurdie R, Riedy SM, Millet GP, Mauvieux B, Pez  T, Elsworth-Edelsten C, et al. Cognitive performance and self-reported sleepiness are modulated by time-of-day during a mountain ultramarathon. *Res Sports Med* 2018;26(4):482-489. [doi: [10.1080/15438627.2018.1492401](https://doi.org/10.1080/15438627.2018.1492401)] [Medline: [29973086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29973086/)]
42. Degache F, Morin JB, Oehen L, Guex K, Giardini G, Schena F, et al. Running mechanics during the world's most challenging mountain ultramarathon. *Int J Sports Physiol Perform* 2016 Jul;11(5):608-614. [doi: [10.1123/ijssp.2015-0238](https://doi.org/10.1123/ijssp.2015-0238)] [Medline: [26457730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457730/)]
43. Horvais N, Samozino P. Effect of midsole geometry on foot-strike pattern and running kinematics. *Footwear Sci* 2013 May 22;5(2):81-89. [doi: [10.1080/19424280.2013.767863](https://doi.org/10.1080/19424280.2013.767863)]
44. Anderson Jr LS, Rebholz CM, White LF, Mitchell P, Curcio 3rd EP, Feldman JA, et al. The impact of footwear and packweight on injury and illness among long-distance hikers. *Wilderness Environ Med* 2009;20(3):250-256. [doi: [10.1580/08-WEME-OR-196R2.1](https://doi.org/10.1580/08-WEME-OR-196R2.1)] [Medline: [19737037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19737037/)]
45. Pavailler S, Horvais N, Millet GP. Foot dimensions and sensitivity evolution during extreme mountain ultra-marathon. In: Abstracts From the 5th Annual Congress on Medicine & Science in Ultra-Endurance Sports. 2018 Apr 12 Presented at: ACSM '18; May 9-10, 2018; Castello   de la Plana, Spain p. S1-1-S1-9. [doi: [10.1123/ijssp.2018-0227](https://doi.org/10.1123/ijssp.2018-0227)]
46. Vernillo G, Martinez A, Baggaley M, Khassetarash A, Giandolini M, Horvais N, et al. Biomechanics of graded running: part I - stride parameters, external forces, muscle activations. *Scand J Med Sci Sports* 2020 Sep;30(9):1632-1641. [doi: [10.1111/sms.13708](https://doi.org/10.1111/sms.13708)] [Medline: [32396672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396672/)]
47. Padulo J, Powell D, Milia R, Ardigo LP. A paradigm of uphill running. *PLoS One* 2013 Jul 10;8(7):e69006 [FREE Full text] [doi: [10.1371/journal.pone.0069006](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069006)] [Medline: [23874850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23874850/)]
48. Giandolini M, Gimenez P, Temesi J, Arnal PJ, Martin V, Rupp T, et al. Effect of the fatigue induced by a 110-km ultramarathon on tibial impact acceleration and lower leg kinematics. *PLoS One* 2016 Mar 31;11(3):e0151687 [FREE Full text] [doi: [10.1371/journal.pone.0151687](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151687)] [Medline: [27031830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27031830/)]
49. Vermand S, Ferrari FJ, Cherdo F, Garson C, Lavenant M, Alex MC, et al. Running biomechanics alterations during a 40 km mountain race. *J Sports Med Phys Fitness* 2022 Jan 27. [doi: [10.23736/S0022-4707.22.13049-5](https://doi.org/10.23736/S0022-4707.22.13049-5)] [Medline: [35084165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35084165/)]
50. Werkhausen A, Albracht K, Cronin NJ, Paulsen G, Bojsen-M ller J, Seynnes OR. Effect of training-induced changes in Achilles tendon stiffness on muscle-tendon behavior during landing. *Front Physiol* 2018 Jul 26;9:794 [FREE Full text] [doi: [10.3389/fphys.2018.00794](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00794)] [Medline: [29997526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29997526/)]
51. Werkhausen A, Cronin NJ, Albracht K, Paulsen G, Larsen AV, Bojsen-M ller J, et al. Training-induced increase in Achilles tendon stiffness affects tendon strain pattern during running. *PeerJ* 2019 Apr 24;7:e6764 [FREE Full text] [doi: [10.7717/peerj.6764](https://doi.org/10.7717/peerj.6764)] [Medline: [31086731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31086731/)]
52. Fletcher JR, MacIntosh BR. Running economy from a muscle energetics perspective. *Front Physiol* 2017 Jun 22;8:433 [FREE Full text] [doi: [10.3389/fphys.2017.00433](https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00433)] [Medline: [28690549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28690549/)]
53. Fletcher JR, MacIntosh BR. Changes in Achilles tendon stiffness and energy cost following a prolonged run in trained distance runners. *PLoS One* 2018 Aug 8;13(8):e0202026 [FREE Full text] [doi: [10.1371/journal.pone.0202026](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202026)] [Medline: [30089154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30089154/)]
54. Nieman DC. Marathon training and immune function. *Sports Med* 2007;37(4-5):412-415. [doi: [10.2165/00007256-200737040-00036](https://doi.org/10.2165/00007256-200737040-00036)] [Medline: [17465622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17465622/)]
55. Vassalle C, Piaggi P, Weltman N, Prontera C, Garbella E, Menicucci D, et al. Innovative approach to interpret the variability of biomarkers after ultra-endurance exercise: the multifactorial analysis. *Biomark Med* 2014;8(6):881-891. [doi: [10.2217/bmm.13.152](https://doi.org/10.2217/bmm.13.152)] [Medline: [25224944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25224944/)]
56. Jeukendrup AE, Vet-Joop K, Sturk A, Stegen JH, Senden J, Saris WH, et al. Relationship between gastro-intestinal complaints and endotoxaemia, cytokine release and the acute-phase reaction during and after a long-distance triathlon in highly trained men. *Clin Sci (Lond)* 2000 Jan;98(1):47-55. [Medline: [10600658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10600658/)]

57. Mastaloudis A, Morrow JD, Hopkins DW, Devaraj S, Traber MG. Antioxidant supplementation prevents exercise-induced lipid peroxidation, but not inflammation, in ultramarathon runners. *Free Radic Biol Med* 2004 May 15;36(10):1329-1341. [doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2004.02.069](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.02.069)] [Medline: [15110397](#)]
58. Nieman DC, Davis JM, Brown VA, Henson DA, Dumke CL, Utter AC, et al. Influence of carbohydrate ingestion on immune changes after 2 h of intensive resistance training. *J Appl Physiol* (1985) 2004 Apr;96(4):1292-1298 [FREE Full text] [doi: [10.1152/jappphysiol.01064.2003](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01064.2003)] [Medline: [14672962](#)]
59. Nieman DC, Henson DA, Smith LL, Utter AC, Vinci DM, Davis JM, et al. Cytokine changes after a marathon race. *J Appl Physiol* (1985) 2001 Jul;91(1):109-114 [FREE Full text] [doi: [10.1152/jappphysiol.2001.91.1.109](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.2001.91.1.109)] [Medline: [11408420](#)]
60. Nieman DC, Dumke CL, Henson DA, McNulty SR, Gross SJ, Lind RH. Muscle damage is linked to cytokine changes following a 160-km race. *Brain Behav Immun* 2005 Sep;19(5):398-403. [doi: [10.1016/j.bbi.2005.03.008](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.03.008)] [Medline: [16061149](#)]
61. Walsh R. Lifestyle and mental health. *Am Psychol* 2011 Oct;66(7):579-592. [doi: [10.1037/a0021769](https://doi.org/10.1037/a0021769)] [Medline: [21244124](#)]
62. Cooper DM, Radom-Aizik S, Schwindt C, Zaldivar Jr F. Dangerous exercise: lessons learned from dysregulated inflammatory responses to physical activity. *J Appl Physiol* (1985) 2007 Aug;103(2):700-709 [FREE Full text] [doi: [10.1152/jappphysiol.00225.2007](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00225.2007)] [Medline: [17495117](#)]
63. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000 Jul;80(3):1055-1081 [FREE Full text] [doi: [10.1152/physrev.2000.80.3.1055](https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.1055)] [Medline: [10893431](#)]
64. Fehrenbach E, Schneider ME. Trauma-induced systemic inflammatory response versus exercise-induced immunomodulatory effects. *Sports Med* 2006;36(5):373-384. [doi: [10.2165/00007256-200636050-00001](https://doi.org/10.2165/00007256-200636050-00001)] [Medline: [16646626](#)]
65. Haglund U. Gut ischaemia. *Gut* 1994 Jan;35(1 Suppl):S73-S76 [FREE Full text] [doi: [10.1136/gut.35.1\\_suppl.s73](https://doi.org/10.1136/gut.35.1_suppl.s73)] [Medline: [8125397](#)]
66. Poussel M, Touzé C, Allado E, Frimat L, Hily O, Thilly N, et al. Ultramarathon and renal function: does exercise-induced acute kidney injury really exist in common conditions? *Front Sports Act Living* 2020 Jan 21;1:71 [FREE Full text] [doi: [10.3389/fspor.2019.00071](https://doi.org/10.3389/fspor.2019.00071)] [Medline: [33344994](#)]
67. Ishihara K, Uchiyama N, Kizaki S, Mori E, Nonaka T, Oneda H. Application of continuous glucose monitoring for assessment of individual carbohydrate requirement during ultramarathon race. *Nutrients* 2020 Apr 17;12(4):1121 [FREE Full text] [doi: [10.3390/nu12041121](https://doi.org/10.3390/nu12041121)] [Medline: [32316458](#)]
68. Ishihara K, Inamura N, Tani A, Shima D, Kuramochi A, Nonaka T, et al. Contribution of solid food to achieve individual nutritional requirement during a continuous 438 km mountain ultramarathon in female athlete. *Int J Environ Res Public Health* 2021 May 13;18(10):5153 [FREE Full text] [doi: [10.3390/ijerph18105153](https://doi.org/10.3390/ijerph18105153)] [Medline: [34067992](#)]
69. Pessiglione M, Vinckier F, Bouret S, Daunizeau J, Le Bouc R. Why not try harder? Computational approach to motivation deficits in neuro-psychiatric diseases. *Brain* 2018 Mar 01;141(3):629-650. [doi: [10.1093/brain/awx278](https://doi.org/10.1093/brain/awx278)] [Medline: [29194534](#)]
70. Blain B, Schmit C, Aubry A, Hausswirth C, Le Meur Y, Pessiglione M. Neuro-computational impact of physical training overload on economic decision-making. *Curr Biol* 2019 Oct 07;29(19):3289-97.e4 [FREE Full text] [doi: [10.1016/j.cub.2019.08.054](https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.08.054)] [Medline: [31564497](#)]
71. Plard M. La course sur sentier, pratique immersive de réalité appréciée, oasis de résonance. Des pratiques récréatives en nature à contre-temps.: *Nature & Récréation*; 2019. URL: <https://www.naturecreation.org/7-nat-et-recreation> [accessed 2022-01-10]
72. Alvero-Cruz JR, Parent Mathias V, Garcia Romero J, Carrillo de Albornoz-Gil M, Benítez-Porres J, Ordoñez FJ, et al. Prediction of performance in a short trail running race: the role of body composition. *Front Physiol* 2019 Oct 16;10:1306 [FREE Full text] [doi: [10.3389/fphys.2019.01306](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01306)] [Medline: [31681014](#)]
73. Hoffman MD, Lebus DK, Ganong AC, Casazza GA, Van Loan M. Body composition of 161-km ultramarathoners. *Int J Sports Med* 2010 Feb;31(2):106-109. [doi: [10.1055/s-0029-1241863](https://doi.org/10.1055/s-0029-1241863)] [Medline: [20222002](#)]
74. Lieberman DE, Bramble DM. The evolution of marathon running : capabilities in humans. *Sports Med* 2007;37(4-5):288-290. [doi: [10.2165/00007256-200737040-00004](https://doi.org/10.2165/00007256-200737040-00004)] [Medline: [17465590](#)]
75. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015 Jan;28(1):1-39.e14. [doi: [10.1016/j.echo.2014.10.003](https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003)] [Medline: [25559473](#)]
76. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd 3rd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016 Apr;29(4):277-314. [doi: [10.1016/j.echo.2016.01.011](https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011)] [Medline: [27037982](#)]
77. Hodzic A, Garcia D, Saloux E, Ribeiro PA, Ethier A, Thomas JD, et al. Echocardiographic evidence of left ventricular untwisting-filling interplay. *Cardiovasc Ultrasound* 2020 Feb 19;18(1):8 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s12947-020-00190-6](https://doi.org/10.1186/s12947-020-00190-6)] [Medline: [32075637](#)]
78. Hodzic A, Bonnefous O, Langet H, Hamiche W, Chaufourier L, Tournoux F, et al. Analysis of inter-system variability of systolic and diastolic intraventricular pressure gradients derived from color Doppler M-mode echocardiography. *Sci Rep* 2020 Apr 28;10(1):7180 [FREE Full text] [doi: [10.1038/s41598-020-64059-4](https://doi.org/10.1038/s41598-020-64059-4)] [Medline: [32346030](#)]

79. Kruse A, Stafiliadis S, Tilp M. Ultrasound and magnetic resonance imaging are not interchangeable to assess the Achilles tendon cross-sectional-area. *Eur J Appl Physiol* 2017 Jan;117(1):73-82 [FREE Full text] [doi: [10.1007/s00421-016-3500-1](https://doi.org/10.1007/s00421-016-3500-1)] [Medline: [27838848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27838848/)]
80. Panidi I, Bogdanis GC, Terzis G, Donti A, Konrad A, Gaspari V, et al. Muscle architectural and functional adaptations following 12-weeks of stretching in adolescent female athletes. *Front Physiol* 2021 Jul 16;12:701338 [FREE Full text] [doi: [10.3389/fphys.2021.701338](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.701338)] [Medline: [34335307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34335307/)]
81. Lima KM, Costa Júnior JF, Pereira WD, Oliveira LF. Assessment of the mechanical properties of the muscle-tendon unit by supersonic shear wave imaging elastography: a review. *Ultrasonography* 2018 Jan;37(1):3-15 [FREE Full text] [doi: [10.14366/usg.17017](https://doi.org/10.14366/usg.17017)] [Medline: [28607322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28607322/)]
82. Kasmer ME, Wren JJ, Hoffman MD. Foot strike pattern and gait changes during a 161-km ultramarathon. *J Strength Cond Res* 2014 May;28(5):1343-1350. [doi: [10.1519/JSC.0000000000000282](https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000000282)] [Medline: [24149763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24149763/)]
83. Esculier JF, Silvini T, Bouyer LJ, Roy JS. Video-based assessment of foot strike pattern and step rate is valid and reliable in runners with patellofemoral pain. *Phys Ther Sport* 2018 Jan;29:108-112. [doi: [10.1016/j.ptsp.2016.11.003](https://doi.org/10.1016/j.ptsp.2016.11.003)] [Medline: [28666810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666810/)]
84. de Oliveira FC, Fredette A, Echeverría SO, Batcho CS, Roy JS. Validity and reliability of 2-dimensional video-based assessment to analyze foot strike pattern and step rate during running: a systematic review. *Sports Health* 2019;11(5):409-415 [FREE Full text] [doi: [10.1177/1941738119844795](https://doi.org/10.1177/1941738119844795)] [Medline: [31145650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145650/)]
85. Murray L, Beaven CM, Hébert-Losier K. Reliability of overground running measures from 2D video analyses in a field environment. *Sports (Basel)* 2018 Dec 30;7(1):8 [FREE Full text] [doi: [10.3390/sports7010008](https://doi.org/10.3390/sports7010008)] [Medline: [30598031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30598031/)]
86. Weart AN, Miller EM, Freisinger GM, Johnson MR, Goss DL. Agreement between the OptoGait and instrumented treadmill system for the quantification of spatiotemporal treadmill running parameters. *Front Sports Act Living* 2020 Oct 23;2:571385 [FREE Full text] [doi: [10.3389/fspor.2020.571385](https://doi.org/10.3389/fspor.2020.571385)] [Medline: [33345131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33345131/)]
87. Esculier JF, Dubois B, Dionne CE, Leblond J, Roy JS. A consensus definition and rating scale for minimalist shoes. *J Foot Ankle Res* 2015 Aug 19;8:42 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s13047-015-0094-5](https://doi.org/10.1186/s13047-015-0094-5)] [Medline: [26300981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26300981/)]
88. Machado ML, Lelong-Boulouard V, Philoxene B, Davis A, Denise P, Besnard S. Vestibular loss promotes procedural response during a spatial task in rats. *Hippocampus* 2014 May;24(5):591-597. [doi: [10.1002/hipo.22251](https://doi.org/10.1002/hipo.22251)] [Medline: [24464878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24464878/)]
89. Machado ML, Lefèvre N, Philoxene B, Le Gall A, Madeleine S, Fleury P, et al. New software dedicated to virtual mazes for human cognitive investigations. *J Neurosci Methods* 2019 Nov 01;327:108388. [doi: [10.1016/j.jneumeth.2019.108388](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2019.108388)] [Medline: [31408650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31408650/)]
90. Wilkinson RT, Houghton D. Field test of arousal: a portable reaction timer with data storage. *Hum Factors* 1982 Aug;24(4):487-493. [doi: [10.1177/001872088202400409](https://doi.org/10.1177/001872088202400409)] [Medline: [7129455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7129455/)]
91. Schmidt L, Lebreton M, Cléry-Melin ML, Daunizeau J, Pessiglione M. Neural mechanisms underlying motivation of mental versus physical effort. *PLoS Biol* 2012 Feb;10(2):e1001266 [FREE Full text] [doi: [10.1371/journal.pbio.1001266](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001266)] [Medline: [22363208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22363208/)]
92. Giandolini M, Horvais N, Rossi J, Millet GY, Morin JB, Samozino P. Acute and delayed peripheral and central neuromuscular alterations induced by a short and intense downhill trail run. *Scand J Med Sci Sports* 2016 Nov;26(11):1321-1333. [doi: [10.1111/sms.12583](https://doi.org/10.1111/sms.12583)] [Medline: [26584478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26584478/)]
93. Giandolini M, Horvais N, Rossi J, Millet GY, Morin JB, Samozino P. Effects of the foot strike pattern on muscle activity and neuromuscular fatigue in downhill trail running. *Scand J Med Sci Sports* 2017 Aug;27(8):809-819. [doi: [10.1111/sms.12692](https://doi.org/10.1111/sms.12692)] [Medline: [27283465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27283465/)]
94. Saugy J, Place N, Millet GY, Degache F, Schena F, Millet GP. Alterations of neuromuscular function after the world's most challenging mountain ultra-marathon. *PLoS One* 2013 Jun 26;8(6):e65596 [FREE Full text] [doi: [10.1371/journal.pone.0065596](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065596)] [Medline: [23840345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23840345/)]
95. Sommet Mondial du Trail, historique des inscriptions. UTMB®. 2019. URL: <https://utmbmontblanc.com/fr/page/227/227.html> [accessed 2022-01-10]

#### Abbreviations

**HR:** heart rate  
**IL:** interleukin  
**PM:** particulate matter  
**sIL:** soluble interleukin  
**sVEGF:** soluble vascular endothelial growth factor  
**TNF:** tumor necrosis factor

*Edited by T Leung; This paper was externally peer reviewed by Agence nationale de la recherche (ANR, or French National Research). See the Multimedia Appendices for the peer-review reports; Submitted 16.03.22; accepted 28.04.22; published 15.06.22.*

*Please cite as:*

*Mauvieux B, Hingrand C, Drigny J, Hodzic A, Baron P, Hurdiel R, Jouffroy R, Vauthier JC, Pessiglione M, Wiehler A, Degache F, Pavailler S, Heyman E, Plard M, Noirez P, Dubois B, Esculier JF, Nguyen AP, Van Cant J, Roy Baillargeon O, Pairoit de Fontenay B, Delaunay PL, Besnard S*

*Study of the Kinetics of the Determinants of Performance During a Mountain Ultramarathon: Multidisciplinary Protocol of the First Trail Scientifique de Clécy 2021*

*JMIR Res Protoc 2022;11(6):e38027*

*URL: <https://www.researchprotocols.org/2022/6/e38027>*

*doi: [10.2196/38027](https://doi.org/10.2196/38027)*

*PMID:*

©Benoit Mauvieux, Corentin Hingrand, Joffrey Drigny, Amir Hodzic, Pauline Baron, Rémy Hurdiel, Romain Jouffroy, Jean-Charles Vauthier, Mathias Pessiglione, Antonius Wiehler, Francis Degache, Sébastien Pavailler, Elsa Heyman, Mathilde Plard, Philippe Noirez, Blaise Dubois, Jean François Esculier, Anh Phong Nguyen, Joachim Van Cant, Olivier Roy Baillargeon, Benoit Pairoit de Fontenay, Pierre Louis Delaunay, Stéphane Besnard. Originally published in JMIR Research Protocols (<https://www.researchprotocols.org>), 15.06.2022. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work, first published in JMIR Research Protocols, is properly cited. The complete bibliographic information, a link to the original publication on <https://www.researchprotocols.org>, as well as this copyright and license information must be included.

Annexe 8 : Article 4 - Comment on: "Potential long-term health problems associated with ultra-endurance running: a narrative review". Jouffroy R, Antero J, Toussaint JF. Sports Med. 2022. (284).

Sports Medicine (2022) 52:955–956  
<https://doi.org/10.1007/s40279-022-01646-7>

LETTER TO THE EDITOR



## Comment on: "Potential long-term health problems associated with ultra-endurance running: a narrative review"

Romain Jouffroy<sup>1,2,3</sup> · Juliana Antero<sup>3</sup> · Jean-François Toussaint<sup>3,4</sup>

Accepted: 8 January 2022 / Published online: 24 January 2022  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2022

Dear Editor,

We read with great interest the recent narrative review by Scheer et al. [1] emphasizing the mounting evidence that ultra-endurance running (UER) may lead to long-term health problems. We fully agree with the authors' claim that UER has complex pathophysiological implications that have repercussions that may vary in the long term, and to which attention must be addressed. While the authors must be congratulated for this extensive review, we believe that their interpretation needs to be considered with some caution.

Firstly, the definition used for long-term follow up—1 year—is debatable; in fact, several years of follow-up are necessary to evaluate the real long-term association and/or causal relationship between covariates [2, 3]. Longer longitudinal studies following UER participants are needed to establish a more accurate relationship between UER participation and long-term health problem occurrence. Notably, studies investigating runners' risk of death, which ultimately

evaluate their real long-term risks, would be more appropriate [4].

Secondly, as reported by Scheer et al. [1], UER popularity has increased over the last two decades [5]; however, to date, no study has followed or is currently following UER participants since their first involvement in the sport, which would allow more precise conclusions about their long-term health issues. Moreover, the cited studies investigating the long-term health problems in UER participants lack the crucial definition of dose; the definition of "chronic or repeated UER" remains unclear.

Thirdly, we believe that a multi-factorial approach should be used to assess the impact of UER practice, particularly with respect to age and speed of running. On most occasions, the aim of younger participants is to reach the finish-line as quickly as possible, which may explain a higher incidence of overuse injuries in this subgroup. Conversely, older athletes usually run more slowly and experience fewer overuse injuries [6].

Consequently, to assess the consequences of long-term participation in UER, longer follow-up cohort studies are needed to distinguish the impact of UER participation variables among different subgroups.

Masters' athletes have a lower all-cause mortality rate and an increased life expectancy compared with the general population [6]. Therefore, while we agree that the nature of the relationship between good health and regular exercise in masters' athletes participating in UER is not established (is it association and/or causal?), we still believe that moderate regular exercise practice should follow the relationship previously described in French Olympians [2].

Finally, the potential risks reported by Scheer et al. [1] in young UER participants may not be as great as those related to a sedentary lifestyle. Therefore, we believe that careful thinking is required when advancing precautionary arguments against a form of physical activity in light of the proven benefits for younger people of engaging in physical activities [7]. While the authors [1] acknowledged the benefits

This comment refers to the article available online at <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01561-3>, <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01647-6>.

✉ Romain Jouffroy  
romain.jouffroy@aphp.fr  
Juliana Antero  
Juliana.ANTERO@insep.fr  
Jean-François Toussaint  
Jean-francois.TOUSSAINT@aphp.fr

- <sup>1</sup> Intensive Care Unit, University Hospital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt, France
- <sup>2</sup> Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, U1018 INSERM, Université Paris Saclay, Paris, France
- <sup>3</sup> Institut de Recherche bioMédicale et d'Épidémiologie du Sport, EA7329, INSEP, Université de Paris, Paris, France
- <sup>4</sup> Centre d'Investigation en Médecine du Sport, Hôtel-Dieu, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Paris, France

of moderate physical activity, the conclusion regarding young UER participants may sound alarming, and perhaps counterproductive in light of public health efforts to fight the sedentary lifestyle, which is the fourth highest cause of death in the world [8]. We agree with the authors [1] that longer longitudinal studies measuring the real impact of repeated or chronic UER participation are needed to clarify the relationship between dose and response.

### Declarations

**Funding** No sources of funding were used to assist in the preparation of this letter.

**Conflicts of interest** Romain Jouffroy, Juliana Antero and Jean-François Toussaint declare that they have no conflicts of interest relevant to the content of this letter.

**Ethical approval and consent to participate** Not applicable.

**Consent for publication** RJ, JA and JFT have provided consent for publication.

**Availability of supporting data** Not applicable.

**Authors' contributions** RJ, JA and JFT wrote and revised the letter. All authors read and approved the final manuscript.

### References

1. Scheer V, Tiller NB, Doutreleau S, et al. Potential long-term health problems associated with ultra-endurance running: a narrative review. *Sports Med.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01561-3>.
2. Antero-Jacquemin J, Rey G, Marc A, et al. Mortality in female and male French Olympians: a 1948–2013 cohort study. *Am J Sports Med.* 2015;43(6):1505–12. <https://doi.org/10.1177/0363546515574691>.
3. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health.* 1951;41(3):279–81.
4. Antero-Jacquemin J, Pohar M, Rey G, et al. The heart of the matter: years-saved from cardiovascular and cancer deaths in an elite athlete cohort with over a century of follow-up. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(6):531–43.
5. Scheer V. Participation trends of ultra endurance events. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2019;27:3–7.
6. Hoffman MD, Krishnan E. Health and exercise-related medical issues among 1,212 ultramarathon runners: baseline findings from the Ultrarunners Longitudinal TRacking (ULTRA) Study. *PLoS ONE.* 2014;9:e83867.
7. Rees R, Kavanagh J, Harden A, et al. Young people and physical activity: a systematic review matching their views to effective interventions. *Health Educ Res.* 2006;21(6):806–25.
8. Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva: World Health Organization; 2010. 2. Physical Activity For Health. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305049/>. Accessed 3 Nov 2021.



Article

## Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Function 10 Years after the Ultra-Endurance Running Event Eco-Trail de Paris® 2011

Romain Jouffroy<sup>1,2,3,4,\*</sup>, Oussama Benaceur<sup>1</sup>, Jean-François Toussaint<sup>2,4,5</sup> and Juliana Antero<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> Intensive Care Unit, Ambroise Paré Hospital, Assistance Publique—Hôpitaux de Paris, 92100 Boulogne-Billancourt, France; oussama.benaceur@aphp.fr
  - <sup>2</sup> IRMES—Institute for Research in Medicine and Epidemiology of Sport, INSEP—National Institute of Sport, Expertise, and Performance, 75012 Paris, France; jean-francois.toussaint@aphp.fr (J.-F.T.); juliana.antero@insep.fr (J.A.)
  - <sup>3</sup> INSERM U-1018, Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, Paris Saclay University, 94800 Paris, France
  - <sup>4</sup> URP 7329, Université de Paris, 75012 Paris, France
  - <sup>5</sup> Centre d'Investigations en Médecine du Sport, Hôpital Hôtel-Dieu AP-HP, 75004 Paris, France
- \* Correspondence: romain.jouffroy@aphp.fr; Tel.: +33-(0)-149095601

**Abstract:** *Background:* Regular and moderate physical activity is beneficial for physical and mental health, resulting in an increase in life expectancy for both sexes. From a cardiovascular point of view, although the benefits of regular moderate physical exercise have been established, the long-term effects of repeated ultra-endurance running events are still unknown. *Hypothesis:* The aim of our study is to evaluate the 10-year evolution of the parameters of the left ventricular systolic and diastolic functions of amateur subjects regularly practising ultra-endurance running events using resting echocardiography. *Study design:* Cross-sectional study. *Level of evidence:* Level 3—non-randomized controlled cohort/follow-up study. *Methods:* The 66 participants who participated in the 2011 edition of the Eco-Trail de Paris® were contacted by e-mail. Demographic data, sports practice, and the results of an echocardiography scan carried out during the year 2021 evaluating left ventricular systolic and diastolic function variables were collected. Echographic variables from 2011 and 2021 were compared using the paired Student's *t*-test. *Results:* Forty-six (70%) participants responded positively. Twenty (30%) participants could not be reached and were not analysed. Of the 46 respondents, 42 (91%) provided data from a trans-thoracic cardiac ultrasound performed in 2021. Over the past 10 years, the participants reported having completed an average of  $4 \pm 2$  ultra-trails per year. No significant differences were observed between left ventricular diastolic and systolic echocardiographic parameters between the years 2011 and 2021. *Conclusions:* Among amateur participants, long-distance running is not associated with an alteration in the echocardiographic parameters of resting left ventricular systolic and diastolic function after 10 years of practice. *Clinical relevance:* Long-term long-distance running practice is not associated with left ventricular cardiac function alteration. These results suggest a potential adaptation role of the cardiovascular system to regular and moderate long-distance running practice.

**Keywords:** long-distance running; long term; echocardiography; alteration



**Citation:** Jouffroy, R.; Benaceur, O.; Toussaint, J.-F.; Antero, J. Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Function 10 Years after the Ultra-Endurance Running Event Eco-Trail de Paris® 2011. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 8268. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148268>

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 8 June 2022

Accepted: 3 July 2022

Published: 6 July 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### 1. Introduction

Physical activity is a major determinant of health status and physical condition and of cardio-respiratory capacity, muscular condition, and the maintenance of autonomy with advancing age in particular, but also of the quality of life at any age. In the general population, regular and moderate physical activity is beneficial for health and the extension of life expectancy for both sexes [1], with a dose–response relationship between the amount

of physical activity and the associated reduction in all-cause mortality [2,3]. This same relationship has been reported among high-level athletes [4–13]. In this regard, physical activity is involved in the primary, secondary, and tertiary prevention of many chronic diseases—in particular, cardiovascular diseases such as hypertension and coronary heart disease. Thus, regular physical activity is recommended to improve the length and quality of life [1,14–20].

From the cardiovascular point of view, while the benefits of regular moderate exercise are established [21], the effects of prolonged exercise are unknown because of the biochemical, electrocardiographic, and echocardiographic disturbances observed during prolonged exercise such as marathon running [22,23]. These disturbances include geometric changes [22,24,25] and disturbances of segmental kinetics [26].

After an ultra-endurance running event, i.e., a race lasting more than 6 h, we demonstrated the occurrence of transient left ventricular diastolic and systolic dysregulations with complete recovery 9 days after the end of the event [27]. We have also shown in previous studies that Olympian runners had a greater reduction in the risk of death from cardiovascular disease compared to Olympians practising other types of exercise [12]. However, no study has evaluated the clinical long-term cardiac echocardiographic impact of repeated ultra-endurance running events despite recent controversies [28–30]. Regardless, ultra-endurance running's popularity has increased over the last two decades [29]; to date, no study has followed participants since their first involvement in the sport. Most studies investigating long-term health problems lack the crucial definition of dose and a clear definition of “chronic or repeated” participation [29,30].

The objective of our study is to evaluate the 10-year evolution of the parameters of the left ventricular systolic and diastolic functions of amateur subjects regularly practising ultra-endurance running events using resting echocardiography.

## 2. Methods

The 66 amateur participants, all male, who took part in the study assessing cardiac function by repeated echocardiographic examinations during the 2011 edition of the Eco-Trail de Paris® [27] constituted the starting population for our study. Each runner received an e-mail specifying the nature and objective of the study. The 66 participants fulfilled the study's inclusion criteria because of their participation in the 2011 study [27]. No runner with a medical history and in whom significant heart disease or abnormality in the echocardiographic examination was found prior to inclusion was included in the 2011 study [27].

All respondents completed a questionnaire collecting demographic data (age, sex, weight, height) and data on their sports practice over the past 10 years (number and hourly amount of weekly training sessions in km, length of time of practice for ultra-distance races, names and number of ultra-endurance races completed annually over the past 10 years). The questionnaire recorded health problems, particularly cardiovascular and surgical ones, that had occurred in the last 10 years as well as treatments taken in the last 10 years.

Participants who did not respond to the email for any reason (e.g., change of email address) were excluded because of the impossibility of reaching them. After being clearly informed of the study protocol, the participants freely consented to participate and to transmit their demographic data, information about their sports practice, and the results of an echocardiography scan performed during the year 2021 by the cardiologist of their choice.

The assessment of cardiac function was based on the left ventricular systolic and diastolic function variables, i.e., the numeric values provided by individual cardiologists. The variables of interest were (i) left ventricular end-diastolic parameters in two-dimensional mode: interventricular septal thickness, left ventricular posterior wall thickness, left atrial and left ventricular end-diastolic diameters, and aortic diameter, (ii) left ventricular end-systolic parameters in two-dimensional mode: left ventricular end-systolic area with a calculation of left ventricular ejection fraction, (iii) left ventricular Doppler measurements: subaortic velocity–time integral; aortic ejection flow and cardiac output; mitral and septal

E, A, and e' waves and mitral and septal a' waves and S waves, and (iv) left ventricular parietal strain measurements: global and longitudinal strain (4, 3, and 2 cavity slices).

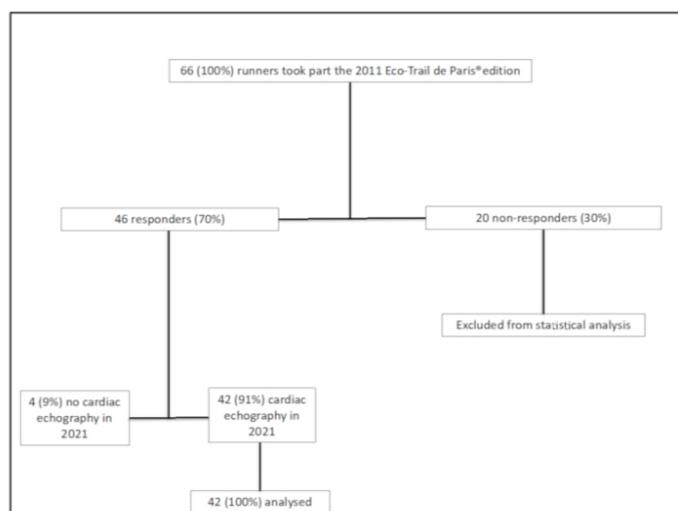
Categorical variables were expressed as absolute values with a percentage, continuous quantitative variables with Gaussian distribution by the means of standard deviation, and continuous quantitative variables with non-normal distribution by the median with interquartile range [1st quartile–3rd quartile]. Multiple imputations based on the Markov chain Monte Carlo method were performed for missing data from cardiac ultrasound scans performed in 2021 using the mice package method.

Comparisons between the variables of interest from the 2011 and 2021 echocardiography scans were performed using the paired Student's t-test to account for the repeated-measure design of the study. All tests were two-tailed with a statistically significant  $p$ -value  $< 0.05$ . All analyses were performed using R 3.4.2 software (<http://www.R-project.org>; The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

The study protocol was approved by an independent ethics committee (Ethical Committee of the French Society of Anaesthesia and Intensive Care on 11 April 2021—IRB number 00010254-2021-049).

### 3. Results

Of the 66 participants who took part in the 2011 edition of the Eco-Trail de Paris<sup>®</sup>, 46 (70%) responded favourably and were included in the analysis. Twenty participants (30%) could not be reached and were not included in the analysis. Of the 46 respondents, 42 (91%) provided data from a trans-thoracic cardiac ultrasound performed during the year 2021. For the remaining four (9%) who did not perform an echocardiogram in 2021, the data were imputed (Figure 1).



**Figure 1.** Study flow chart of the 66 participants involved in the 2011 Eco-trail de Paris<sup>®</sup> edition that were contacted by e-mail.

The demographic characteristics of participants in 2011 and 2021 are summarised in Table 1.

**Table 1.** Characteristics of the 46 amateur participants. Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) and range (min–max value).

Variable	Year 2011		Year 2021	
	Mean $\pm$ SD	Range (Min–Max Value)	Mean $\pm$ SD	Range (Min–Max Value)
Age (years)	43 $\pm$ 7	25–61	53 $\pm$ 7	42–71
Height (cm)	176 $\pm$ 7	167–188	177 $\pm$ 6	165–188
Weight (kg)	74 $\pm$ 8	61–82	69 $\pm$ 6	60–80
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.4 $\pm$ 1.1	18.9–25.2	22.1 $\pm$ 1.6	18.9–25.2
Training (hours/week)	5 $\pm$ 4	1–16	6 $\pm$ 3	2–14
Training (km/week)	45 $\pm$ 18	20–80	48 $\pm$ 19	15–80

Over the past 10 years, participants reported having completed an average of  $4 \pm 2$  ultra-trails per year (min = 1 and max = 10). Annex reports indicate the competitions in which the participants participated in between 2011 and 2021.

The health problems reported were one case of arterial hypertension without the need for treatment (2%), one case of periostitis (2%), one case of tendonitis (2%), two cases of low back pain (4%), and one case of a meniscal tear that required surgery (2%). No runner reported cardiac rhythm disturbance.

The treatments reported were non-steroidal anti-inflammatory drugs for four participants (9%).

Four participants (9%) declared that their health problems had impacted their sports activity, and three (7%) declared that these problems were related to ultra-trail running. One runner (2%) stopped running ultra-trails in 2012 but continues to run as a leisure activity and was not included in the analysis.

No significant differences were observed between the echocardiographic parameters assessing end-diastolic and end-systolic geometric measurements or left ventricular diastolic and systolic function between the years 2011 and 2021 (Table 2).

**Table 2.** Echocardiographic and Doppler measurements in 2011 and 2021. Data are expressed in mean  $\pm$  standard deviation.

Variable	Year 2011	Year 2021	<i>p</i> -Value
Heart rate (beats/min)	63 $\pm$ 10	66 $\pm$ 15	0.282
<i>End-diastolic measurements:</i>			
Interventricular septum (mm)	9.6 $\pm$ 1.4	10.2 $\pm$ 1.8	0.670
Posterior wall (mm)	8.4 $\pm$ 1.4	9.3 $\pm$ 1.9	0.512
Left ventricular diameter (mm)	51.5 $\pm$ 5.4	52.0 $\pm$ 6.6	0.435
Aortic diameter (mm)	31.8 $\pm$ 4.4	33.4 $\pm$ 5.6	0.660
<i>End-systolic measurements:</i>			
Left ventricular diameter (mm)	35.0 $\pm$ 5.4	34.5 $\pm$ 6.2	0.368
Left atrial diameter (mm)	35.6 $\pm$ 4.5	37.0 $\pm$ 9.6	0.386
Left ventricular ejection fraction (%)	65.3 $\pm$ 10.6	67.5 $\pm$ 6.7	0.777

Table 2. Cont.

Variable	Year 2011	Year 2021	p-Value
<i>Doppler measurements:</i>			
Aortic ejection flow (m/s)	1.3 ± 0.4	1.1 ± 0.2	0.093
Aortic velocity–time integral (cm)	20.8 ± 3.1	21.6 ± 4.5	0.302
Mitral E wave (m/s)	0.84 ± 0.15	0.89 ± 0.25	0.337
Mitral A wave (m/s)	0.56 ± 0.15	0.67 ± 0.18	0.666
Mitral E/A ratio	1.59 ± 0.55	1.40 ± 0.50	0.952
Mitral E wave deceleration time (ms)	188 ± 33	203 ± 47	0.076
Average mitral TDI e' wave (m/s)	0.16 ± 0.03	0.13 ± 0.04	0.454
Average mitral TDI a' wave (m/s)	0.10 ± 0.03	0.09 ± 0.03	0.823
Average mitral TDI S wave (m/s)	0.11 ± 0.26	0.11 ± 0.29	0.896
Mitral E/e' ratio	5.6 ± 1.6	6.5 ± 3.5	0.224
Tricuspid TDI e' wave (m/s)	0.12 ± 0.02	0.12 ± 0.03	0.549
Tricuspid TDI a' wave (m/s)	0.11 ± 0.03	0.11 ± 0.03	0.110
Tricuspid TDI S wave (m/s)	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.03	0.163
<i>Two-dimensional strain measurements:</i>			
Global peak systolic strain (%)	−22.0 ± 2.9	−21.0 ± 2.9	0.192
A3C peak systolic strain (%)	−21.8 ± 3.3	−20.5 ± 3.9	0.979
A4C peak systolic strain (%)	−23.3 ± 2.5	−22.3 ± 2.8	0.075
A2C peak systolic strain (%)	−20.9 ± 2.8	−20.3 ± 2.0	0.307

#### 4. Discussion

In this study, we reported the absence of alterations in the parameters of left ventricular systolic and diastolic cardiac functions evaluated by resting transthoracic echocardiography in amateur long-distance participants after 10 years of practice.

Although the beneficial effects of regular and moderate physical activity on health [21] are now well-known following studies carried out in the cardiovascular field in particular [28], the impact of long-term physical activity remains controversial [31]. The geometric changes in the heart observed by echocardiography immediately after a marathon [22,24,25] were not retrieved from the at-rest echocardiography results of amateurs who have been practising ultra-endurance running for the 10 years of our study. This suggests a determining role for the cardiovascular adaptation of the organism to the intensity of the exercise, including training, contrary to a previous narrative review report [26], despite its methodological flaws [30]. On the other hand, previous studies reported a negative relationship between cardiovascular health status and a sedentary lifestyle [29,31–34], which has been emphasized more recently after the COVID-19 lockdown [35].

In addition, during an ultra-endurance running event, transient left ventricular dysregulation, first diastolic and then systolic, was observed with resolution and integrum on the 9th day post-exercise [27], suggesting that these transient modifications are more a result of transient fatigue than a definitive alteration in cardiac function. Although studies had suggested the possible occurrence of exercise-related myocardial infarction by measuring CPK [36,37], they were subsequently refuted by the results of muscle biopsies reporting the exclusively muscular origin of the observed increase in CPK levels [23,38,39].

Regular moderate physical activity has been reported to prevent and treat age-related degeneration [40,41]. From a physiological point of view, exercise reduces sarcopenia by decreasing inflammation [42]. In addition, it increases anabolism [43], protein synthesis [44], mitochondrial remodelling [45,46], and the appearance of fibro-adipogenic progenitors

in response to exercise-induced muscle damage, allowing regenerative inflammation to improve muscle endurance [47].

Our results are consistent with the data in the literature reporting the absence of deleterious cardiovascular effects of moderate-intensity endurance exercise [48]. Contrary to what has been reported in studies concerning higher-intensity events [49–52], we did not observe any modifications in the cardiac morphological characteristics. In addition, we found the absence of alterations in the left ventricular systolic and diastolic functional parameters reported by other authors in the field of physical endurance exercise [49,53–58]. Our results corroborate the data showing a lack of a deleterious effect on cardiac remodelling and the occurrence of early cardiac failure; rather, it is a transient failure (24–48 h) with complete recovery, “cardiac fatigue” [27,51,59]. Although the beneficial dose–response relationship reported for moderate physical exercise is debated for prolonged intense physical exercise [48,60,61], our data are in favour of an adaptation mechanism to the latter, which may partly explain the increased longevity observed in the general population, high-level sportsmen, and women regularly practising endurance physical activity at moderate levels of intensity [12,13,28,62–64]. The absence of deterioration in the echocardiographic parameters observed in our study population is partly explained by the normality of the initial cardiac function of the subjects included.

However, this study has limitations. Our sample size is modest, and for 30% of the participants, we could not obtain information about their health status and were not able to clearly specify whether the absence of these respondents was random or not and therefore if it could have affected our results. The absence of deleterious echocardiographic effects does not mean that the regular ultra-trail practice is beneficial since we reported the absence of deterioration and not improvement in the echocardiographic parameters of left ventricular cardiac function—even if we could suppose an expected low level of deterioration since the participants had aged 10 years. In this study, we did not use the same echocardiograph that was used 10 years earlier. Moreover, we did not explore the echocardiographic parameters of right ventricular cardiac function. Our statistical approach is descriptive and not causal, so our results do not allow us to conclude that ultra-trail running is part of the inverse relationship described between the intensity of physical activity and the incidence of atheromatous cardiovascular disease [65–68]. On the other hand, our data correspond with the absence of an increase in risk in relation to sustained intense physical exercise, contrary to what has been reported by indirect indices not considering confounding factors [69]. Moreover, our study population is made up of subjects without previous cardiovascular pathologies, thus limiting the evaluation of the effect of regular ultra-trail practice on the health of patients with cardiovascular diseases, as reported in coronary and hypertensive patients [70]. Moreover, the echocardiographic examinations were carried out at rest, preventing any extrapolation of the evolution of the per-effort parameters. We evaluated the number, not the intensity, of ultra-trail races and training. Finally, our methodology does not allow for the consideration of other factors influencing cardiac function [71], especially data regarding heart valve function. Despite the fact that no other changes occurred, we cannot exclude the possibility that if participants had “upped their game” and substantially boosted the volume/intensity of their races and training, cardiac remodelling may have occurred [53,72].

However, to the best of our knowledge, this is the first study assessing the long-term cardiac effects among regular amateur long-distance running practice participants.

## 5. Conclusions

In amateur long-distance running participants, no alterations in the parameters of the left ventricular systolic and diastolic cardiac functions evaluated by resting transthoracic echocardiography were observed after 10 years of practice. Our results suggest a potential adaptation role of the cardiovascular system to regular and moderate long-distance running practice. Further studies are needed to confirm this preliminary data during exercise but also to specify the possible beneficial effect of regular long-distance running.

in response to exercise-induced muscle damage, allowing regenerative inflammation to improve muscle endurance [47].

Our results are consistent with the data in the literature reporting the absence of deleterious cardiovascular effects of moderate-intensity endurance exercise [48]. Contrary to what has been reported in studies concerning higher-intensity events [49–52], we did not observe any modifications in the cardiac morphological characteristics. In addition, we found the absence of alterations in the left ventricular systolic and diastolic functional parameters reported by other authors in the field of physical endurance exercise [49,53–58]. Our results corroborate the data showing a lack of a deleterious effect on cardiac remodelling and the occurrence of early cardiac failure; rather, it is a transient failure (24–48 h) with complete recovery, “cardiac fatigue” [27,51,59]. Although the beneficial dose–response relationship reported for moderate physical exercise is debated for prolonged intense physical exercise [48,60,61], our data are in favour of an adaptation mechanism to the latter, which may partly explain the increased longevity observed in the general population, high-level sportsmen, and women regularly practising endurance physical activity at moderate levels of intensity [12,13,28,62–64]. The absence of deterioration in the echocardiographic parameters observed in our study population is partly explained by the normality of the initial cardiac function of the subjects included.

However, this study has limitations. Our sample size is modest, and for 30% of the participants, we could not obtain information about their health status and were not able to clearly specify whether the absence of these respondents was random or not and therefore if it could have affected our results. The absence of deleterious echocardiographic effects does not mean that the regular ultra-trail practice is beneficial since we reported the absence of deterioration and not improvement in the echocardiographic parameters of left ventricular cardiac function—even if we could suppose an expected low level of deterioration since the participants had aged 10 years. In this study, we did not use the same echocardiograph that was used 10 years earlier. Moreover, we did not explore the echocardiographic parameters of right ventricular cardiac function. Our statistical approach is descriptive and not causal, so our results do not allow us to conclude that ultra-trail running is part of the inverse relationship described between the intensity of physical activity and the incidence of atheromatous cardiovascular disease [65–68]. On the other hand, our data correspond with the absence of an increase in risk in relation to sustained intense physical exercise, contrary to what has been reported by indirect indices not considering confounding factors [69]. Moreover, our study population is made up of subjects without previous cardiovascular pathologies, thus limiting the evaluation of the effect of regular ultra-trail practice on the health of patients with cardiovascular diseases, as reported in coronary and hypertensive patients [70]. Moreover, the echocardiographic examinations were carried out at rest, preventing any extrapolation of the evolution of the per-effort parameters. We evaluated the number, not the intensity, of ultra-trail races and training. Finally, our methodology does not allow for the consideration of other factors influencing cardiac function [71], especially data regarding heart valve function. Despite the fact that no other changes occurred, we cannot exclude the possibility that if participants had “upped their game” and substantially boosted the volume/intensity of their races and training, cardiac remodelling may have occurred [53,72].

However, to the best of our knowledge, this is the first study assessing the long-term cardiac effects among regular amateur long-distance running practice participants.

## 5. Conclusions

In amateur long-distance running participants, no alterations in the parameters of the left ventricular systolic and diastolic cardiac functions evaluated by resting transthoracic echocardiography were observed after 10 years of practice. Our results suggest a potential adaptation role of the cardiovascular system to regular and moderate long-distance running practice. Further studies are needed to confirm this preliminary data during exercise but also to specify the possible beneficial effect of regular long-distance running.

**Author Contributions:** Study concept and design: R.J. and J.A.; acquisition of data: R.J. and O.B.; analysis and interpretation of data: R.J. and J.-F.T.; drafting of the manuscript: R.J., J.A., O.B. and J.-F.T.; critical revision of the manuscript for important intellectual content: R.J., O.B., J.A. and J.-F.T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** Ethical Committee of the French Society of Anaesthesia and Intensive Care on 11 April 2021—IRB number 00010254-2021-049.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** Data are available on reasonable request.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Nocon, M.; Hiemann, T.; Muller-Riemenschneider, F.; Thalau, F.; Roll, S.; Willich, S.N. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* **2008**, *15*, 239–246. [[CrossRef](#)]
- Wang, W.; Schulze, C.J.; Suarez-Pinzon, W.L.; Dyck, J.R.; Sawicki, G.; Schulz, R. Intracellular action of matrix metalloproteinase-2 accounts for acute myocardial ischemia and reperfusion injury. *Circulation* **2002**, *106*, 1543–1549. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lee, I.M.; Skerrett, P.J. Physical activity and all-cause mortality: What is the dose-response relation? *Med. Sci. Sports Exerc.* **2001**, *33* (Suppl. 6), S459–S471, discussion S93–S94. [[CrossRef](#)]
- Teramoto, M.; Bungum, T.J. Mortality and longevity of elite athletes. *J. Sci. Med. Sport* **2010**, *13*, 410–416. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gajewski, A.K.; Poznanska, A. Mortality of top athletes, actors and clergy in Poland: 1924–2000 follow-up study of the long term effect of physical activity. *Eur. J. Epidemiol.* **2008**, *23*, 335–340. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Abel, E.L.; Kruger, M.L. Longevity of major league baseball players. *Res. Sports Med.* **2005**, *13*, 1–5. [[CrossRef](#)]
- Menotti, A.; Amici, E.; Gambelli, G.C.; Milazzotto, F.; Bellotti, P.; Capocaccia, R.; Giuli, B. Life expectancy in Italian track and field athletes. *Eur. J. Epidemiol.* **1990**, *6*, 257–260. [[CrossRef](#)]
- Parssinen, M.; Seppala, T. Steroid use and long-term health risks in former athletes. *Sports Med.* **2002**, *32*, 83–94. [[CrossRef](#)]
- Sarna, S.; Sahi, T.; Koskenvuo, M.; Kaprio, J. Increased life expectancy of world class male athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* **1993**, *25*, 237–244. [[CrossRef](#)]
- Sanchis-Gomar, F.; Olaso-Gonzalez, G.; Corella, D.; Gomez-Cabrera, M.C.; Vina, J. Increased average longevity among the “Tour de France” cyclists. *Int. J. Sports Med.* **2011**, *32*, 644–647. [[CrossRef](#)]
- Fogelholm, M.; Kaprio, J.; Sarna, S. Healthy lifestyles of former Finnish world class athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* **1994**, *26*, 224–229. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Antero-Jacquemin, J.; Desgorces, F.D.; Dor, F.; Sedeaud, A.; Haïda, A.; LeVan, P.; Toussaint, J.-F. Row for your life: A century of mortality follow-up of French olympic rowers. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e113362. [[CrossRef](#)]
- Antero-Jacquemin, J.; Rey, G.; Marc, A.; Dor, F.; Haïda, A.; Marck, A.; Berthelot, G.; Calmat, A.; Latouche, A.; Toussaint, J.F. Mortality in female and male French Olympians: A 1948–2013 cohort study. *Am. J. Sports Med.* **2015**, *43*, 1505–1512. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wen, C.P.; Wai, J.P.M.; Tsai, M.K.; Yang, Y.C.; Cheng, T.Y.D.; Lee, M.-C.; Chan, H.T.; Tsao, C.K.; Tsai, S.P.; Wu, X. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: A prospective cohort study. *Lancet* **2011**, *378*, 1244–1253. [[CrossRef](#)]
- Warburton, D.E.; Nicol, C.W.; Bredin, S.S. Health benefits of physical activity: The evidence. *CMAJ* **2006**, *174*, 801–809. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mora, S.; Cook, N.; Buring, J.E.; Ridker, P.M.; Lee, I.M. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: Potential mediating mechanisms. *Circulation* **2007**, *116*, 2110–2118. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Walsh, R. Lifestyle and mental health. *Am. Psychol.* **2011**, *66*, 579–592. [[CrossRef](#)]
- Dishman, R.K.; Hales, D.P.; Pfeiffer, K.A.; Felton, G.A.; Saunders, R.; Ward, D.S.; Dowda, M.; Pate, R.R. Physical self-concept and self-esteem mediate cross-sectional relations of physical activity and sport participation with depression symptoms among adolescent girls. *Health Psychol.* **2006**, *25*, 396–407. [[CrossRef](#)]
- Elliott, M. Commentary on Viewpoint: Exercise and cardiovascular risk reduction: Time to update the rationale for exercise? Enhanced vascular function: A rationale for exercise and marker of cardiovascular health. *J. Appl. Physiol.* **2008**, *105*, 776. [[CrossRef](#)]
- Comassi, M.; Vitolo, E.; Pratali, L.; Del Turco, S.; Dellanoce, C.; Rossi, C.; Santini, E.; Solini, A. Acute effects of different degrees of ultra-endurance exercise on systemic inflammatory responses. *Intern. Med. J.* **2015**, *45*, 74–79. [[CrossRef](#)]
- Sandvik, L.; Erikssen, J.; Thaulow, E.; Erikssen, G.; Mundal, R.; Rodahl, K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N. Engl. J. Med.* **1993**, *328*, 533–537. [[CrossRef](#)]

22. Neilan, T.G.; Yoerger, D.M.; Douglas, P.S.; Marshall, J.E.; Halpern, E.F.; Lawlor, D.; Picard, M.H.; Wood, M.J. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *Eur. Heart J.* **2006**, *27*, 1079–1084. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Siegel, A.J.; Silverman, L.M.; Evans, W.J. Elevated skeletal muscle creatine kinase MB isoenzyme levels in marathon runners. *JAMA* **1983**, *250*, 2835–2837. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Venckunas, T.; Raugaliene, R.; Jankauskiene, E. Structure and function of distance runners' heart. *Medicina* **2005**, *41*, 685–692. [[PubMed](#)]
25. Ghorayeb, N.; Batlouni, M.; Pinto, I.M.; Dioguardi, G.S. [Left ventricular hypertrophy of athletes: Adaptative physiologic response of the heart]. *Arq. Bras Cardiol.* **2005**, *85*, 191–197. [[CrossRef](#)]
26. Tulloh, L.; Robinson, D.; Patel, A.; Ware, A.; Prendergast, C.; Sullivan, D.; Pressley, L. Raised troponin T and echocardiographic abnormalities after prolonged strenuous exercise—the Australian Ironman Triathlon. *Br. J. Sports Med.* **2006**, *40*, 605–609. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Jouffroy, R.; Caille, V.; Perrot, S.; Vieillard-Baron, A.; Dubourg, O.; Mansencal, N. Changes of Cardiac Function During Ultradistance Trail Running. *Am. J. Cardiol.* **2015**, *116*, 1284–1289. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Antero, J.; Sauliere, G.; Marck, A.; Toussaint, J.F. A Medal in the Olympics Runs in the Family: A Cohort Study of Performance Heritability in the Games History. *Front. Physiol.* **2018**, *9*, 1313. [[CrossRef](#)]
29. Scheer, V.; Tiller, N.B.; Doutreleau, S.; Khodae, M.; Knechtle, B.; Pasternak, A.; Rojas-Valverde, D. Potential Long-Term Health Problems Associated with Ultra-Endurance Running: A Narrative Review. *Sports Med.* **2021**, *52*, 725–740. [[CrossRef](#)]
30. Jouffroy, R.A.J.; Toussaint, J.F. Comment on: "Potential Long-Term Health Problems Associated with Ultra-Endurance Running: A Narrative Review". *Sports Med.* **2022**, *52*, 955–956. [[CrossRef](#)]
31. McGavock, J.M.; Anderson, T.J.; Lewanczuk, R.Z. Sedentary lifestyle and antecedents of cardiovascular disease in young adults. *Am. J. Hypertens.* **2006**, *19*, 701–707. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Melo, E.A.S.; Ferreira, L.E.S.; Cavalcanti, R.J.F.; Botelho Filho, C.A.L.; Lopes, M.R.; Barbosa, R.H.A. Nuances between sedentary behavior and physical inactivity: Cardiometabolic effects and cardiovascular risk. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **2021**, *67*, 335–343. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Furukawa, Y.; Toji, C.; Fukui, M.; Kazumi, T.; Date, C. The impact of sedentary lifestyle on risk factors for cardiovascular disease among Japanese young women. *Nihon Koshu Eisei Zasshi.* **2009**, *56*, 839–848. [[PubMed](#)]
34. Franklin, B.A.; Rusia, A.; Haskin-Popp, C.; Tawney, A. Chronic Stress, Exercise and Cardiovascular Disease: Placing the Benefits and Risks of Physical Activity into Perspective. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9922. [[CrossRef](#)]
35. Di Fusco, S.A.; Spinelli, A.; Castello, L.; Mocini, E.; Gulizia, M.M.; Oliva, F.; Gabrielli, D.; Imperoli, G.; Colivicchi, F. Impact of Working from Home on Cardiovascular Health: An Emerging Issue with the COVID-19 Pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 11882. [[CrossRef](#)]
36. Siegel, A.J.; Silverman, L.M.; Lopez, R.E. Creatine kinase elevations in marathon runners: Relationship to training and competition. *Yale J. Biol. Med.* **1980**, *53*, 275–279.
37. Schnohr, P.; Grande, P.; Christiansen, C. Enzyme activities in serum after extensive exercise, with special reference to creatine kinase MB. *Acta Med. Scand.* **1980**, *208*, 229–231. [[CrossRef](#)]
38. Apple, F.S.; Rogers, M.A.; Sherman, W.M.; Costill, D.L.; Hagerman, F.C.; Ivy, J.L. Profile of creatine kinase isoenzymes in skeletal muscles of marathon runners. *Clin. Chem.* **1984**, *30*, 413–416. [[CrossRef](#)]
39. Eijssvogels, T.M.; Fernandez, A.B.; Thompson, P.D. Are There Deleterious Cardiac Effects of Acute and Chronic Endurance Exercise? *Physiol. Rev.* **2016**, *96*, 99–125. [[CrossRef](#)]
40. Brandt, C.; Pedersen, B.K. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J. Biomed. Biotechnol.* **2010**, *2010*, 520258. [[CrossRef](#)]
41. Carapeto, P.V.; Aguayo-Mazzucato, C. Effects of exercise on cellular and tissue aging. *Aging* **2021**, *13*, 14522–14543. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Morawin, B.; Tylutka, A.; Chmielowiec, J.; Zembron-Lacny, A. Circulating Mediators of Apoptosis and Inflammation in Aging; Physical Exercise Intervention. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 3165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Crane, J.; MacNeil, L.G.; Lally, J.S.; Ford, R.J.; Bujak, A.L.; Brar, I.K.; Kemp, B.; Raha, S.; Steinberg, G.; Tarnopolsky, M.A. Exercise-stimulated interleukin-15 is controlled by AMPK and regulates skin metabolism and aging. *Aging Cell* **2015**, *14*, 625–634. [[CrossRef](#)]
44. Aguirre, L.E.; Villareal, D.T. Physical Exercise as Therapy for Frailty. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* **2015**, *83*, 83–92. [[PubMed](#)]
45. Gill, J.F.; Santos, G.; Schnyder, S.; Handschin, C. PGC-1alpha affects aging-related changes in muscle and motor function by modulating specific exercise-mediated changes in old mice. *Aging Cell* **2018**, *17*, e12697. [[CrossRef](#)]
46. Li, M.; Ning, B.; Wang, T. The mechanism and prevention of mitochondrial injury after exercise. *J. Physiol. Biochem.* **2021**, *77*, 215–225. [[CrossRef](#)]
47. Saito, Y.; Chikenji, T.S.; Matsumura, T.; Nakano, M.; Fujimiya, M. Exercise enhances skeletal muscle regeneration by promoting senescence in fibro-adipogenic progenitors. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 889. [[CrossRef](#)]
48. Sanchis-Gomar, F.; Lucia, A.; Levine, B.D. Relationship between strenuous exercise and cardiac "morbimortality": Benefits outweigh the potential risks. *Trends Cardiovasc. Med.* **2016**, *26*, 241–244. [[CrossRef](#)]
49. Fagard, R.; Van den Broeke, C.; Amery, A. Left ventricular dynamics during exercise in elite marathon runners. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1989**, *14*, 112–118. [[CrossRef](#)]

22. Neilan, T.G.; Yoerger, D.M.; Douglas, P.S.; Marshall, J.E.; Halpern, E.F.; Lawlor, D.; Picard, M.H.; Wood, M.J. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *Eur. Heart J.* **2006**, *27*, 1079–1084. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Siegel, A.J.; Silverman, L.M.; Evans, W.J. Elevated skeletal muscle creatine kinase MB isoenzyme levels in marathon runners. *JAMA* **1983**, *250*, 2835–2837. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Venckunas, T.; Raugaliene, R.; Jankauskiene, E. Structure and function of distance runners' heart. *Medicina* **2005**, *41*, 685–692. [[PubMed](#)]
25. Ghorayeb, N.; Batlouni, M.; Pinto, I.M.; Dioguardi, G.S. [Left ventricular hypertrophy of athletes: Adaptative physiologic response of the heart]. *Arq. Bras Cardiol.* **2005**, *85*, 191–197. [[CrossRef](#)]
26. Tulloh, L.; Robinson, D.; Patel, A.; Ware, A.; Prendergast, C.; Sullivan, D.; Pressley, L. Raised troponin T and echocardiographic abnormalities after prolonged strenuous exercise—the Australian Ironman Triathlon. *Br. J. Sports Med.* **2006**, *40*, 605–609. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Jouffroy, R.; Caille, V.; Perrot, S.; Vieillard-Baron, A.; Dubourg, O.; Mansencal, N. Changes of Cardiac Function During Ultradistance Trail Running. *Am. J. Cardiol.* **2015**, *116*, 1284–1289. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Antero, J.; Sauliere, G.; Marck, A.; Toussaint, J.F. A Medal in the Olympics Runs in the Family: A Cohort Study of Performance Heritability in the Games History. *Front. Physiol.* **2018**, *9*, 1313. [[CrossRef](#)]
29. Scheer, V.; Tiller, N.B.; Doutreleau, S.; Khodae, M.; Knechtle, B.; Pasternak, A.; Rojas-Valverde, D. Potential Long-Term Health Problems Associated with Ultra-Endurance Running: A Narrative Review. *Sports Med.* **2021**, *52*, 725–740. [[CrossRef](#)]
30. Jouffroy, R.A.J.; Toussaint, J.F. Comment on: “Potential Long-Term Health Problems Associated with Ultra-Endurance Running: A Narrative Review”. *Sports Med.* **2022**, *52*, 955–956. [[CrossRef](#)]
31. McGavock, J.M.; Anderson, T.J.; Lewanczuk, R.Z. Sedentary lifestyle and antecedents of cardiovascular disease in young adults. *Am. J. Hypertens.* **2006**, *19*, 701–707. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Melo, E.A.S.; Ferreira, L.E.S.; Cavalcanti, R.J.F.; Botelho Filho, C.A.L.; Lopes, M.R.; Barbosa, R.H.A. Nuances between sedentary behavior and physical inactivity: Cardiometabolic effects and cardiovascular risk. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **2021**, *67*, 335–343. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Furukawa, Y.; Toji, C.; Fukui, M.; Kazumi, T.; Date, C. The impact of sedentary lifestyle on risk factors for cardiovascular disease among Japanese young women. *Nihon Koshu Eisei Zasshi.* **2009**, *56*, 839–848. [[PubMed](#)]
34. Franklin, B.A.; Rusia, A.; Haskin-Popp, C.; Tawney, A. Chronic Stress, Exercise and Cardiovascular Disease: Placing the Benefits and Risks of Physical Activity into Perspective. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9922. [[CrossRef](#)]
35. Di Fusco, S.A.; Spinelli, A.; Castello, L.; Mocini, E.; Gulizia, M.M.; Oliva, F.; Gabrielli, D.; Imperoli, G.; Colivicchi, F. Impact of Working from Home on Cardiovascular Health: An Emerging Issue with the COVID-19 Pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 11882. [[CrossRef](#)]
36. Siegel, A.J.; Silverman, L.M.; Lopez, R.E. Creatine kinase elevations in marathon runners: Relationship to training and competition. *Yale J. Biol. Med.* **1980**, *53*, 275–279.
37. Schnohr, P.; Grande, P.; Christiansen, C. Enzyme activities in serum after extensive exercise, with special reference to creatine kinase MB. *Acta Med. Scand.* **1980**, *208*, 229–231. [[CrossRef](#)]
38. Apple, F.S.; Rogers, M.A.; Sherman, W.M.; Costill, D.L.; Hagerman, F.C.; Ivy, J.L. Profile of creatine kinase isoenzymes in skeletal muscles of marathon runners. *Clin. Chem.* **1984**, *30*, 413–416. [[CrossRef](#)]
39. Eijssvogels, T.M.; Fernandez, A.B.; Thompson, P.D. Are There Deleterious Cardiac Effects of Acute and Chronic Endurance Exercise? *Physiol. Rev.* **2016**, *96*, 99–125. [[CrossRef](#)]
40. Brandt, C.; Pedersen, B.K. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J. Biomed. Biotechnol.* **2010**, *2010*, 520258. [[CrossRef](#)]
41. Carapeto, P.V.; Aguayo-Mazzucato, C. Effects of exercise on cellular and tissue aging. *Aging* **2021**, *13*, 14522–14543. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Morawin, B.; Tylutka, A.; Chmielowiec, J.; Zembron-Lacny, A. Circulating Mediators of Apoptosis and Inflammation in Aging: Physical Exercise Intervention. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 3165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Crane, J.; MacNeil, L.G.; Lally, J.S.; Ford, R.J.; Bujak, A.L.; Brar, I.K.; Kemp, B.; Raha, S.; Steinberg, G.; Tarnopolsky, M.A. Exercise-stimulated interleukin-15 is controlled by AMPK and regulates skin metabolism and aging. *Aging Cell* **2015**, *14*, 625–634. [[CrossRef](#)]
44. Aguirre, L.E.; Villareal, D.T. Physical Exercise as Therapy for Frailty. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* **2015**, *83*, 83–92. [[PubMed](#)]
45. Gill, J.F.; Santos, G.; Schnyder, S.; Handschin, C. PGC-1 $\alpha$  affects aging-related changes in muscle and motor function by modulating specific exercise-mediated changes in old mice. *Aging Cell* **2018**, *17*, e12697. [[CrossRef](#)]
46. Li, M.; Ning, B.; Wang, T. The mechanism and prevention of mitochondrial injury after exercise. *J. Physiol. Biochem.* **2021**, *77*, 215–225. [[CrossRef](#)]
47. Saito, Y.; Chikenji, T.S.; Matsumura, T.; Nakano, M.; Fujimiya, M. Exercise enhances skeletal muscle regeneration by promoting senescence in fibro-adipogenic progenitors. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 889. [[CrossRef](#)]
48. Sanchis-Gomar, F.; Lucia, A.; Levine, B.D. Relationship between strenuous exercise and cardiac “morbimortality”: Benefits outweigh the potential risks. *Trends Cardiovasc. Med.* **2016**, *26*, 241–244. [[CrossRef](#)]
49. Fagard, R.; Van den Broeke, C.; Amery, A. Left ventricular dynamics during exercise in elite marathon runners. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1989**, *14*, 112–118. [[CrossRef](#)]