

ECOLE NATIONALE DE SKI ET D'ALPINISME
Site de l'ÉCOLE NATIONALE DES SPORTS DE MONTAGNE
Pôle de la Recherche Biomédicale

Projet de recherche INSEP n° : 10-R021

Effets d'un entraînement en altitude de type "Live high - Train low" sur la performance athlétique et mécanismes de contrôle : une étude en double insu contre groupe placebo

Rapport scientifique terminal

Adressé à

Ministère des Sports
Institut National du Sport, de l'Expertise et de la Performance
(INSEP)

Responsable du projet : Paul Robach

Septembre 2011

TITRE:

Effets d'un entraînement en altitude de type "Live high - Train low" sur la performance athlétique et mécanismes de contrôle : une étude en double insu contre groupe placebo

AUTEURS:

Paul Robach¹, Christoph Siebenmann², Robert A. Jacobs^{2, 3}, Peter Rasmussen², Laurent Schmitt¹, Nikolai Nordsborg⁴, Victor Diaz^{2, 3}, Andreas Christ⁵, Niels Vidiendal Olsen⁶, Aurélien Pichon⁷, Marco Maggiorini⁵, Carsten Lundby²

AFFILIATIONS:

¹*Ecole Nationale des Sports de Montagne, sites de l'Ecole Nationale de Ski et d'Alpinisme, Chamonix, et du Centre National de Ski Nordique et de Moyenne Montagne, Prémanon, France;* ²*Center for Integrative Human Physiology, Institute of Physiology, University of Zurich, Zurich, Switzerland;* ³*Institute of Veterinary Physiology, University of Zurich, Zurich, Switzerland;* ⁴*Department of Exercise and Sport Sciences, University of Copenhagen, Denmark;* ⁵*Intensive Care Unit, Department of Internal Medicine, University Hospital, Zurich, Switzerland;* ⁶*Department of Neuroanaesthesia, The Neuroscience Centre, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark;* *Laboratoire 'Réponses cellulaires et fonctionnelles à l'hypoxie' Université Paris 13, Bobigny, France.*

RESPONSABLE DU PROJET :

Paul Robach, PhD

Ecole Nationale de Ski et d'Alpinisme, site de l'Ecole Nationale des Sports de Montagne

Pôle de la Recherche Biomédicale

35, route du Bouchet, 74401 Chamonix - France

Tel: +33 (0)4 50 55 30 28 ; Fax: +33 (0)4 50 53 47 44

Email: paul.robach@ensm.sports.gouv.fr

PUBLICATIONS RELATIVES À CETTE ÉTUDE (à la date du 13 septembre 2011) :

Jacobs RA, Rasmussen P, Siebenmann C, Diaz V, Pesta D, Gnaiger E, Nordsborg N, Robach P, Lundby C (2011). Determinants of time trial performance and maximal incremental exercise in highly trained endurance athletes. *J Appl Physiol* (accepté le 1er septembre 2011)

PROJETS DE PUBLICATIONS RELATIVES À CETTE ÉTUDE (à la date du 13 septembre 2011) :

Siebenmann C, Robach P, Jacobs RA, Rasmussen P, Nordsborg N, Diaz V, Christ A, Olsen NV, Maggiorini M & Lundby C. (2011). "Live high – train low" using normobaric hypoxia does not increase exercise performance: a double-blinded, placebo-controlled study. *J Appl Physiol* (en revision mineure).

Robach P, Siebenmann C, Jacobs RA, Rasmussen P, Nordsborg N, Pesta D, Gnaiger E, Diaz V, Christ A, Fiedler J, Crivelli N, Secher NH, Pichon A, Maggiorini M, and Lundby C (2011). The effect of "live high – train low" on VO₂max and potential underlying mechanisms – a double blinded placebo controlled study. *J Appl Physiol* (soumis).

Nordsborg N, Siebenmann C, Jacobs RA, Rasmussen P, Diaz V, Robach P, Lundby C. Four weeks of normobaric "Live High – Train Low" does not alter pH and K⁺ homeostasis or intense exercise capacity. *J Appl Physiol* (soumis).

PRÉSENTATION DE CETTE ÉTUDE LORS DE CONGRÈS SCIENTIFIQUES (à la date du 13 septembre 2011) :

Congrès international « 17th Hypoxia Symposium », Lake Louise, Alberta, Canada, 15-20 février 2011 : communication orale sélectionnée, présentée par Paul Robach dans la session « Hot topics in hypoxia ».

PROJETS DE PRÉSENTATION DE CETTE ÉTUDE LORS DE CONGRÈS SCIENTIFIQUES EN 2011:

42^{ème} congrès allemand de médecine du sport, Francfort, Allemagne, 6-8 octobre 2011– conférence plénière invitée.

Congrès international "Hypoxia, from Integrative Biology to Human Disease", Monte Verità, Ascona, Suisse, 9-14 Octobre 2011-conférence invitée

Séminaire sur l'entraînement en altitude, méthode « live high – train low », Heidelberg, Allemagne, 8 décembre 2011 – conférence invitée

Résumé

Résider en altitude tout en s'entraînant en plaine (live high-train low, LHTL) est susceptible d'améliorer la performance en endurance chez l'athlète. Cependant, à ce jour, aucune étude ne peut exclure l'éventuelle contribution d'un potentiel effet placebo, expliquant en partie le gain de performance. A partir d'une méthodologie en double insu versus groupe placebo, nous avons formulé l'hypothèse que les gains de performance induits par LHTL sont liés à des mécanismes physiologiques et non à un effet placebo. Pour cela, seize cyclistes d'endurance de haut niveau ont suivi un programme d'entraînement de huit semaines à basse altitude (< 1200 m). Après deux semaines de phase préparatoire, les athlètes ont séjourné 16h/jour durant les quatre semaines suivantes dans des chambres ventilées soit avec de l'air normal (groupe placebo, n = 6), soit avec de l'hypoxie normobare correspondant à une altitude de 3000 m (groupe LHTL, n = 10). Les mesures physiologiques ont été réalisées deux fois durant la période préparatoire, après trois et quatre semaines d'intervention LHTL puis encore une et deux semaines après l'intervention LHTL. Les questionnaires ont révélés que les sujets ignoraient le traitement qui leur était administré. La charge d'entraînement hebdomadaire était similaire entre les groupes. La masse totale d'hémoglobine, la consommation maximale d'O₂ en normoxie et à l'altitude simulée de 2500 m, ainsi que la puissance moyenne durant une épreuve simulée de compétition cycliste de 26,15 km (« contre la montre »), sont restés inchangés dans les deux groupes, tout au long de l'étude. L'efficacité musculaire (consommation d'O₂ mesurée à 200 W) n'a pas été modifiée lors de l'intervention LHTL dans aucun des deux groupes. En conclusion, ni la performance en endurance, ni les variables physiologiques associées n'ont été améliorées à l'issue de quatre semaines d'intervention LHTL, suggérant que les effets de la méthode LHTL sont négligeables chez une population de cyclistes élite.

Introduction

Durant les cinq dernières décennies, les athlètes d'endurance ont essayé d'augmenter leur performance au niveau de la mer par le biais de l'entraînement en altitude. Au début des années 1990, Levine et Stray-Gundersen ont introduit le concept « Live high-train low » (LHTL), qui consiste à faire résider les athlètes en altitude tout en les entraînant à proximité du niveau de la mer (38). Cette méthode vise à faire bénéficier les athlètes des adaptations physiologiques induites par l'altitude, tout en évitant des effets délétères de l'hypoxie lors de l'entraînement en endurance à intensité élevée. La première étude ayant testé la méthode LHTL a été menée par l'équipe du Dr Levine (Dallas, Texas) ; celle-ci a pu mettre en évidence une amélioration de la performance aérobie chez des coureurs à pied (36). Consécutivement à ce travail, plusieurs études ont pu confirmer ce résultat positif pour diverses disciplines d'endurance (8, 53, 60, 62). Cependant, aucune d'entre elle n'a eu recours à un protocole expérimental prenant en compte l'effet placebo, et donc on ne peut exclure que les effets observés antérieurement ne résultent pas – du moins en partie – d'un effet placebo (12, 59). Par conséquent, un des objectifs de notre étude était d'évaluer les effets de LHTL selon une méthodologie en double insu versus groupe placebo.

Un autre but de cette étude était d'examiner les effets de LHTL sur la capacité à l'exercice en hypoxie modérée. En effet, certaines disciplines d'endurance, telles que le ski nordique, la course à pied de pleine nature, font fréquemment l'objet de compétitions en moyenne altitude. Or même avec un niveau modéré d'hypoxie, il est communément admis que la consommation maximale d'oxygène ($VO_2\text{max}$) est réduite du fait d'une diminution du contenu artériel en O_2 (CaO_2) (24, 46), et ce phénomène semble accentué chez l'athlète entraîné en endurance (32, 33). Il est donc plausible que cet effet délétère de la moyenne altitude puisse être contrebalancé par les mécanismes augmentant le CaO_2 . A ce propos, une étude antérieure a montré que LHTL permettait non seulement de normaliser mais même d'augmenter le CaO_2 à l'altitude de 2340 m, de telle sorte que la valeur de $VO_2\text{max}$ de plaine était partiellement récupérée avec l'acclimatation LHTL (58). Cependant, cette étude n'a pas été réalisée à l'aide d'un groupe contrôle/placebo, il est donc difficile de conclure quant à l'efficacité réelle de LHTL dans ce contexte de moyenne altitude. Dans la présente étude, nous avons par conséquent réalisé des tests additionnels de $VO_2\text{max}$ à l'altitude simulée de

2500 m, tests au cours desquels nous avons évalué l'impact de LHTL sur la capacité à l'exercice en moyenne altitude.

A l'heure actuelle, le mécanisme responsable du gain de performance consécutivement à LHTL fait toujours l'objet d'une controverse (21, 37). Dans l'étude initiale sur LHTL, ainsi que dans plusieurs travaux subséquents, le gain de performance a été attribué à une polycythémie induite par l'altitude, aboutissant à une amélioration de la capacité convective de transport de l'oxygène (11, 36, 60). Cependant, une autre série d'études a montré une absence de stimulation érythropoïétique suite à LHTL, en mettant en évidence au contraire une amélioration de l'efficacité à l'exercice (20, 55, 56). Afin de mieux comprendre le mécanisme sous-tendant l'augmentation de performance induite par LHTL, nous avons évalué d'une part la masse totale d'hémoglobine (Hb_{mass}), afin d'analyser le facteur hématologique, et d'autre part l'efficacité à l'exercice, ainsi que les facteurs de la respiration mitochondriale (à partir de biopsies musculaires), afin d'évaluer le facteur périphérique, c'est-à-dire l'efficacité de la fonction musculaire.

L'objectif principal de cette étude était donc de déterminer les modifications de la performance en endurance, dans une population d'athlètes entraînés en endurance, après quatre semaines d'intervention LHTL (minimum de 16 heures par jour à l'altitude simulée de 3000 m) en utilisant un design expérimental en double insu versus groupe placebo. Les hypothèses testées étaient les suivantes : 1) LHTL induit une augmentation de la performance en endurance (VO_2max et épreuve d'endurance maximale sur 26 km) grâce à des mécanismes physiologiques induits par l'altitude et non en raison d'un effet placebo, 2) LHTL augmente VO_2max en moyenne altitude et 3) les gains potentiels de performance consécutifs à LHTL sont corrélés à l'augmentation de Hb_{mass} et non à une amélioration de la fonction musculaire.

Méthodes

Sujets

Initialement, 24 athlètes d'endurance ont été recrutés pour participer à la présente étude. Néanmoins, cinq sujets ont annulé leur participation pour raisons personnelles dans la semaine précédant l'étude. Par ailleurs, deux sujets ne se sont présentés lors du démarrage de l'étude, pour des raisons inconnues. Finalement, dix-sept athlètes en endurance vivant au niveau de la mer ou en basse altitude (16 hommes, une femme, âgés de 29 ± 6 ans, mesurant 179 ± 8 cm et pesant 69 ± 9 kg) originaires de divers pays d'Amérique du Nord et d'Europe, ont été inclus dans l'étude. Tous participaient régulièrement à des compétitions d'endurance au moins à un niveau national, dans des disciplines en lien avec le cyclisme, c'est-à-dire cyclisme sur route, triathlon, cyclo-cross et/ou VTT.

Afin d'éviter tout biais induit par une acclimatation à l'altitude préalable, nous avons exclu les sujets ayant séjourné en altitude (> 2500 m) au cours du mois précédent l'étude. Tous les sujets ont donné leur consentement écrit de participation à l'étude, et la recherche a été approuvée par les commissions cantonales d'éthique de Zurich et Vaud (Suisse). Au cours de l'étude, un sujet a décidé de quitter l'étude pour des raisons personnelles, de telle sorte que ses données n'ont pas été incluses dans l'analyse des résultats. Les 16 autres sujets ont réalisé la totalité de l'étude.

Protocole expérimental

Au début de l'étude, les sujets se sont rendus au Centre national de ski nordique et de moyenne montagne de Prémanon (CNSNMM, France, 1135 m), où ils ont séjourné pendant huit semaines consécutives. Ce centre est équipé de chambres hypoxiques dans lesquelles les athlètes peuvent être soumis à différents niveaux d'hypoxie normobare.

Toutes les procédures expérimentales ont été réalisées à l'hôpital La Vallée (Le Sentier, Vaud, Suisse) situé à une altitude de 1020 m et distant d'environ 25 km de Prémanon. Le transport des sujets entre le CNSNMM de Prémanon et l'hôpital du Sentier, les jours des tests expérimentaux, a été effectué en minibus.

Les deux premières semaines de l'étude ont servi de période préparatoire durant laquelle les sujets se sont familiarisés à l'environnement et ont permis de réaliser les mesures de base. Au cours des quatre semaines suivantes (période d'intervention expérimentale), il a été

demandé aux sujets de séjourner 16 heures par jour au minimum dans des chambres hypoxiques pouvant accueillir 1-3 personnes, contenant soit de l'air normoxique normobare (groupe placebo, n = 6), soit de l'hypoxie normobare (LHTL, n = 10). La répartition des groupes a été réalisée par stratification afin d'obtenir une égalité optimale au regard des paramètres physiologiques et de la distribution des athlètes issus des différentes disciplines. Par conséquent, le groupe LHTL était composé de 3 cyclistes de cyclo-cross, 2 triathlètes, 4 cyclistes de route et un cycliste VTT. Le groupe placebo était lui composé de 2 cyclistes de cyclo-cross, 1 triathlète, 2 cyclistes de route et un cycliste VTT.

Trois jours avant le début de l'étude toutes les chambres hypoxiques ont été contrôlées et calibrées avec des gaz de précision par la société spécialisée en charge des installations hypoxiques de Prémanon (Fieldbrook Ltd, Londres, Royaume Uni). Les sujets ignoraient quelle était la condition expérimentale administrée. De plus, tous les investigateurs (excepté l'investigateur principal ainsi que la personne responsable des chambres hypoxiques au CNSNMM) ignoraient la répartition des sujets entre les groupes placebo et LHTL. Toutes les chambres (LHTL et placebo) étaient équipées de l'installation hypoxique requise, avec les pompes fonctionnant en permanence. La fraction d'oxygène dans chaque chambre était mesurée en permanence par deux sondes O₂ indépendantes (T7OX-V, Oxygen CiTiceL®, City Technology Ltd, Portsmouth, Royaume Uni) connectées à un système de contrôle centralisé, situé dans une pièce adjacente à accès restreint. La fraction d'O₂ était contrôlée par l'investigateur principal cinq jours par semaine (cette personne dormant dans la chambre de contrôle chaque nuit) et par une personne qualifiée du centre durant les deux autres jours. De plus, la fraction d'O₂ dans chaque chambre était contrôlée deux fois par jour via un analyseur portable d'O₂ (VN2O2, Cambridge Sensotec Ltd., Cambridge, UK) soit par l'investigateur principal soit par la personne qualifiée du centre.

Le groupe LHTL était exposé à l'hypoxie normobarique équivalente à 2500 m durant les deux premiers jours/nuits de la période d'intervention expérimentale. Puis la fraction d'O₂ a été diminuée pour atteindre une altitude simulée de 3000 m. La saturation artérielle en O₂ résultante, estimée par oxymétrie transcutanée (NPB-290, Nellcor Puritan Bennett, Pleasanton, CA) était de 92±2 % dans le groupe LHTL (à 3,000 m) et 97±1% dans le groupe placebo (p<0.05). Les sujets étaient confinés dans leur chambre de 20h à 7h, de 8h à 10h et de 16h à 19h pendant ces quatre semaines. Cependant, les sujets étaient toujours autorisés à passer davantage de temps dans leurs chambres s'ils le souhaitaient (cette durée

supplémentaire n'étant toutefois pas enregistrée). Le confinement était contrôlé de façon stricte par l'investigateur principal cinq jours par semaines et par d'autres investigateurs durant les deux autres jours. Afin de conserver l'insu concernant le traitement, les sujets changeaient de chambre et de co-équipier chaque semaine.

Durant les deux dernières semaines de l'étude (période post-intervention expérimentale), les sujets logeaient dans des chambres normales et n'étaient donc plus exposés au confinement ou à l'hypoxie. Cette période avait pour objectif d'enregistrer la durée des effets potentiels de LHTL. Cependant, durant cette période, l'insu n'a pas été levé, ni pour les sujets, ni pour les investigateurs.

Cinq sessions de tests ont été réparties tout au long des huit semaines d'étude. Celles-ci ont été programmées durant les deux premières semaines (BASE), après 3 semaines (S 3) et quatre semaines d'intervention LHTL (S 4), ainsi qu'après 1 semaine (S 1 POST) et 2 semaines (S 2 POST) après la fin de l'intervention LHTL. Afin d'obtenir des valeurs de référence les plus fiables possibles et de familiariser les sujets aux tests expérimentaux, toutes les mesures de base ont été dupliquées (exceptés les tests de VO_2 max hypoxiques, les gaz du sang artériels et les biopsies musculaires). Pour les épreuves d'effort maximal et d'endurance, le meilleur résultat des deux tests a été pris en compte. Pour les autres mesures, la moyenne des deux tests a été utilisée comme référence.

Pour les sessions ultérieures de test, tous les tests ont été réalisés une fois, sauf pour le temps S 4, au cours duquel les paramètres hématologiques qui ont été dupliqués (avec présentation de la moyenne aux deux tests), et le test de VO_2 max en hypoxie n'a pas été réalisé. Au cours de S 4, tous les autres tests ont été réalisés une seule fois. Le contenu et déroulement du protocole expérimental sont illustrés sur la figure 1.

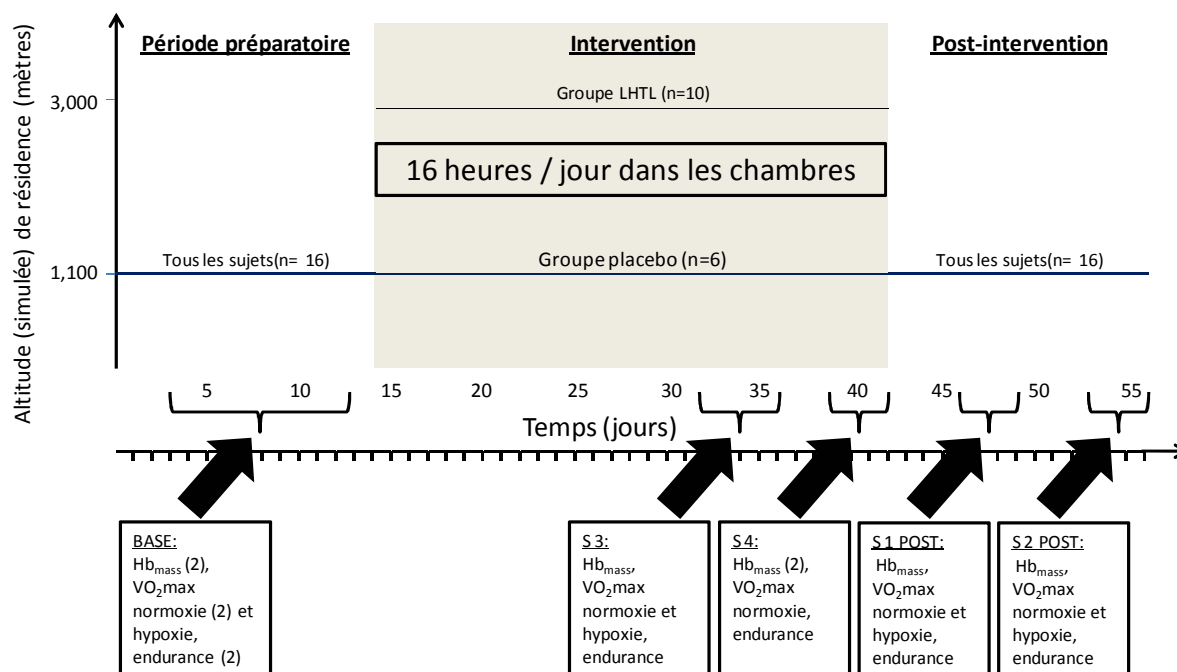


Figure 1. Protocole expérimental et sessions de tests. Les mesures réalisées à chaque occasion sont listées, (2) indique qu'une mesure a été effectuée en double.

Mesures

Masse totale d'hémoglobine: La masse totale d'hémoglobine (Hb_{mass}) a été mesurée par une méthode de rebreathing au monoxyde de carbone (CO) modifiée (43).

Pour ce test, les sujets sont tout d'abord restés en position assise pendant 20 min. Puis, 2 ml de sang ont été prélevés dans une veine antécubitale au moyen d'un cathéter 20G pour analyse immédiate en quadruple de i) pourcentage de carboxyhémoglobine (%HbCO) et concentration en hémoglobine ([Hb]) sur une hémoximètre (ABL 800, Radiometer, Copenhague, Danemark), et ii) hématokrite par microcentrifugation (4 min à 13 500 tr/min). Après contrôle des valeurs de base, le sujet a d'abord respiré 100% d'O₂ pendant 2 min pour dénitrogénéation. Le circuit de rebreathing, préalablement rempli d'O₂ pur a été fermé et un bolus (1.5 ml/kg) de CO pur à 99.997% (CO N47, Air Liquide) a été administré et respiré pendant 8 min. A la fin de la période de rebreathing, un échantillon supplémentaire de sang (2 ml) a été prélevé et analysé suivant la même procédure. Le changement de % HbCO entre la première et la deuxième mesure a été utilisé pour calculer Hb_{mass} , en prenant en considération la quantité de CO résiduelle dans le circuit à la fin de la procédure (2,2%) (9).

Le volume total de globules rouges (VGR), le volume sanguin et le volume plasmatique ont été calculés à partir de Hb_{mass} , [Hb] et de l'hématocrite (9). Tous les tests rebreathing CO ont été réalisés par le même opérateur. Les valeurs présentées à BASE et S 4 correspondent à la moyenne de deux tests indépendants réalisés des jours différents. Le coefficient de variation de Hb_{mass} , calculé lors des mesures dupliquées dans la période préparatoire et exprimé sous forme de la « typical error » (= écart-type des différences / $\sqrt{2}$) était de 2,6 %.

Erythropoïétine urinaire : la concentration urinaire d'érythropoïétine (Epo) a été déterminée au moyen d'une méthode ELISA visant à analyser à la fois l'Epo endogène et les formes recombinantes de l'Epo (Quantikine IVD Epo ELISA, R&D Systems, Inc., MN, USA). L'urine du matin (20 ml) a été collectée sous contrôle visuel avant le petit-déjeuner (BD Falcon Tubes, BD Biosciences, MD; USA) et stockée à -80°C pour analyse ultérieure. Les échantillons d'urine ont été collectés lors d'occasions successives au cours de l'étude. Trois points de mesures sont présentés ici : i) durant la période préparatoire (BASE) ; ii) après 2-6 jours d'intervention LHTL ; iii) après 20-27 jours d'intervention LHTL. Les sujets étaient pleinement informés du fait que ce recueil d'urine visait à détecter un éventuel abus d'Epo recombinante (aucun signe de dopage à l'Epo recombinante n'a été mis en évidence lors de cette étude). Le recueil aléatoire des urines explique pourquoi les urines n'ont pas été recueillies simultanément chez tous les sujets.

Consommation maximale d'O₂ (VO₂max) et efficience à l'exercice : VO₂max a été testé sur un ergocycle freiné électroniquement (Monark, Varberg, Sweden), les athlètes utilisant leurs propres chaussures, pédales, ainsi qu'une selle course. Le protocole débutait avec une période d'échauffement de 5 min à une puissance de 150 watts suivi par 5 min à 200 W excepté pour le sujet féminin qui s'est échauffé à 100 puis 150 watts. Ensuite, la charge de travail a été augmentée de 25 watt par minute jusqu'à l'arrêt volontaire de l'exercice. Au cours des dernières minutes d'effort, les sujets étaient encouragés vigoureusement et l'atteinte de VO₂ max a été établie selon les critères en vigueur pour tous les tests (2).

Les sujets portaient un masque facial (Hans Rudolph) et les concentrations O₂ et CO₂ des gaz expirés étaient analysées/mesurées en continu par une chaîne de mesure cycle-à-cycle (Quark, Cosmed, Rome, Italy). Les analyseurs de gaz ainsi que la turbine du débitmètre ont été calibrés avant chaque test.

Après que les sujets aient récupéré durant 90 min, un second test de VO_2 max a été réalisé en hypoxie normobare (hypoxie correspondant à une altitude de 2500 m) au moyen d'un système mélangeur d'azote (Altitrainer, SMTEC, Nyon, Suisse). Ce test a été réalisé suivant la même procédure que le test en normoxie, excepté le fait que l'échauffement a été réalisé à 100 puis 150 watts (75 et 125 watts chez le sujet féminin). L'épreuve en hypoxie a été réalisée lors de chaque session de test sauf pour S 4. Après que les valeurs cycle-à-cycle aient été contrôlées visuellement, celles-ci ont été moyennées sur 30 secondes. La valeur la plus haute relevée a été choisie pour VO_2 max et a déterminé le calcul de tous les autres paramètres, sauf la puissance maximale (P_{max}), qui a été calculée selon la formule suivante : $P_{max} = P_{compl} + 25 \times (t/60)$ avec P_{compl} étant le dernier palier de puissance complété et t le nombre de secondes effectuées lors du palier non achevé.

Afin de déterminer l'efficacité à l'exercice, nous avons mesuré la VO_2 durant l'exercice sous-maximal à l'état stable. Pour cela, les valeurs cycle-à-cycle de la dernière minute du plus haut niveau d'échauffement (c'est-à-dire 200 watts en normoxie et 150 watts en hypoxie) ont été moyennées. Dans la mesure où l'athlète féminin s'est échauffé à des puissances inférieures, elle n'a pas été incluse pour l'analyse de l'efficacité à l'exercice.

Prélèvement sanguin artériel: Après anesthésie locale (lidocaïne 2%), un cathéter 20G (modèle 80115.09R, Vygon laboratories, Ecoen, France) a été inséré dans l'artère radiale selon la technique Seldinger. Le sang artériel a été prélevé de façon anaérobie dans des seringues héparinées, et analysé immédiatement pour déterminer la concentration d'hémoglobine ([Hb]), la saturation en O_2 (SaO_2) et la concentration en lactate (au moyen de l'analyseur ABL 800). Les prélèvements artériels ont été obtenus au cours de l'exercice incrémental (VO_2 max) à deux occasions : BASE et S 3, durant les épreuves normoxiques et hypoxiques. Les échantillons ont été prélevés à 200 watts (normoxie) ou 150 watts (hypoxie) et à l'arrêt de l'exercice maximal. Dans le groupe placebo, un sujet n'a pas réalisé la procédure de catéthérisation à S 3. Dans le groupe LHTL, la catéthérisation n'a pas été possible pour un sujet lors de BASE et deux sujets à S 3. Les résultats de prélèvements artériels sont donc présentés pour n = 5 (placebo) et n = 7 (LHTL).

Biopsie musculaire : un échantillon de tissu musculaire a été obtenu aux temps BASE et S 4 par la technique de Bergström, consécutivement à une anesthésie locale (lidocaïne). Les

analyses réalisées concernaient d'une part la capacité oxydative du muscle, effectuée au moyen d'une technique de respiration mitochondriale décrite dans un article relatif à notre étude et récemment publié (26), et d'autre part le pouvoir tampon du muscle.

Epreuve d'endurance maximale : Afin d'évaluer la performance selon un scénario semblable à une compétition, les sujets ont réalisé une épreuve d'endurance maximale (ou « contre-la-montre ») en utilisant leur propre vélo, préalablement monté sur un support d'entraînement pour vélo (Fortius Virtual Reality Trainer, Tacx, Rotterdam, Pays-Bas). La combinaison de cet appareil et d'un logiciel commercialisé a permis de reproduire le tracé/profil d'une compétition sur ordinateur. Nous avons sélectionné pour cette étude la section finale de la course Milan-San Remo, présentant une longueur de 26,15 km. Cette étape débute par une portion horizontale (4,8 km ; inclinaison moyenne 0,23%), suivie d'une première montée (3,1 km ; 4,19%), d'une descente (3,1 km ; -6,79%), d'une seconde portion horizontale (8,6 km ; 0,25%) puis enfin de la montée finale (4,15 km ; 3,13%).

La masse corporelle de chaque athlète a été mesurée immédiatement avant chaque épreuve afin de déterminer, à l'aide du logiciel, la résistance appropriée. A l'issue d'un échauffement minimum de 10 min, les athlètes ont récupéré le temps souhaité et démarré l'épreuve lorsqu'ils se sentaient prêts. Afin d'obtenir la plus grande ressemblance possible avec une course cycliste réelle, les athlètes avaient le droit de changer le braquet comme souhaité. De plus, la consommation d'eau et d'aliments était *ad libitum*. Un feed-back visuel permettait aux athlètes de connaître leur vitesse et la distance parcourue. La roue arrière de chaque vélo possédait un compteur de puissance (Powertap Elite+, CycleOps, Madison, Wisconsin, USA) afin d'enregistrer en continu la puissance de pédalage. Les sujets étaient encouragés de façon vigoureuse durant tous les tests.

Entraînement personnel et enregistrement de la charge d'entraînement

Concernant l'entraînement sportif lors de l'étude, les sujets ont reçu comme instructions de suivre leurs habitudes d'entraînement et de maintenir l'intensité et le volume d'entraînement aussi stables que possible durant les huit semaines. L'entraînement était enregistré au moyen de cardio-fréquencesmètres (Polar, Suunto ou Garmin). Les investigateurs ont été amenés à faire modifier l'entraînement de certains athlètes, en de

rare occasions (augmentation ou diminution). L'enregistrement de l'entraînement n'a pris en compte ni les tests expérimentaux (qui étaient les mêmes pour tous les athlètes), ni le temps d'entraînement à une intensité inférieure ou égale à 55 % de la fréquence cardiaque maximale. De plus, les sujets ont fréquemment été amenés à rentrer depuis l'hôpital vers le centre de Prémanon en vélo, mais ce temps d'entraînement (une heure environ, intensité basse à moyenne) n'a pas non plus été enregistré. Durant les semaines 3 et 4, il a été demandé aux sujets de réduire leur charge d'entraînement les jours précédant les tests d'effort, ceci afin de minimiser l'influence de la fatigue.

Nutrition sportive et supplémentation en fer

Durant toute l'étude, il a été fourni aux sujets un accès *ad libitum* à des boissons énergétiques, ainsi qu'à des barres énergétiques glucidiques et/ou protéinées (Sponser, Wollerau, Suisse). Les concentrations sériques de ferritine et récepteur soluble de la transferrine (sTfR) ont été déterminées en double durant la phase préparatoire par immunoturbidimétrie au moyen d'un analyseur Hitachi automatique 911 (Boehringer, Mannheim, Allemagne). Les valeurs relevées ont indiquées qu'aucun sujet ne présentait de carence martiale au moment du démarrage de l'étude, les valeurs moyennes étant de $80,6 \pm 11,9$ (de 62 à 102) $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ pour la ferritine, et $2,5 \pm 0,3$ (de 2,0 à 3,1) $\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}$ pour sTfR. Afin d'éviter tout biais induit par une déficience en fer, tous les sujets ont été supplémentés avec une administration quotidienne *per os* de sulfate ferreux (Tardyféron 80 mg, Pierre Fabre), qui a débuté lors de l'arrivée au centre jusqu'à la fin de la période d'intervention expérimentale.

Efficacité de la méthodologie en double insu

L'efficacité de l'insu au cours de la période d'intervention a été évaluée de façon répétée au moyen de questionnaires comportant la question suivante : pensez-vous être exposé à la normoxie ou bien à l'hypoxie ?

Analyse statistique

L'évaluation statistique des données a été réalisée au moyen d'une ANOVA à deux facteurs, avec mesures répétées, combinée à un test de post hoc de Tukey pour effectuer les comparaisons multiples. Les statistiques ont été réalisées avec un logiciel commercialisé Sigmaplot 5.0. Les données présentées correspondaient aux moyennes (\pm écart-type). Une valeur de $P < 0,05$ était considérée comme significative. Une analyse de variance de la probabilité maximale a permis de déterminer l'efficacité de l'insu.

Résultats

Charge d'entraînement et efficacité de la méthodologie d'insu

La figure 2 illustre le volume et l'intensité d'entraînement dans les deux groupes. Aucune différence n'a été relevée entre les deux groupes, concernant le temps total d'exercice ou la distribution des fréquences cardiaques. Alors que l'intensité d'entraînement était préservée, le volume d'entraînement a baissé dans les deux groupes entre le début et la fin de l'étude. Ceci était principalement lié i) à la fréquence élevée des tests expérimentaux durant cette période (ni les tests expérimentaux ni les retours en vélo depuis l'hôpital n'ont été comptabilisés dans la charge d'entraînement), et ii) aux jours de récupération durant lesquels il était demandé aux sujets d'éviter des entraînements intenses ou longs.

Les résultats des questionnaires sur l'insu sont présentés dans le tableau 1. La variabilité importante, avec seulement un quart de sujets pensant « vrai » à la fin de la période LHTL (égale à la proportion de sujets pensant « faux ») indiquait que le processus d'insu était efficace et que les sujets ignoraient par conséquent leur traitement.

Tableau 1. Efficacité de l'insu

Jours de LHTL	Pense "vrai"	Pense "faux"	Ne sais pas
4	8 (50%)	3 (19%)	5 (31%)
8	7 (44%)	6 (38%)	3 (19%)
11	5 (31%)	4 (25%)	7 (44%)
18	7 (44%)	6 (38%)	3 (19%)
25	8 (50%)	4 (25%)	4 (25%)
28	4 (25%)	4 (25%)	8 (50%)

Nombre et pourcentage de sujets capables ou incapables de déterminer leur condition expérimentale. L'effet temps n'était pas significatif ($P = 0.639$). Les réponses "pense faux" et "ne sait pas" ont été rassemblées. La probabilité maximale que les sujets "pensent vrai" était $P = 0.30$. La probabilité maximale que les sujets « pensent faux » ou ne soient pas capables de décider était $P=0.06$

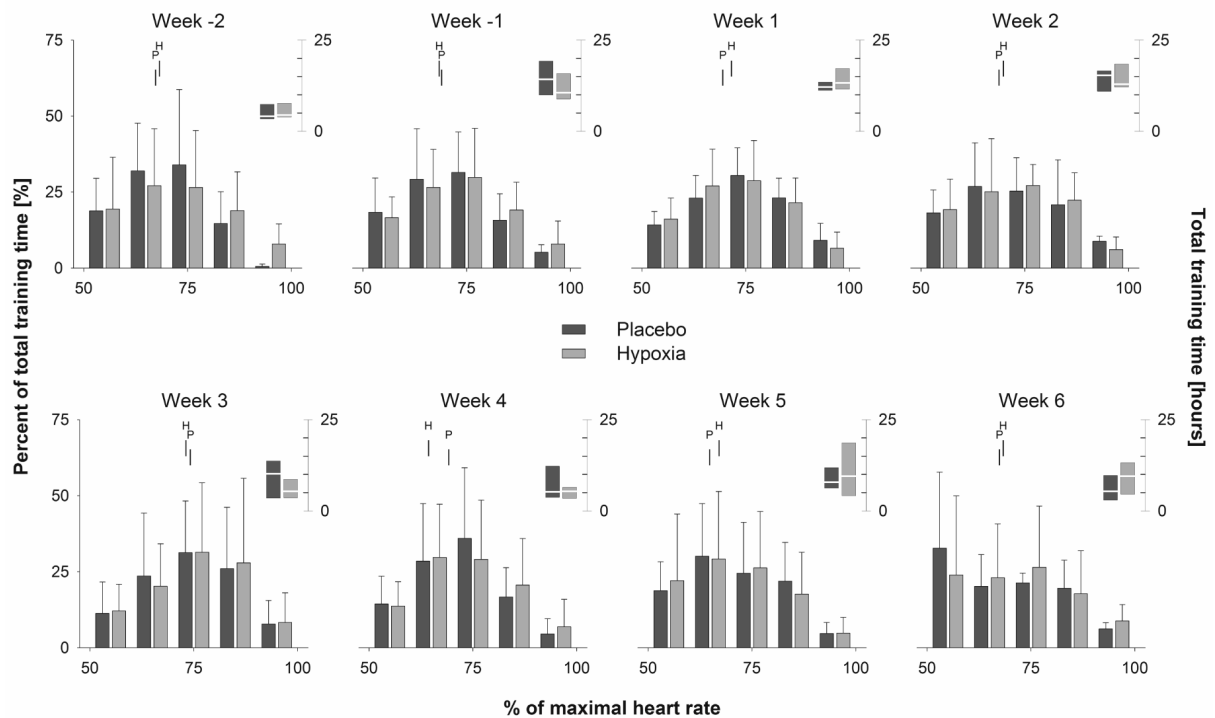


Figure 2. Entrainement. L'intensité d'entraînement (fréquence cardiaque) et le temps (encadrés) au cours des huit semaines d'étude. Au cours de la semaine 1 (BASE) les sujets sont arrivés au centre, ce qui représente donc 4 jours uniquement. Les valeurs d'intensité de l'exercice sont les moyennes pondérées avec écart-types, et pour le temps total d'entraînement, les médianes et quartiles 25% sont présentés. P et H indiquent la fréquence cardiaque moyenne pondérée pour les groupes placebo et LH TL, respectivement. Nous n'avons pas observé de différence entre les groupes expérimentaux, ni au cours du temps. En revanche, le temps total d'entraînement a diminué significativement au cours du temps dans les deux groupes, mais toutefois sans différence significative entre les deux groupes.

Paramètres hématologiques:

Les paramètres hématologiques sont résumés dans le tableau 2 et la figure 3. En dépit d'une numération des réticulocytes plus élevée ($P < 0,05$) dans le groupe LHTL ($17,4 \pm 2,8 \%$) que dans le groupe placebo ($12,7 \pm 3,3 \%$) à la fin de la période d'intervention, Hb_{mass} n'a pas été modifié dans aucun des deux groupes suite à l'intervention expérimentale (Figure 3).

De plus, ni la concentration en hémoglobine ni l'hématocrite n'ont révélé de différence significative entre les deux groupes. Cependant, il ressort de l'analyse que l'intervention expérimentale a induit dans les deux groupes (LHTL et placebo) une hémococoncentration marquée avec une diminution parallèle du volume sanguin total et du volume plasmatique, accompagnée d'une augmentation de la concentration en hémoglobine et de l'hématocrite (Tableau 2).

Tableau 2. Concentration en hémoglobine, hématocrite, et volumes intra-vasculaires

	Groupe placebo (n=6)					Groupe LHTL (n=10)				
	BASE	S 3	S 4	S 1 POST	S 2 POST	BASE	S 3	S 4	S 1 POST	S 2 POST
[Hb] (g/dl)	14.1 ± 0.3	15.2 $\pm 0.6^*$	15.3 $\pm 0.6^*$	15.0 $\pm 0.6^*$	15.1 $\pm 0.6^*$	13.9 ± 0.6	15.8 $\pm 0.6^*$	15.1 $\pm 0.7^*$	14.9 $\pm 0.7^*$	15.1 $\pm 0.7^*$
Hct (%)	43.0 ± 0.7	46.8 $\pm 1.6^*$	47.0 $\pm 1.4^*$	46.0 $\pm 1.5^*$	46.5 $\pm 1.3^*$	42.4 ± 1.8	47.8 $\pm 2.3^*$	46.4 $\pm 2.0^*$	45.5 $\pm 2.0^*$	46.2 $\pm 2.2^*$
VGR (l)	3.00 ± 0.33	3.01 ± 0.27	3.00 ± 0.28	3.00 ± 0.34	3.01 ± 0.30	2.84 ± 0.50	2.80 ± 0.50	2.89 ± 0.52	2.73 ± 0.50	2.76 ± 0.47
VP (l)	3.98 ± 0.37	3.43 $\pm 0.38^*$	3.39 $\pm 0.38^*$	3.49 $\pm 0.46^*$	3.47 $\pm 0.38^*$	3.86 ± 0.67	3.05 $\pm 0.44^*$	3.33 $\pm 0.57^*$	3.26 $\pm 0.54^*$	3.21 $\pm 0.52^*$
VS (l)	6.97 ± 0.70	6.44 $\pm 0.61^*$	6.38 $\pm 0.64^*$	6.45 $\pm 0.77^*$	6.49 $\pm 0.66^*$	6.69 ± 1.14	5.84 $\pm 0.91^*$	6.21 $\pm 1.05^*$	5.99 $\pm 1.00^*$	5.97 $\pm 1.00^*$

[Hb]= concentration veineuse d'hémoglobine; Hct= hématocrite; VGR= volume total de globules rouges; VP = volume plasmatique; VS = volume sanguin total; Les valeurs correspondent aux moyennes \pm écart-type; * $p < 0.05$ vs. BASE; aucune différence n'a été observée entre les groupes placebo et LHTL.

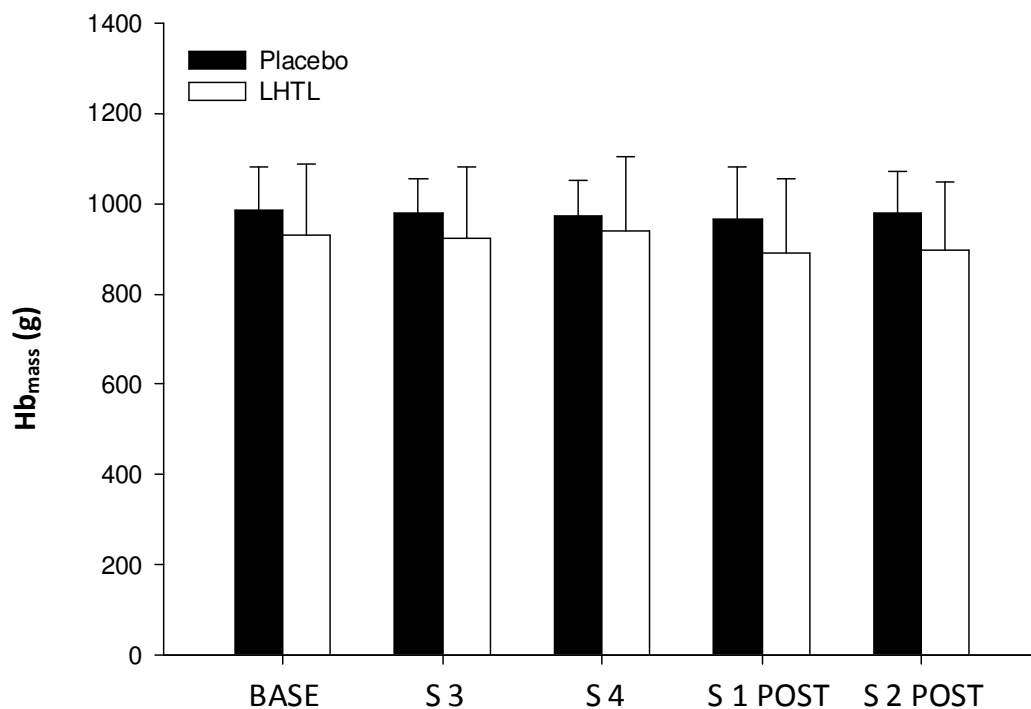


Figure 3. Masse total d'hémoglobine (Hbmass). Les histogrammes correspondent aux moyennes, avec présentation des écart-types. Les valeurs à BASE et S 4 représentent les moyennes à partir de deux tests indépendants.

Au temps S 4, c'est-à-dire à la fin de l'intervention LHTL, une augmentation de Hb_{mass} supérieure à l'erreur de mesure (de 2,6 % pour le rebreathing au CO, voir le paragraphe "méthodes") a été constatée chez cinq sujets LHTL (sur un total de dix sujets LHTL).

Aucun changement n'a été détecté concernant la concentration d'Epo urinaire au cours du temps dans le groupe placebo, les valeurs étant de $26,5 \pm 13,9 \text{ ng.l}^{-1}$ au temps BASE, $26,9 \pm 14,3 \text{ ng.l}^{-1}$ après 2-6 jours, et $27,0 \pm 15,2 \text{ ng.l}^{-1}$ après 20-27 jours d'intervention placebo. Dans le groupe LHTL, la concentration d'Epo urinaire était supérieure ($P < 0,05$) après 2-6 jours d'exposition LHTL ($35,7 \pm 26,8 \text{ ng.l}^{-1}$) en comparaison de la valeur enregistrée à BASE ($20,8 \pm 15,5 \text{ ng.l}^{-1}$), mais était revenue à un niveau comparable à BASE après 20-27 jours d'intervention LHTL ($28,7 \pm 20,2 \text{ ng.l}^{-1}$). L'augmentation relative de l'Epo urinaire entre BASE et l'exposition à court terme à l'hypoxie (jours 2-6) était supérieure dans le groupe LHTL

versus placebo ($P < 0,05$). Cependant, les valeurs absolues après 2-6 jours n'étaient pas supérieures dans le groupe LHTL versus placebo. De plus, nous n'avons pas trouvé de corrélations entre les variations d'Epo urinaire induites par l'hypoxie et les variations correspondantes du nombre de réticulocytes ou de Hb_{mass} à aucun point de mesure (résultats non présentés).

Capacité maximale à l'exercice:

VO_2max est présenté dans la figure 4a ; le tableau 3 résume les autres données cardio-respiratoires enregistrées durant l'exercice maximal sur bicyclette ergométrique. Les huit semaines d'entraînement ont abouti à une augmentation moyenne de VO_2max (exprimé en $ml \cdot min^{-1}$) de $1,0 \pm 3,8$ % chez l'ensemble des sujets ($p = 0,06$). Cependant, VO_2max n'a pas été modifié par l'intervention dans le groupe LHTL et n'était pas différente entre les deux groupes à aucun moment. A S 4, c'est-à-dire à la fin de l'intervention LHTL, VO_2max n'était pas modifié significativement, l'augmentation étant de $2,0 \pm 1,6$ % dans le groupe placebo et $0,0 \pm 2,8$ % dans le groupe LHTL. L'analyse de corrélation a révélé que les variations individuelles de VO_2max n'étaient corrélées ni aux changements de Hb_{mass} ni à ceux de [Hb]. De la même façon qu'en normoxie, VO_2max en hypoxie n'a pas été modifié par l'intervention dans aucun des deux groupes (Figure 4b).

Tableau 3. Puissance de pédalage et paramètres respiratoires au cours de l'exercice maximal

	Groupe placebo (n=6)					Groupe LHTL (n=10)				
	BASE	S 3	S 4	S 1 POST	S 2 POST	BASE	S 3	S 4	S 1 POST	S 2 POST
Puissance(W)	411 ±23	412 ±31	422 ±28	418 ±30	417 ±33	405 ±59	400 ±62	413 ±57	398 ±56	405 ±55
VCO ₂ (l/min)	5.35 ±0.46	5.25 ±0.45	5.59 ±0.57	5.37 ±0.51	5.39 ±0.66	5.30 ±0.75	5.01 ±0.74*	5.25 ±0.74	5.19 ±0.84	5.30 ±0.73
VE/VO ₂	37.3 ±2.7	37.0 ±2.2	36.6 ±2.9	36.6 ±2.0	37.7 ±1.7	37.3 ±4.0	37.8 ±3.0	38.7 ±3.3	36.7 ±2.5	36.7 ±2.8
VE/VCO ₂	34.4 ±2.3	34.2 ±1.1	33.1 ±3.1	34.2 ±1.8	34.4 ±1.4	33.4 ±3.8	35.1 ±3.2	35.0 ±3.4	33.7 ±2.7	33.3 ±2.9
QR	1.08 ±0.04	1.08 ±0.04	1.11 ±0.02	1.07 ±0.03	1.09 ±0.03	1.12 ±0.04	1.08 ±0.04*	1.11 ±0.06	1.08 ±0.07	1.10 ±0.06
V _E (l/min)	187 ±5	183 ±13	188 ±15	187 ±15	188 ±19	181 ±35	180 ±33	187 ±32	180 ±34	180 ±27
F (min ⁻¹)	60 ±8	59 ±8	59 ±5	58 ±9	60 ±4	58 ±7	54 ±6	58 ±7	53 ±4	54 ±5

VCO₂ = débit expiratoire de CO₂; VO₂ = consommation d'O₂; V_E = ventilation; QR = quotient respiratoire (VCO₂/VO₂); F = fréquence respiratoire. Les valeurs correspondent aux moyennes ± écart-type; *p<0.05 vs. BASE; aucune différence n'a été observée entre les groupes placebo et LHTL.

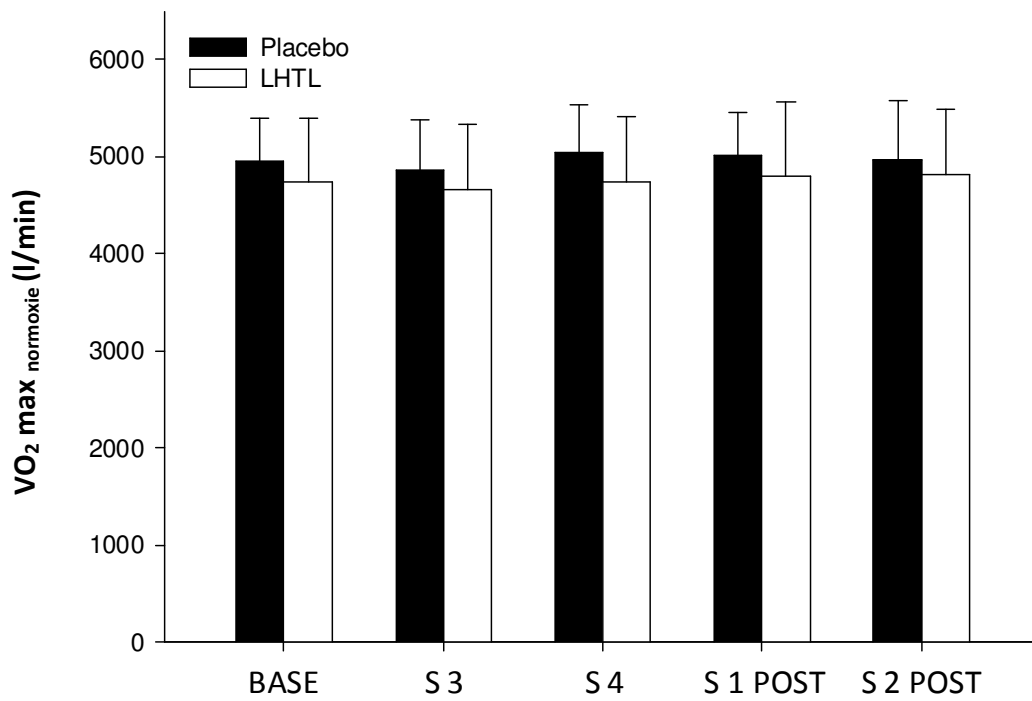


Figure 4a. VO₂max en normoxie. Les histogrammes correspondent aux moyennes, avec présentation de l'erreur standard. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes.

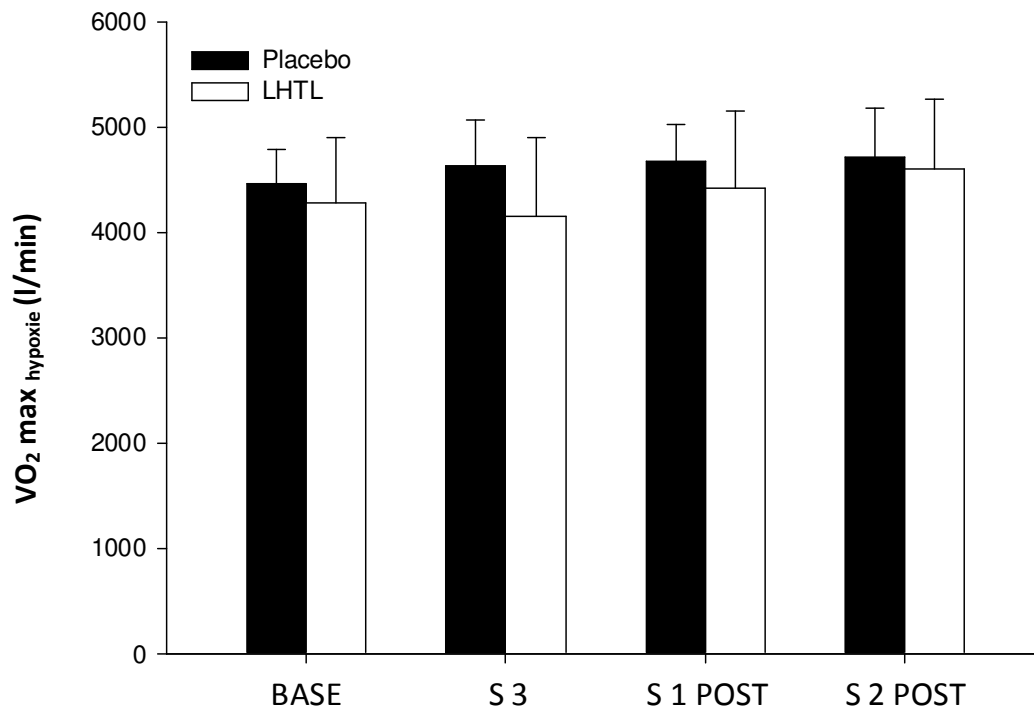


Figure 4b. VO₂max en hypoxie normobare (2500m). Les histogrammes correspondent aux moyennes, avec présentation de l'erreur standard. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes.

Paramètres sanguins artériels:

Les paramètres sanguins artériels sont résumés dans les tableaux 4a (exercice normoxique) et 4b (exercice hypoxique à 2500m). Le principal résultat est que, dans les deux conditions environnementales, trois semaines d'intervention LHTL ont induit une augmentation de [Hb] artériel, confirmant l'hémoconcentration mesurée dans le sang veineux au cours du test de rebreathing au CO.

Tableau 4a. Paramètres sanguins artériels lors de l'exercice maximal en normoxie

		Groupe placebo (n=5)		Groupe LHTL (n=7)	
		BASE	S 3	BASE	S 3
SaO ₂ (%)	200 W	95.3±1.2	94.5±1.7*	93.8±3.1	94.5±2.6 *
	maximum	92.5±4.0	91.7±3.4	88.7±2.2	91.4±2.68 *
[Hb] _{art} (g/dl)	200 W	14.9±0.4	15.2±0.5	14.2±0.6	15.5±1.0 *
	maximum	15.6±0.7	16.3±0.7	15.2±0.5	16.7±1.0*
[La] _{art} (mmol/l)	200 W	1.4±0.5	1.6±0.6	1.9±0.9	1.7±0.5
	maximum	17.4±1.7	15.7±2.7	18.7±2.1	16.2±3.8
pH _{art}	200 W	7.43±0.02	7.41±0.02	7.42±0.03	7.39±0.07
	maximum	7.22±0.03	7.22±0.06	7.22±0.05	7.20±0.06

SaO₂= saturation artérielle en O₂; [Hb]_{art}= concentration artérielle en hémoglobine [La]_{art} = concentration artériel en lactate. Les valeurs correspondent aux moyennes ± écart-type; *p<0.05 vs. BASE; §p<0.05 vs. Placebo.

Tableau 4b. Paramètres sanguins artériels lors de l'exercice maximal en hypoxie (2500m)

		Groupe placebo (n=5)		Groupe LHTL (n=7)	
		BASE	S 3	BASE	S 3
SaO ₂ (%)	150 W	88.3±2.9	88.4±1.9	86.9±3.9	89.7±4.2
	maximum	86.7±5.0	83.2±5.3	79.5±4.8 [§]	84.5±5.2 *
[Hb] _{art} (g/dl)	150 W	14.9±0.6	14.9±0.9	14.1±0.6	15.5±0.8 *
	maximum	15.8±0.5	16.2±0.7	15.0±0.6	16.3±0.9 *
[La] _{art} (mmol/l)	150 W	1.2±0.5	1.4±0.4	1.5±0.6	1.7±0.4
	maximum	16.2±3.6	15.2±3.4	17.5±2.4	14.3±2.7
pH _{art}	150 W	7.45±0.02	7.42±0.05	7.46±0.02	7.42±0.08
	maximum	7.27±0.07	7.20±0.13	7.27±0.05	7.28±0.08

SaO₂= saturation artérielle en O₂; [Hb]_{art}= concentration artérielle en hémoglobine [La]_{art} = concentration artérielle en lactate. Les valeurs correspondent aux moyennes ± écart-type; *p<0.05 vs. BASE; [§]p<0.05 vs. Placebo.

Efficienc e à l'exercice:

L'efficienc e à l'exercice de pédalage, exprimée par la VO₂ moyenne enregistrée durant la deuxième étape de l'échauffement (200 watts en normoxie, et 150 watts en hypoxie) est présentée dans la figure 5. Au cours des épreuves en normoxie, au temps 1 S POST, l'efficienc e à l'exercice a été réduite de 6,9 % chez l'ensemble des sujets (P < 0,05) (Figure 5a). Cependant, l'efficienc e n'était jamais différente entre les deux groupes. L'efficienc e mesurée au cours des épreuves d'effort hypoxique n'a pas été modifiée durant toute l'étude dans aucun des deux groupes, et n'a jamais différé entre les deux groupes (Figure 5b).

Par ailleurs, l'analyse des facteurs de la respiration mitochondriale dans le muscle squelettique (biopsies musculaire) a révélé que celle-ci n'était pas altérée, ni par le traitement LHTL, ni au cours du temps (résultats non présentés). Enfin, le pouvoir tampon du muscle est resté inchangé au cours de l'étude, dans les deux groupes (résultats non présentés).

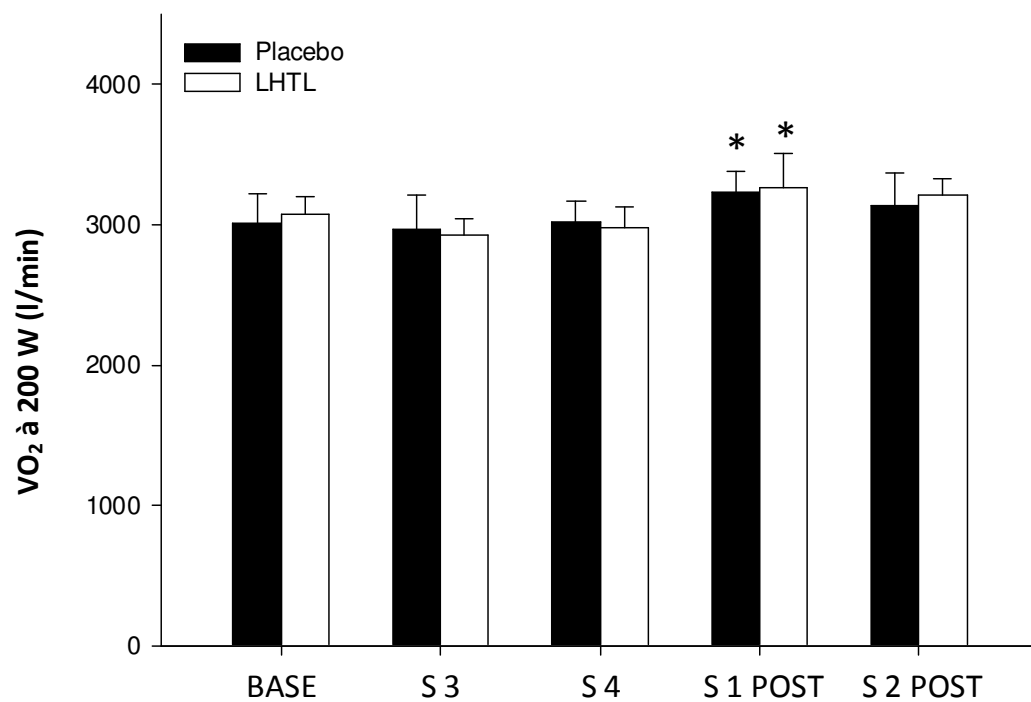


Figure 5a. Efficacité à l'exercice sous-maximal de pédalage en normoxie. L'efficacité a été évaluée au moyen de la VO_2 moyennée sur la dernière minute d'effort du palier de 5 min à 200 watts. Les histogrammes correspondent aux moyennes, avec présentation de l'erreur standard. * $P < 0,05$ vs BASE.

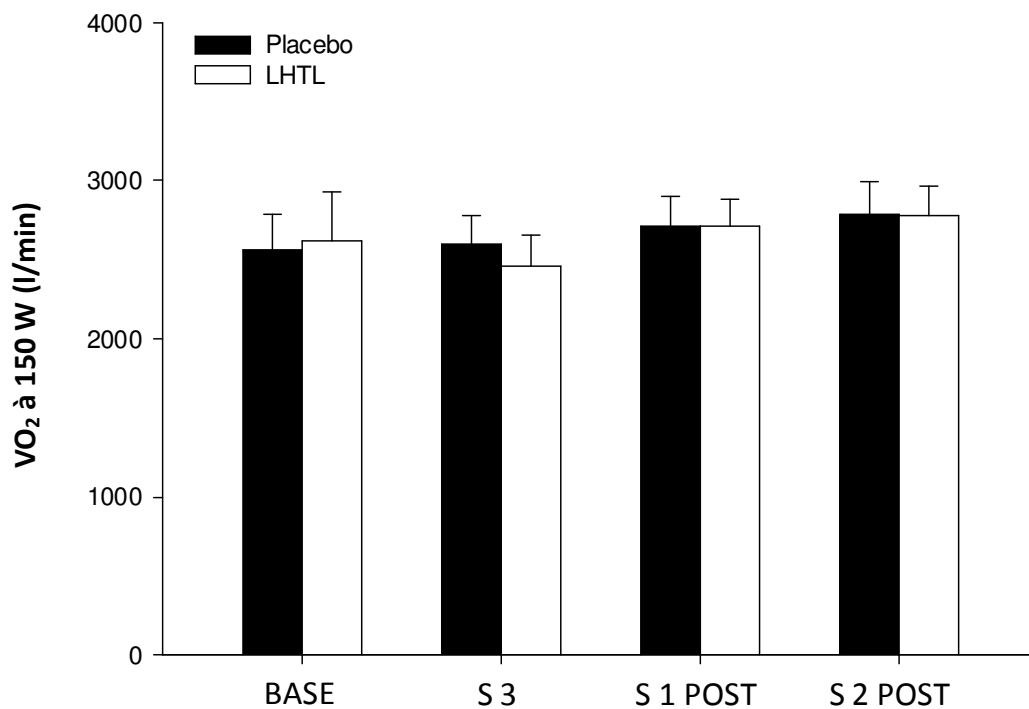


Figure 5b. Efficacité à l'exercice sous-maximal de pédalage en hypoxie normobare (2500 m). L'efficacité a été évaluée au moyen de la VO_2 moyennée sur la dernière minute d'effort du palier de 5 min à 150 watts. Les histogrammes correspondent aux moyennes, avec présentation de l'erreur standard. * $P < 0,05$ vs BASE.

Epreuve maximale d'endurance "contre la montre":

La puissance moyenne au cours des 26,15 km de l'épreuve « contre la montre », exprimée en watt par kg, est présentée dans la figure 6. Nous avons observé une tendance progressive à une amélioration de la performance lors de cette épreuve chez tous nos sujets au cours des huit semaines, tendance atteignant en moyenne 5 % à la fin de l'étude ($p = 0,12$). Cependant, nous n'avons pas trouvé d'influence significative de l'intervention LHTL, de telle sorte que la performance d'endurance maximale était toujours semblable entre les deux groupes. A la fin de l'intervention expérimentale, c'est-à-dire à S 4, la performance en endurance maximale était augmentée de 5% dans le groupe placebo et de 2% dans le groupe LHTL (augmentation non significative dans les deux cas).

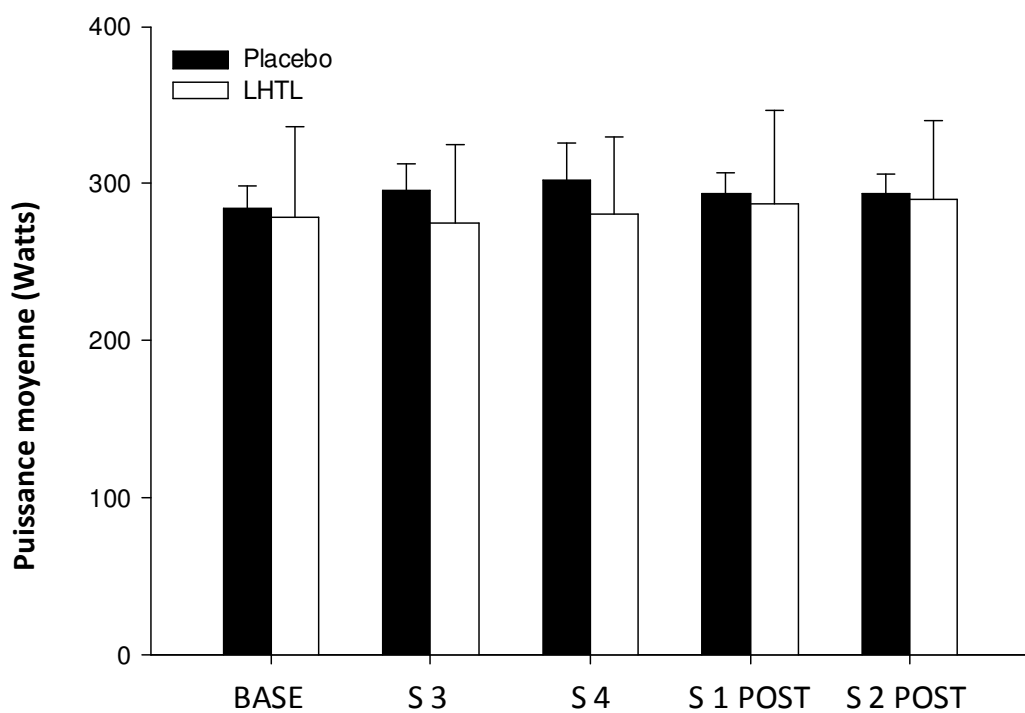


Figure 6. Epreuve d'endurance maximale "contre la montre". La performance lors de cette épreuve est exprimée par la puissance moyenne développée lors d'un « contre la montre » simulée de 26,15 km. Les histogrammes correspondent aux moyennes, avec présentation de l'erreur standard. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes.

Discussion

Dans cette étude, nous avons utilisé un protocole expérimental en double insu versus groupe placebo, afin d'étudier les effets de l'intervention LHTL sur la performance en endurance chez des athlètes de haut niveau entraînés en endurance. Le principal résultat de cette étude est que LHTL ne modifie ni Hb_{mass} , ni la performance lors d'une épreuve contre la montre de 26 km, ni VO_2 max, ni l'efficacité à l'exercice en normoxie ou en hypoxie normobare modérée. Ces résultats indiquent donc qu'une intervention de quatre semaines LHTL avec utilisation d'hypoxie normobare n'aboutit pas à un gain spécifique de performance, par rapport à un entraînement conventionnel en endurance, chez une population de cyclistes de haut niveau.

Impact de LHTL sur la performance aérobie

Nos données diffèrent des résultats obtenus lors de la première étude LHTL (36), ainsi que lors d'études subséquentes au cours desquelles une amélioration de VO_2 max (8, 17, 53, 60) ou de la performance en endurance (60, 62) a été démontrée. Ceci est surprenant dans la mesure où nous avons mis en œuvre un protocole LHTL conforme aux recommandations, qui indiquent qu'une exposition adéquate peut aller de 4 semaines à 2500 – 3000 m (12-16 heures par jour) (64) jusqu'à 18 jours à 2500 m (12 heures par jours) (47). La dose totale d'hypoxie administrée dans notre étude, qui était supérieure à 440 heures à 2500-3000 m, peut être considérée comme la plus élevée, en comparaison des études antérieures (8, 20, 35, 36, 47, 51-53, 55, 56, 61, 62, 64).

Le strict contrôle de l'atmosphère administré dans les deux groupes, la saturation en O_2 plus basse dans le groupe LHTL, associée à des niveaux plus élevés d'Epo urinaire et de nombre des réticulocytes, confirme l'hypoxémie chez nos sujets. Dans l'analyse de nos résultats, nous pouvons donc exclure la possibilité d'une insuffisance du stimulus hypoxique dans le groupe LHTL.

De plus, l'administration d'une supplémentation orale quotidienne en fer a permis d'éviter toute carence martiale potentiellement préjudiciable à l'augmentation de la masse érythrocytaire. Enfin, l'intensité d'entraînement a été bien préservée dans les deux groupes tout au long de l'étude, et les tendances à l'augmentation de VO_2 max et de l'endurance maximale chez nos sujets initialement très entraînés suggère que le stimulus entraînement

était adéquat. Les présents résultats soulèvent donc la question suivante : pourquoi le groupe LHTL n'a-t-il pas bénéficié d'un gain de performance spécifique au terme de l'intervention LHTL de quatre semaines ?

Bien que nos résultats soient inattendus, ils ne sont pas isolés dans la mesure où les effets bénéfiques observés initialement (36) n'ont pas pu être confirmés par toutes les études ultérieures (20, 51).

Ces résultats divergents peuvent en partie s'expliquer du fait des différences entre les protocoles expérimentaux, en particulier concernant la dose d'hypoxie. D'autre part, aucune des études précédentes ne comportait de groupe placebo. Cet aspect semble pourtant crucial pour étudier la méthode LHTL, dont les effets attendus restent, quoi qu'il en soit, modestes (21).

Une méta-analyse récente, menée sur 51 études sur l'entraînement en altitude, a montré que le gain potentiel de performance chez l'athlète élite se situe aux alentours de 4 % (6).

Il est important de noter que, dans ce contexte, la diversité des études prises en compte est susceptible d'induire des variations importantes pouvant expliquer le résultat de la méta-analyse. Il est néanmoins surprenant de constater qu'une étude antérieure évaluant le rôle de l'effet placebo sur la performance en endurance maximale chez des cyclistes compétitifs a mis en évidence des améliorations « placebo » semblables à celles observées ici (12). De plus, lors d'essais « ouverts », comme cela a été le cas dans toutes les études LHTL précédentes, la connaissance du traitement (hypoxie ou contrôle) non seulement aboutit à un gain de performance dans le groupe recevant le traitement hypoxie, mais également détériore la performance dans le groupe contrôle par le biais d'un effet « nocebo » (4), c'est-à-dire un impact négatif lié à des attentes inexistantes et donc un phénomène de démotivation. Un tel processus serait susceptible d'augmenter l'écart entre les sujets d'un groupe à l'autre et, en définitive, aboutit à une différence significative dans certaines études. Cependant, dans la présente étude, nous devons admettre que nous n'avons pas réussi à reproduire les adaptations physiologiques proposées comme étant responsables des gains de performance consécutifs à LHTL, et donc la conclusion selon laquelle les résultats antérieurs sont liés à un effet placebo n'est que partiellement soutenue par nos résultats et doit donc être interprétée avec beaucoup de prudence. L'absence de modifications physiologiques dans le groupe LHTL est discutée ci-dessous.

Mécanismes potentiels associés à LHTL

Les mécanismes potentiels sous-jacents ont récemment fait l'objet d'un débat dans une discussion dans le *Journal of Applied Physiology* (21, 37). Dans celui-ci, Levine et Stray-Gundersen défendent l'idée que les améliorations de performance dans leur étude LHTL (36) étaient dues à un gain de 8 % de la masse érythrocytaire, lequel était corrélé ($r = 0,37$; $P = 0,02$) à l'augmentation de $VO_2\text{max}$. Ceci leur a permis de conclure que le mécanisme responsable de l'effet ergogénique de LHTL était lié à une augmentation de la capacité de transport convectif de l' O_2 relative à la stimulation de l'érythropoïèse induite par l'hypoxie. Cette approche semble convaincante d'une part parce que le transport convectif de l' O_2 est le principal facteur limitant de $VO_2\text{max}$ (34, 54) et d'autre part car les manipulations aiguës de la capacité de transport de l' O_2 du sang induisent des modifications concomitantes de $VO_2\text{max}$ (15, 19, 42).

Cependant, d'autres études LHTL n'ont pas pu mettre en évidence un tel effet érythropoïétique de LHTL (1, 20, 51, 55). Pour expliquer cela, il a été proposé que le stimulus hypoxie était insuffisant dans ces études pour provoquer une réponse détectable (37). En fait, dans les études où Hb_{mass} n'a pas augmenté, si l'on compare le temps total d'exposition à l'hypoxie (< 250 heures), on constate qu'il est de loin inférieur au temps d'exposition (> 560 heures) utilisé dans l'étude initiale (36). Des revues récentes suggèrent également qu'une dose minimale d'hypoxie est cruciale afin de stimuler l'érythropoïèse par l'intervention LHTL (35, 47, 61, 64).

Comme indiqué ci-dessus, l'exposition hypoxique utilisée dans la présente étude se conformait ces recommandations. Néanmoins, en dépit de la quantification répétée de Hb_{mass} , nous n'avons pas observé d'augmentation de ce paramètre dans le groupe LHTL, les changements notés n'étant guère supérieurs à ceux induits par les variations biologiques naturelles (45).

Dans notre étude, l'augmentation de [Hb] dans les deux groupes n'était pas causée par l'érythropoïèse mais par une réduction du volume plasmatique. Ce phénomène a pu contrebalancer l'effet ergogénique d'une élévation de la capacité de transport de l' O_2 du sang (29). En faveur de cette hypothèse, nous n'avons pas observé de corrélation entre les changements individuels de [Hb] et ceux de $VO_2\text{max}$.

Le fait que Hb_{mass} ne soit pas modifié soulève la question suivante : pourquoi le stimulus hypoxique n'a-t-il pas abouti à la même réponse que celle précédemment observée par Levine et collaborateurs (36) ?

Dans leur étude originale, les auteurs ont soumis leurs sujets à un environnement naturel d'altitude, par opposition à l'environnement artificiel créé par l'hypoxie normobare. De ce fait, il est tentant de conclure que cet aspect pourrait expliquer les différences entre les deux études. Dans la mesure où i) la réalisation d'un camp d'altitude représente un effort logistique important, et ii) les conditions géographiques ne permettent pas cette approche dans tous les pays, l'utilisation de l'hypoxie normobare apparaît comme une alternative intéressante pour les athlètes. Cependant, cela présuppose que les réponses à l'altitude sont uniquement basées sur la pression partielle d' O_2 et non liées à la pression barométrique. Cet aspect a récemment fait l'objet d'une évaluation (13) et plusieurs études ont mis en évidence de légères différences entre les effets de l'hypoxie normobarique et hypobarique (39, 49, 57).

Un point important est que la réduction du contenu artériel en O_2 semble plus marquée en hypoxie hypobarique versus hypoxie normobarique (57). C'est pourquoi l'altitude minimale recommandée pour l'entraînement LHTL est plus élevée dans le cas de l'hypoxie normobarique, en comparaison de l'hypoxie hypobarique (47, 64), toutefois cela a été pris en compte dans la présente étude.

Il est également important de noter qu'une étude précédemment conduite dans le même centre, employant un niveau d'hypoxie normobare similaire, avait mis en évidence une augmentation marquée de Hb_{mass} dans le groupe expérimental (8). Nous concluons donc que le niveau d'hypoxie appliqué dans notre étude ne peut pas expliquer l'absence de réponse érythropoïétique dans le groupe LHTL.

Une autre conséquence de l'utilisation de l'hypoxie normobare est que les athlètes doivent séjourner dans le centre, ou même dans une tente, pendant une grande partie de la journée, ce qui peut limiter leurs possibilités d'activités physiques quotidiennes. Il est possible que de telles périodes prolongées de confinement dans la chambre aient contribué aux résultats négatifs de notre étude. En faveur de cette supposition, la diminution marquée du volume plasmatique observée dans les deux groupes peut présenter une certaine analogie avec une condition de type « bed-rest », qui correspond à une condition d'inactivité connue pour être à l'origine d'une contraction du volume plasmatique (25). Suivant ce scénario, il est possible

que l'hémoconcentration résultante ait pu supprimer le stimulus Epo et donc contrebalancer le potentiel stimulus érythropoïétique normalement induit par LHTL (5).

Bien que nos résultats ne permettent pas d'expliquer ce phénomène d'hémoconcentration, l'augmentation de l'Epo urinaire observée uniquement dans le groupe LHTL ne plaide pas en faveur d'une suppression de la réponse érythropoïétique dans ce groupe. D'autre part, il est peu vraisemblable que la contraction de volume plasmatique soit due à l'inactivité, dans la mesure où il a été démontré que l'hémoconcentration induite par la condition bed-rest était abolie lorsque les sujets réalisaient une seule heure d'exercice quotidien (22) (par opposition aux 2-6 heures d'exercice quotidien effectuées par nos sujets. De plus, nos sujets n'étaient pas en situation de bed-rest durant les 16 heures passées dans la chambre, mais étaient davantage en position assise (TV, ordinateur), ce qui est difficilement comparable à une position allongée (axe du corps : -6 %) permanente utilisée dans les études de bed-rest (25, 44). Enfin, il est important de souligner qu'une intervention LHTL similaire a été appliquée antérieurement dans le même centre par nous-mêmes avec succès (8), indiquant que les résultats de la présente étude sont difficilement attribuables à des erreurs méthodologiques.

Bien que l'absence d'augmentation de Hb_{mass} soit un résultat inattendu dans notre étude, celui-ci est partiellement en accord avec une analyse rétrospective des données originales de Levine et Stray-Gundersen montrant que l'augmentation de la masse érythrocytaire était constatée seulement chez les sujets présentant également une amélioration de la performance en endurance, soit 55 % des sujets. Ceci illustre la grande variabilité inter-individuelle de la réponse à la stimulation LHTL (11). Des études montrent par ailleurs que l'augmentation de l'érythropoïétine sérique peut varier considérablement, d'un facteur > 40 entre individus chroniquement exposés à une altitude très élevée (48), ou de -41 à 400 % chez des sujets exposés brièvement à une hypoxie modérée (18).

Il semble donc que dans les études LHTL, la survenue (ou non) d'un effet sur Hb_{mass} peut dépendre de la composition aléatoire des groupes expérimentaux. Cet aspect pourrait donc expliquer les résultats divergents observés entre les études LHTL en ce qui concerne le gain de Hb_{mass} et par là même l'absence d'augmentation de Hb_{mass} dans la présente étude. Donc, alors que des études antérieures indiquent que LHTL aboutit à une stimulation chez certains athlètes (8, 36, 56, 60, 62), nos résultats montrent que cette réponse n'est pas reproductible chez tous les athlètes et pourrait être expliquée par des réponses individuelles à l'hypoxie

très différentes (27). Il semble donc important pour les entraîneurs et athlètes de connaître cette notion et de garder présent à l'esprit qu'à ce jour, la réponse érythropoïétique suite à une stimulation LHTL reste difficile à prédire.

L'autre argument généralement avancé pour expliquer les gains de performance induits par LHTL est relatif aux adaptations musculaires squelettiques à l'hypoxie (21). Gore et collaborateurs ont basé cette hypothèse sur le fait que LHTL induit une augmentation de l'efficacité à l'exercice (20, 55, 56) et du pouvoir tampon du muscle (20). L'efficacité à l'exercice est, parallèlement à VO_2 max et au pourcentage de VO_2 max auquel l'exercice est réalisé, l'une des composantes majeures déterminant la vitesse lors d'une épreuve d'endurance (14, 28). De ce fait, toute amélioration de l'efficacité à l'exercice suite à l'intervention LHTL aurait été susceptible d'améliorer la performance de nos sujets au cours de l'épreuve de contre la montre. Cependant, nous n'avons pas observé de modification de VO_2 systémique durant l'exercice sous-maximale de pédalage. En accord avec ce résultat, nos données musculaires indiquent une capacité oxydative inchangée (au moyen d'une analyse de la respiration mitochondriale). Bien qu'une efficacité inchangée après LHTL ait par ailleurs été mise en évidence (41), les différences avec les études montrant une réduction de VO_2 lors d'un exercice sous-maximal (20, 30, 31, 55, 56) restent difficiles à expliquer. Toujours est-il qu'aucune des études antérieures ne fournit une description objective de l'intensité d'entraînement, laquelle était soit contrôlée par un feedback subjectif par l'athlète lui-même (20, 55), ou encore non contrôlée (30, 31, 56).

Il est par conséquent tentant de spéculer qu'en situation d'essai ouvert, les sujets LHTL sont plus enclins à s'entraîner davantage que les sujets contrôle, ceci pouvant induire une augmentation de l'efficacité de course chez les sujets LHTL (16).

En résumé, les présents résultats ne soutiennent pas l'hypothèse selon laquelle LHTL améliore suffisamment l'efficacité à l'exercice, de telle sorte que la performance aérobie soit augmentée. Cette affirmation est en accord avec nos résultats principaux, qui ne démontrent aucune amélioration des paramètres en lien avec la performance en endurance.

Effet de l'intervention LHTL sur VO_2 max en hypoxie

Les disciplines d'hiver, ainsi que d'autres disciplines sportives, font régulièrement l'objet de compétitions en moyenne altitude, jusqu'à 2500 m. Il est admis que le niveau modéré d'hypoxie rencontré à ces altitudes est suffisant pour diminuer VO_2 max par une réduction du

contenu artériel en O₂ (24, 46), et ce phénomène semble amplifié chez des individus très entraînés (32, 33). Les athlètes ont la possibilité d'atténuer cet effet par le biais d'une stimulation de l'érythropoïèse entraînant une normalisation du contenu artériel en O₂. Parmi ces moyens, une acclimatation préalable peut partiellement restaurer VO₂max en hypoxie modérée (3, 10). D'autre part, l'effet ergogénique d'une stimulation érythropoïétique par le biais d'un traitement à l'Epo recombinante est particulièrement prononcé lorsque l'exercice est accompli en moyenne altitude (50). Par conséquent, une acclimatation à l'altitude semble requise pour parvenir à la meilleure performance possible lors d'une compétition d'endurance en altitude, en particulier à un niveau élite, où des différences de 0,5 % peuvent être décisives (23). Cependant, au cours du processus d'acclimatation, les athlètes sont confrontés aux effets délétères que l'hypoxie peut avoir sur la qualité de l'entraînement à intensité élevée (7), ce qui, en retour, peut contrebalancer le bénéfice potentiel induit par l'érythropoïèse. En ce sens, LHTL représente une façon élégante de s'affranchir de ce dilemme, car les intensités d'entraînement sont maintenues lors de l'entraînement en basse altitude. En faveur de cette affirmation, une étude a récemment montré qu'une acclimatation de trois semaines à 2340 m (de type LHTL) permettait de restaurer partiellement VO₂max (58). Contrairement à ces données, nos résultats ne soutiennent pas l'hypothèse selon laquelle LHTL permet de restituer partiellement VO₂max à l'altitude simulée de 2500 m. Le fait que VO₂max à 2500 m reste inchangé après l'intervention LHTL, en dépit d'une augmentation significative de [Hb], suggère que soit le débit cardiaque maximal, soit l'extraction d'O₂, soit les deux, étaient diminués à ce moment-là. Nous concluons donc qu'une préparation LHTL préalable à une compétition en moyenne altitude ne confère pas d'avantage supplémentaire, du moins chez le cycliste élite.

Limitations

La mesure soignée et répétée des volumes intra-vasculaires de nos sujets indiquait que LHTL était associé à une diminution significative du volume plasmatique, aboutissant à une hémococoncentration. Comme indiqué précédemment, nous n'avons pas d'explication à ce phénomène, mais pensons néanmoins que ce résultat n'est pas lié à notre protocole expérimental, et en particulier à la situation de confinement dans les chambres.

On peut émettre l'hypothèse que l'hémococoncentration était à l'origine d'une suppression de l'Epo dans le groupe LHTL ayant contribué aux résultats négatifs de notre étude (5). Bien

que les échantillons urinaires obtenus aient confirmé une réponse érythropoïétique dans le groupe LHTL, il est important de préciser que notre mesure urinaire n'offre ni une résolution temporelle élevée, ni la précision d'un échantillon sanguin (40), ce qui nous empêche d'exclure totalement la contribution négative de l'hémoconcentration.

Une autre limitation est liée à la prescription d'entraînement pour le groupe LHTL, dans la mesure où les sujets avaient pour consigne de maintenir leur entraînement aussi stable que possible. Bien que cela n'ait pas été confirmé scientifiquement, une légère réduction de l'effort d'entraînement au début d'un entraînement LHTL semble préférable afin d'éviter tout surentraînement. Néanmoins, dans la mesure où nous avons jugé l'insu comme étant la variable la plus pertinente pour notre étude, nous n'avons pas pu adapter la prescription d'entraînement selon l'altitude (simulée) de résidence. Quoiqu'il en soit, nous pensons que cet aspect n'a pas contribué à masquer les effets de l'intervention. En effet, dans des études précédentes où un effet ergogénique de LHTL a pu être démontré, la charge d'entraînement était similaire dans les deux groupes (8, 36, 53).

Il est important de noter que les caractéristiques de notre protocole n'ont pas permis aux sujets de planifier une réelle période de récupération préalable aux tests d'effort, à la différence d'une préparation à une compétition. Afin d'éviter toute interférence avec le respect de la prescription d'entraînement, les sujets ont reçu comme consigne de réaliser seulement une seule journée d'entraînement léger avant les jours de test. Nous sommes conscients du fait que cela correspondait à une récupération a minima, ce qui a pu interférer avec la performance durant les tests. Néanmoins, cette contrainte ayant été la même pour tous les athlètes, il est peu probable que les différences entre groupes aient été masquées par des phénomènes de fatigue.

Par ailleurs se pose la question de savoir si l'altitude du centre d'hébergement et celle de l'hôpital (1000 m environ) a pu contribuer aux résultats observés. Un premier élément de réponse est que l'effet bénéfique potentiel d'une réponse érythropoïétique ne peut en principe qu'être majoré en situation d'hypoxie légère (50).

Par ailleurs, on peut argumenter que les deux semaines préparatoires passées à 1100 m ont pu déclencher une légère réponse physiologique atténuant l'adaptation subséquente du groupe LHTL lors de la période d'intervention expérimentale. Cela est toutefois peu probable, car même une altitude supérieure (1600 m) n'entraîne pas de modification de [Hb] ou de l'hématocrite (63). De plus, une étude antérieure menée dans ce centre selon un

protocole semblable a permis de montrer un effet ergogénique de LHTL chez des coureurs de demi-fond (8). Donc l'altitude de la structure d'hébergement (CNSNMM) n'est pas un facteur pertinent pour expliquer les résultats de cette étude.

Enfin, nous souhaitons préciser que nous avons utilisé ici une exposition hypoxique normobarique, et donc nos conclusions par rapport à l'utilisation de l'hypoxie naturelle (hypobarique) pour LHTL sont forcément limitées. Les études ultérieures devront notamment évaluer si les athlètes répondent différemment aux deux formes d'hypoxie.

Conclusion

Notre étude a testé les hypothèses suivantes: 1) LHTL induit un effet positif sur la performance aérobie, et cet effet est lié à des adaptations physiologiques et non pas à un effet placebo ; 2) LHTL augmente $VO_2\max$ à l'altitude simulée de 2500 m ; 3) les gains de performance sont corrélés aux gains de Hb_{mass} . Contrairement à nos hypothèses initiales, nos résultats suggèrent que LHTL ne semble pas augmenter la performance en endurance chez le cycliste entraîné en endurance, ni en basse altitude, ni en moyenne altitude. De plus, nos résultats indiquent que la réponse érythropoïétique à LHTL peut varier considérablement selon les individus. Notre conclusion est que LHTL ne semble pas être efficace chez des cyclistes entraînés en endurance et disposant à la base d'un potentiel aérobie très élevé. Il est cependant tout à fait possible que les effets de LHTL varient d'une spécialité sportive à l'autre, ce qui implique que nos résultats ne sont pas forcément extrapolables à d'autres disciplines d'endurance.

Remerciements

Cette étude a été subventionnée par l'Office fédéral des Sports de Macolin (Suisse), par le Ministère des Sports et l'Institut National du Sport, de l'Expertise et de la Performance (INSEP, France), et par Team Danmark (Danemark).

References

1. **Ashenden MJ, Gore CJ, Dobson GP, and Hahn AG.** "Live high, train low" does not change the total haemoglobin mass of male endurance athletes sleeping at a simulated altitude of 3000 m for 23 nights. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 80: 479-484, 1999.
2. **ATS/ACCP.** ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 211-277, 2003.
3. **Bender PR, Groves BM, McCullough RE, McCullough RG, Huang SY, Hamilton AJ, Wagner PD, Cymerman A, and Reeves JT.** Oxygen transport to exercising leg in chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 65: 2592-2597, 1988.
4. **Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, and Colloca L.** When words are painful: unraveling the mechanisms of the placebo effect. *Neuroscience* 147: 260-271, 2007.
5. **Berglund B, Gennser M, Ornhaugen H, Ostberg C, and Wide L.** Erythropoietin concentrations during 10 days of normobaric hypoxia under controlled environmental circumstances. *Acta Physiol Scand* 174: 225-229, 2002.
6. **Bonetti DL and Hopkins WG.** Sea-level exercise performance following adaptation to hypoxia: a meta-analysis. *Sports Med* 39: 107-127, 2009.
7. **Brosnan MJ, Martin DT, Hahn AG, Gore CJ, and Hawley JA.** Impaired interval exercise responses in elite female cyclists at moderate simulated altitude. *J Appl Physiol* 89: 1819-1824, 2000.
8. **Brugniaux JV, Schmitt L, Robach P, Nicolet G, Fouillot JP, Moutereau S, Lasne F, Pialoux V, Saas P, Chorvot MC, Cornolo J, Olsen NV, and Richalet JP.** Eighteen days of "living high, training low" stimulate erythropoiesis and enhance aerobic performance in elite middle-distance runners. *J Appl Physiol* 100: 203-211, 2006.
9. **Burge CM and Skinner SL.** Determination of hemoglobin mass and blood volume with CO: evaluation and application of a method. *J Appl Physiol* 79: 623-631, 1995.
10. **Calbet JA, Boushel R, Radegran G, Sondergaard H, Wagner PD, and Saltin B.** Why is VO₂ max after altitude acclimatization still reduced despite normalization of arterial O₂ content? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284: R304-316, 2003.
11. **Chapman RF, Stray-Gundersen J, and Levine BD.** Individual variation in response to altitude training. *J Appl Physiol* 85: 1448-1456, 1998.
12. **Clark VR, Hopkins WG, Hawley JA, and Burke LM.** Placebo effect of carbohydrate feedings during a 40-km cycling time trial. *Med Sci Sports Exerc* 32: 1642-1647, 2000.
13. **Conkin J and Wessel JH, 3rd.** Critique of the equivalent air altitude model. *Aviat Space Environ Med* 79: 975-982, 2008.
14. **di Prampero PE.** The energy cost of human locomotion on land and in water. *Int J Sports Med* 7: 55-72, 1986.
15. **Eklom B, Wilson G, and Astrand PO.** Central circulation during exercise after venesection and reinfusion of red blood cells. *J Appl Physiol* 40: 379-383, 1976.
16. **Franch J, Madsen K, Djurhuus MS, and Pedersen PK.** Improved running economy following intensified training correlates with reduced ventilatory demands. *Med Sci Sports Exerc* 30: 1250-1256, 1998.
17. **Garvican LA, Pottgiesser T, Martin DT, Schumacher YO, Barras M, and Gore CJ.** The contribution of haemoglobin mass to increases in cycling performance induced by simulated LHTL. *Eur J Appl Physiol*, 2010.
18. **Ge RL, Witkowski S, Zhang Y, Alfrey C, Sivieri M, Karlsen T, Resaland GK, Harber M, Stray-Gundersen J, and Levine BD.** Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 92: 2361-2367, 2002.
19. **Gledhill N.** Blood doping and related issues: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 14: 183-189, 1982.
20. **Gore CJ, Hahn AG, Aughey RJ, Martin DT, Ashenden MJ, Clark SA, Garnham AP, Roberts AD, Slater GJ, and McKenna MJ.** Live high:train low increases muscle buffer capacity and submaximal cycling efficiency. *Acta Physiol Scand* 173: 275-286, 2001.

21. **Gore CJ and Hopkins WG.** Counterpoint: positive effects of intermittent hypoxia (live high:train low) on exercise performance are not mediated primarily by augmented red cell volume. *J Appl Physiol* 99: 2055-2057; discussion 2057-2058, 2005.
22. **Greenleaf JE, Bernauer EM, Ertl AC, Trowbridge TS, and Wade CE.** Work capacity during 30 days of bed rest with isotonic and isokinetic exercise training. *J Appl Physiol* 67: 1820-1826, 1989.
23. **Hopkins WG and Hewson DJ.** Variability of competitive performance of distance runners. *Med Sci Sports Exerc* 33: 1588-1592, 2001.
24. **Hughes RL, Clode M, Edwards RH, Goodwin TJ, and Jones NL.** Effect of inspired O₂ on cardiopulmonary and metabolic responses to exercise in man. *J Appl Physiol* 24: 336-347, 1968.
25. **Iwasaki KI, Zhang R, Zuckerman JH, Pawelczyk JA, and Levine BD.** Effect of head-down-tilt bed rest and hypovolemia on dynamic regulation of heart rate and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279: R2189-2199, 2000.
26. **Jacobs RA, Rasmussen P, Siebenmann C, Diaz V, Gassmann M, Pesta D, Gnaiger E, Nordsborg NB, Robach P, and Lundby C.** Determinants of time trial performance and maximal incremental exercise in highly trained endurance athletes. *J Appl Physiol*, 2011 (sept 1, ahead of print).
27. **Jedlickova K, Stockton DW, Chen H, Stray-Gundersen J, Witkowski S, Ri-Li G, Jelinek J, Levine BD, and Prchal JT.** Search for genetic determinants of individual variability of the erythropoietin response to high altitude. *Blood Cells Mol Dis* 31: 175-182, 2003.
28. **Joyner MJ and Coyle EF.** Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J Physiol* 586: 35-44, 2008.
29. **Kanstrup IL and Ekblom B.** Acute hypervolemia, cardiac performance, and aerobic power during exercise. *J Appl Physiol* 52: 1186-1191, 1982.
30. **Katayama K, Matsuo H, Ishida K, Mori S, and Miyamura M.** Intermittent hypoxia improves endurance performance and submaximal exercise efficiency. *High Alt Med Biol* 4: 291-304, 2003.
31. **Katayama K, Sato K, Matsuo H, Ishida K, Iwasaki K, and Miyamura M.** Effect of intermittent hypoxia on oxygen uptake during submaximal exercise in endurance athletes. *Eur J Appl Physiol* 92: 75-83, 2004.
32. **Koistinen P, Takala T, Martikkala V, and Leppaluoto J.** Aerobic fitness influences the response of maximal oxygen uptake and lactate threshold in acute hypobaric hypoxia. *Int J Sports Med* 16: 78-81, 1995.
33. **Lawler J, Powers SK, and Thompson D.** Linear relationship between VO₂max and VO₂max decrement during exposure to acute hypoxia. *J Appl Physiol* 64: 1486-1492, 1988.
34. **Levine BD.** .VO₂max: what do we know, and what do we still need to know? *J Physiol* 586: 25-34, 2008.
35. **Levine BD and Stray-Gundersen J.** Dose-response of altitude training: how much altitude is enough? *Adv Exp Med Biol* 588: 233-247, 2006.
36. **Levine BD and Stray-Gundersen J.** "Living high-training low": effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J Appl Physiol* 83: 102-112, 1997.
37. **Levine BD and Stray-Gundersen J.** Point: positive effects of intermittent hypoxia (live high:train low) on exercise performance are mediated primarily by augmented red cell volume. *J Appl Physiol* 99: 2053-2055, 2005.
38. **Levine BD and Stray-Gundersen J.** A practical approach to altitude training: where to live and train for optimal performance enhancement. *Int J Sports Med* 13 Suppl 1: S209-212, 1992.
39. **Loeppky JA, Roach RC, Maes D, Hinghofer-Szalkay H, Roessler A, Gates L, Fletcher ER, and Icenogle MV.** Role of hypobaria in fluid balance response to hypoxia. *High Alt Med Biol* 6: 60-71, 2005.
40. **Lonnberg M, Dehnes Y, Drevin M, Garle M, Lamon S, Leuenberger N, Quach T, and Carlsson J.** Rapid affinity purification of erythropoietin from biological samples using disposable monoliths. *J Chromatogr A* 1217: 7031-7037, 2010.

41. **Lundby C, Calbet JA, Sander M, van Hall G, Mazzeo RS, Stray-Gundersen J, Stager JM, Chapman RF, Saltin B, and Levine BD.** Exercise economy does not change after acclimatization to moderate to very high altitude. *Scand J Med Sci Sports* 17: 281-291, 2007.
42. **Lundby C, Robach P, Boushel R, Thomsen JJ, Rasmussen P, Koskolou M, and Calbet JA.** Does recombinant human Epo increase exercise capacity by means other than augmenting oxygen transport? *J Appl Physiol* 105: 581-587, 2008.
43. **Lundby C, Thomsen JJ, Boushel R, Koskolou M, Warberg J, Calbet JA, and Robach P.** Erythropoietin treatment elevates haemoglobin concentration by increasing red cell volume and depressing plasma volume. *J Physiol* 578: 309-314, 2007.
44. **Perhonen MA, Zuckerman JH, and Levine BD.** Deterioration of left ventricular chamber performance after bed rest : "cardiovascular deconditioning" or hypovolemia? *Circulation* 103: 1851-1857, 2001.
45. **Prommer N, Sottas PE, Schoch C, Schumacher YO, and Schmidt W.** Total hemoglobin mass-- a new parameter to detect blood doping? *Med Sci Sports Exerc* 40: 2112-2118, 2008.
46. **Pugh LG.** Athletes at altitude. *J Physiol* 192: 619-646, 1967.
47. **Richalet JP and Gore CJ.** Live and/or sleep high:train low, using normobaric hypoxia. *Scand J Med Sci Sports* 18 Suppl 1: 29-37, 2008.
48. **Richalet JP, Souberbielle JC, Antezana AM, Dechaux M, Le Trong JL, Bienvenu A, Daniel F, Blanchot C, and Zittoun J.** Control of erythropoiesis in humans during prolonged exposure to the altitude of 6,542 m. *Am J Physiol* 266: R756-764, 1994.
49. **Roach RC, Loeppky JA, and Icenogle MV.** Acute mountain sickness: increased severity during simulated altitude compared with normobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 81: 1908-1910, 1996.
50. **Robach P, Calbet JA, Thomsen JJ, Boushel R, Mollard P, Rasmussen P, and Lundby C.** The ergogenic effect of recombinant human erythropoietin on VO₂max depends on the severity of arterial hypoxemia. *PLoS One* 3: e2996, 2008.
51. **Robach P, Schmitt L, Brugniaux JV, Nicolet G, Duvallet A, Fouillot JP, Moutereau S, Lasne F, Pialoux V, Olsen NV, and Richalet JP.** Living high-training low: effect on erythropoiesis and maximal aerobic performance in elite Nordic skiers. *Eur J Appl Physiol* 97: 695-705, 2006.
52. **Robach P, Schmitt L, Brugniaux JV, Roels B, Millet G, Hellard P, Nicolet G, Duvallet A, Fouillot JP, Moutereau S, Lasne F, Pialoux V, Olsen NV, and Richalet JP.** Living high-training low: effect on erythropoiesis and aerobic performance in highly-trained swimmers. *Eur J Appl Physiol* 96: 423-433, 2006.
53. **Robertson EY, Saunders PU, Pyne DB, Aughey RJ, Anson JM, and Gore CJ.** Reproducibility of performance changes to simulated live high/train low altitude. *Med Sci Sports Exerc* 42: 394-401, 2010.
54. **Saltin B and Strange S.** Maximal oxygen uptake: "old" and "new" arguments for a cardiovascular limitation. *Med Sci Sports Exerc* 24: 30-37, 1992.
55. **Saunders PU, Telford RD, Pyne DB, Cunningham RB, Gore CJ, Hahn AG, and Hawley JA.** Improved running economy in elite runners after 20 days of simulated moderate-altitude exposure. *J Appl Physiol* 96: 931-937, 2004.
56. **Saunders PU, Telford RD, Pyne DB, Hahn AG, and Gore CJ.** Improved running economy and increased hemoglobin mass in elite runners after extended moderate altitude exposure. *J Sci Med Sport* 12: 67-72, 2009.
57. **Savourey G, Launay JC, Besnard Y, Guinet A, and Travers S.** Normo- and hypobaric hypoxia: are there any physiological differences? *Eur J Appl Physiol* 89: 122-126, 2003.
58. **Schuler B, Thomsen JJ, Gassmann M, and Lundby C.** Timing the arrival at 2340 m altitude for aerobic performance. *Scand J Med Sci Sports* 17: 588-594, 2007.
59. **Sonetti DA, Wetter TJ, Pegelow DF, and Dempsey JA.** Effects of respiratory muscle training versus placebo on endurance exercise performance. *Respir Physiol* 127: 185-199, 2001.
60. **Stray-Gundersen J, Chapman RF, and Levine BD.** "Living high-training low" altitude training improves sea level performance in male and female elite runners. *J Appl Physiol* 91: 1113-1120, 2001.

61. **Stray-Gundersen J and Levine BD.** Live high, train low at natural altitude. *Scand J Med Sci Sports* 18 Suppl 1: 21-28, 2008.
62. **Wehrlin JP, Zuest P, Hallen J, and Marti B.** Live high-train low for 24 days increases hemoglobin mass and red cell volume in elite endurance athletes. *J Appl Physiol* 100: 1938-1945, 2006.
63. **Weil JV, Jamieson G, Brown DW, and Grover RF.** The red cell mass--arterial oxygen relationship in normal man. Application to patients with chronic obstructive airway disease. *J Clin Invest* 47: 1627-1639, 1968.
64. **Wilber RL, Stray-Gundersen J, and Levine BD.** Effect of hypoxic "dose" on physiological responses and sea-level performance. *Med Sci Sports Exerc* 39: 1590-1599, 2007.

Fait à Chamonix, le 13 septembre 2011



Paul Robach

*Responsable scientifique du projet
pour le compte de l'ENSA*