



Université de Montréal

Préconditionnement ischémique et exercice : de la réadaptation à la performance

Par

François Lalonde

Département de kinésiologie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures

En vue de l'obtention du grade de

*Philosophiæ doctor* (Ph. D.)

en Sciences de l'activité physique,

physiologie de l'exercice appliqué

Mai 2015

© François Lalonde, 2015

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Préconditionnement ischémique et exercice : de la réadaptation à la performance

Présentée par :

**François Lalonde**

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Président rapporteur: Dave Ellemberg

Directeur : Daniel Curnier

Membre du jury : Raynald Bergeron

Examineur externe : Steve Alain Comtois

Représentation du doyen de la FES : Denis deBlois

Thèse acceptée le : 12 juin 2015

## SOMMAIRE

La pratique d'activité physique fait partie intégrante des recommandations médicales pour prévenir et traiter les maladies coronariennes. Suivant un programme d'entraînement structuré, serait-il possible d'améliorer la réponse à l'exercice tout en offrant une protection cardiaque au patient? C'est ce que semblent démontrer certaines études sur le préconditionnement ischémique (PCI) induit par un test d'effort maximal. Les mêmes mécanismes physiologiques induits par le PCI sont également observés lorsqu'un brassard est utilisé pour créer des cycles d'ischémie/reperfusion sur un muscle squelettique. Cette méthode est connue sous l'appellation : préconditionnement ischémique à distance (PCID). À l'autre extrémité du spectre de l'activité physique, des sportifs ont utilisé le PCID durant leur échauffement afin d'améliorer leurs performances. C'est dans l'objectif d'étudier ces prémisses que se sont construits les projets de recherches suivants.

La première étude porte sur les effets du PCID sur des efforts supra maximaux de courte durée. Les sujets (N=16) ont exécuté un test alactique (6 \* 6 sec. supra maximales) suivi d'un test lactique (30 secondes supra maximales) sur ergocycle. Les sujets avaient été aléatoirement assignés à une intervention PCID ou à une intervention contrôle (CON) avant d'entreprendre les efforts. La procédure PCID consiste à effectuer quatre cycles d'ischémie de cinq minutes à l'aide d'un brassard insufflé à 50 mm Hg de plus que la pression artérielle systolique sur le bras. Les résultats de ce projet démontrent que l'intervention PCID n'a pas d'effets significatifs sur l'amélioration de performance provenant classiquement du « système anaérobie », malgré une légère hausse de la

puissance maximal en faveur du PCID sur le test de Wingate de trente secondes (795 W vs 777 W) et sur le test de force-vitesse de six secondes (856 W vs 847 W).

Le deuxième essai clinique avait pour objectif d'étudier les effets du PCID, selon la méthode élaborée dans le premier projet, lors d'un effort modéré de huit minutes (75 % du seuil ventilatoire) et un effort intense de huit minutes (115 % du seuil ventilatoire) sur les cinétiques de consommation d'oxygène. Nos résultats démontrent une accélération significative des cinétiques de consommation d'oxygène lors de l'intervention PCID par rapport au CON aux deux intensités d'effort (valeur de  $\tau_1$  à effort modéré :  $27,2 \pm 4,6$  secondes par rapport à  $33,7 \pm 6,2$ ,  $p < 0,01$  et intense :  $29,9 \pm 4,9$  secondes par rapport à  $33,5 \pm 4,1$ ,  $p < 0,001$ ) chez les sportifs amateurs (N=15). Cela se traduit par une réduction du déficit d'oxygène en début d'effort et une atteinte plus rapide de l'état stable.

Le troisième projet consistait à effectuer une revue systématique et une méta-analyse sur la thématique du préconditionnement ischémique (PCI) induit par un test d'effort chez les patients coronariens utilisant les variables provenant de l'électrocardiogramme et des paramètres d'un test d'effort. Notre recherche bibliographique a identifié 309 articles, dont 34 qui ont été inclus dans la méta-analyse, qui représente un lot de 1 053 patients. Nos analyses statistiques démontrent que dans un effort subséquent, les patients augmentent leur temps avant d'atteindre 1 mm de sous-décalage du segment ST de 91 secondes ( $p < 0,001$ ); le sous-décalage maximal diminue de 0,38 mm ( $p < 0,01$ ); le double produit à 1 mm de sous-décalage du segment ST augmente de  $1,80 \times 10^3$  mm Hg ( $p < 0,001$ ) et le temps total d'effort augmente de 50 secondes ( $p < 0,001$ ).

Nos projets de recherches ont favorisé l'avancement des connaissances en sciences de l'activité physique quant à l'utilisation d'un brassard comme stimulus au PCID avant un effort physique. Nous avons évalué l'effet du PCID sur différentes voies métaboliques à l'effort pour conclure que la méthode pourrait accélérer les cinétiques de consommation d'oxygène et ainsi réduire la plage du déficit d'oxygène. Nos découvertes apportent donc un éclaircissement quant à l'amélioration des sports de type contre-la-montre étudié par d'autres auteurs. De plus, nous avons établi des paramètres cliniques permettant d'évaluer le PCI induit par un test d'effort chez les patients coronariens.

**Mots-clés** : Préconditionnement ischémique, Préconditionnement ischémique à distance, Cinétiques de consommation d'oxygène, Échauffement, Test de Wingate, ECG, Échange gazeux, Humains, Méta-analyse.

## SUMMARY

Physical activity is an integral part of medical recommendations for preventing and treating coronary heart disease. By following a structured training program, is it possible to improve response to exercise and provide heart protection at the same time? This is suggested by certain studies on ischemic preconditioning (IPC) induced by a maximal exercise test. The same physiological mechanisms induced by IPC are also observed when a pressure cuff is used to create cycles of ischemia/reperfusion on skeletal muscle. This is known as remote ischemic preconditioning (RIPC). At the other end of the physical activity spectrum, athletes have used RIPC during warm-ups to improve performance. The following research projects were developed to study these premises.

The first trial addressed the effects of RIPC on short supra-maximal exercise. The subjects ( $N = 16$ ) performed an alactic test (six seconds of supra-maximal exercise) followed by a lactic test (30 seconds of supra-maximal exercise) on a cycle ergometer. The subjects were randomly assigned to an RIPC or CON intervention before the exercise. The RIPC procedure involved four cycles of ischemia using a pressure cuff inflated to 50 mmHg above systolic blood pressure at the arm. The results of the project show that RIPC intervention does not significantly improve performance typical of the anaerobic system, despite a slight increase in maximal power output in favour of RIPC in the 30-second Wingate test (795 W vs. 777 W) and in the 6 seconds test (856 W vs. 847 W).

The aim of the second clinical trial was to study the effects of RIPC during eight minutes of moderate exercise (75% of ventilatory threshold) and intense exercise (115% of ventilatory threshold) on the kinetics of  $O_2$  uptake. Our results showed a significant

acceleration in the kinetics of O<sub>2</sub> uptake during the RIPC intervention compared to the CON intervention for the two exercise intensities (value of 1 during moderate exercise:  $27.2 \pm 4.6$  seconds compared with  $33.7 \pm 6.2$ ,  $p < .01$  and intense exercise:  $299 \pm 4.9$  seconds compared with  $33.5 \pm 4.1$ ,  $p < .001$ ) in amateur athletes ( $N= 15$ ). This means a reduction in the oxygen deficit at the onset of exercise and more rapid achievement of the steady state.

The third project involved performing a systematic review and meta-analysis on ischemic preconditioning (IPC) induced by an exercise test in coronary patients. Our literature search identified 309 articles, 34 of which were included in the meta-analysis, which represents a batch of 1,053 patients. Our statistical analyses show that in subsequent exercise, patients' time to 1 mm ST-segment depression is augmented by 91 seconds ( $p < .001$ ); the maximum depression decreases by 0.38 mm ( $p < .01$ ); the double product at 1 mm ST-segment depression increases by  $1.80 \times 10^3$  mmHg ( $p < .001$ ) and the total time of exercise increases by 50 seconds ( $p < .001$ ).

Our research projects have promoted the advancement of knowledge in exercise science by the use of a cuff as a stimulus to the RIPC before sports performance. We evaluated the effect of the RIPC on different metabolic pathways and we concluded that the method could accelerate the kinetics of oxygen consumption and reduce the range of the oxygen deficit. In addition, we have established clinical parameters for assessing the IPC induced by a stress test for coronary patients.

**Keywords:** Ischemic preconditioning, Remote ischemic preconditioning, Oxygen uptake kinetics, Warm-up, Wingate test, ECG (EKG), Gaz exchange, Humans, Meta-analysis.



## SINTESI

Il praticare attività fisica è parte integrante delle raccomandazioni mediche atte a prevenire e trattare le coronopatie. Seguendo un programma di allenamento strutturato, sarebbe possibile migliorare la risposta all'esercizio, pur offrendo una protezione cardiaca al paziente: è ciò che sembrano dimostrare alcuni studi sul preconditionamento ischemico (PCI) indotto mediante test da sforzo massimale. Gli stessi meccanismi fisiologici indotti dal PCI vengono inoltre osservati utilizzando una fascia da braccio per creare dei cicli d'ischemia/riperfusionazione su un muscolo scheletrico. Tale metodo è conosciuto con il nome di "preconditionamento ischemico a distanza" (PCID). All'estremità opposta dello spettro dell'attività fisica, alcuni sportivi hanno impiegato il PCID durante il riscaldamento, al fine di migliorare le proprie prestazioni. I seguenti progetti di ricerca sono stati elaborati con l'obiettivo di studiare queste premesse.

Il primo studio riguarda gli effetti del PCID sugli sforzi sovramassimali di breve durata. I soggetti (N = 16) hanno effettuato un test anaerobico lattacido (6 x 6 sec. sovramassimali), seguito da un test anaerobico lattacido (30 secondi sovramassimali) su ergociclo. I soggetti sono stati aleatoriamente assegnati a un intervento di PCID o a un intervento di controllo (CON) prima di effettuare gli sforzi. La procedura di PCID consiste nell'effettuare quattro cicli d'ischemie con l'ausilio di una fascia da braccio a 50 mm Hg in più rispetto alla pressione arteriosa sistolica. I risultati del progetto dimostrano che l'intervento di PCID non ha effetti significativi sul miglioramento della prestazione proveniente classicamente dal "sistema anaerobico", nonostante un leggero aumento di potenza a favore del PCID sul test di Wingate (795 W vs 777 W) di sei secondi (856 W vs 847 W).

La seconda sperimentazione clinica aveva come obiettivo lo studio degli effetti del PCID durante uno sforzo moderato di otto minuti (75% della soglia ventilatoria) e intenso (115% della soglia ventilatoria) sulle cinetiche di consumo d'ossigeno. I nostri risultati dimostrano un'accelerazione significativa delle cinetiche di consumo d'ossigeno durante l'intervento di PCID rispetto al CON alle due intensità di sforzo (valore da 1 a sforzo moderato:  $27,2 \pm 4,6$  secondi rispetto a  $33,7 \pm 6,2$ ,  $p < 0,01$  e intenso:  $29,9 \pm 4,9$  secondi rispetto a  $33,5 \pm 4,1$ ,  $p < 0,001$ ) negli sportivi dilettanti (N= 15). Ciò si traduce con una riduzione del deficit di ossigeno all'inizio dello sforzo e un raggiungimento più rapido dello stato stazionario.

Il terzo progetto consisteva nell'effettuazione di una revisione sistematica e una meta-analisi sulla tematica del preconditionamento ischemico (PCI) indotto mediante test da sforzo nei pazienti coronopatici. La nostra ricerca bibliografica ha individuato 309 articoli, 34 dei quali sono stati inclusi nella meta-analisi, che rappresentano un gruppo di 1.053 pazienti. Le analisi statistiche da noi effettuate dimostrano che in uno sforzo susseguente, i pazienti aumenti i loro tempi prima di raggiungere 1 mm di sottoslivellamento del segmento ST di 91 secondi ( $p < 0,001$ ); il sottoslivellamento massimo diminuisce di 0,38 mm ( $p < 0,01$ ); il doppio prodotto a 1 mm di sottoslivellamento del segmento ST aumenta di  $1,80 \times 10^3$  mm Hg ( $p < 0,001$ ) e il tempo totale di sforzo aumenta di 50 secondi ( $p < 0,001$ ).

**Parole Chiave :** Preconditionamento ischemico, A distanza preconditionamento ischemico, Cinetica di assorbimento di ossigeno, riscaldamento, Wingate, ECG (elettrocardiogramma), Scambio di gas, gli esseri umani, meta-analisi

## TABLE DES MATIÈRES

Sommaire.....	iii
Summary.....	vi
Sintesi.....	viii
Table des matières.....	x
Liste des tableaux.....	xv
Liste de figures.....	xvi
Listes des sigles et abréviations.....	xviii
Dédicace.....	xx
Remerciements.....	xxi
Avant-propos.....	xxiv
Introduction.....	xxv
<b>Chapitre 1 : Revue de littérature.....</b>	<b>1</b>
1.1 Le préconditionnement ischémique classique et son contexte.....	2
1.1.1. La durée des effets du préconditionnement ischémique.....	4
1.1.2. Les mécanismes du préconditionnement classique.....	6
1.1.3. Les mécanismes de la phase tardive.....	11
1.1.4. Les stimuli du préconditionnement ischémique.....	13
1.2. Le préconditionnement ischémique à distance (PCID), historique.....	14
1.2.2. Les mécanismes d'action du PCID.....	17

1.2.2.1. La voie humorale.....	17
1.2.2.2. La voie neurale.....	18
1.2.2.3. La voie systémique.....	19
1.2.3. Les cibles du préconditionnement ischémique à distance.....	21
1.2.4. Les applications cliniques du PCID.....	21
1.2.5. Le PCID et les performances sportives.....	25
1.3. Le préconditionnement ischémique induit par l'exercice.....	37
1.4. L'évaluation des participants à l'effort.....	42
1.4.1. L'évaluation de la consommation d'oxygène maximale.....	44
1.4.2. Le seuil ventilatoire.....	49
1.4.3. Les cinétiques de consommation d'oxygène.....	52
1.4.3.1. Hypothèses et objectifs du RIPC sur les cinétiques.....	62
1.4.4. L'électrocardiogramme.....	62
1.4.5. Évaluation de l'effort maximal intense et explosif.....	68
1.5. L'approche basée sur les évidences scientifiques.....	71

**Chapitre 2: Can anaerobic performance be improved by remote ischemic preconditioning? .....** 74

2.1. Abstract.....	76
--------------------	----

2.2. Introduction.....	77
2.3. Methods.....	79
2.4. Results.....	81
2.5. Discussion.....	84
2.6. References.....	87
2.7. Tables.....	90
2.8. Figures.....	94

### **Chapitre 3: Remote ischemic preconditioning speeds oxygen uptake kinetics at**

<b>different intensity.....</b>	<b>99</b>
3.1. Abstract.....	101
3.2. Introduction.....	103
3.3. Methods.....	106
3.4. Results.....	113
3.5. Discussion.....	114
3.6. Conclusion.....	118
3.7. References.....	119
3.8. Tables.....	125
3.9. Figures .....	127

<b>Chapitre 4 : Exercise-induced ischemic preconditioning detected by sequential exercise stress tests: a meta-analysis.....</b>	<b>132</b>
4.1. Abstract.....	134
4.2. Introduction.....	136
4.3. Methods.....	137
4.4. Results.....	140
4.5. Discussion.....	143
4.6. Conclusion.....	147
4.7. References.....	148
4.8. Tables.....	153
4.9. Figures .....	159
<b>Chapitre 5 : Exercise-induced ischemic preconditioning and the potential application to cardiac rehabilitation: a systematic review.....</b>	<b>165</b>
5.1. Abstract.....	167
5.2. Introduction.....	168
5.3. Methods.....	169
5.4. Discussion.....	171
5.5. Summary.....	180
5.6. References.....	181

5.7. Tables.....	187
5.8. Figures .....	193
<b>Chapitre 6 : Discussion et conclusion.....</b>	<b>197</b>
6.1. Synthèse sur la technique de PCID avec un brassard.....	198
6.2. PCID en performance sportive.....	208
6.3. PCI induit par un test d'effort.....	211
6.4 Conclusion.....	214
<b>Chapitre 7 : Références.....</b>	<b>216</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>239</b>
Lettre à l'éditeur.....	240
Curriculum vitae.....	247

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Résumé des études qui ont servi de base dans la construction de nos protocoles d'étude.....	31
<b>Tableau II</b> : Résumé des études qui ont été publiées lorsque nos projets étaient en court et à la suite à nos publications.....	36
<b>Tableau III</b> : Exemple des paramètres cliniques évalués pour confirmer la présence du PCI induit par un test d'effort pour les deux fenêtres de protection.....	41
<b>Tableau IV</b> : Résumé des valeurs obtenues lors d'un test d'effort avec échange gazeux.	48
<b>Tableau V</b> : Résumé des stimuli qui peuvent accélérer ou ralentir les cinétiques de consommation d'oxygène.....	60
<b>Tableau VI</b> : Analyses des données du premier projet selon les sexes.....	207



## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Représentation graphique des effets des deux plages du préconditionnement ischémique dans le temps sur la taille d'infarctus du myocarde.....	5
<b>Figure 2</b> : Schéma des voies de signalisation de préconditionnement ischémique.....	10
<b>Figure 3</b> : Mécanismes de la phase tardive du préconditionnement ischémique.....	12
<b>Figure 4</b> : Protection inter organe contre les lésions d'ischémie/reperfusion. Cette figure illustre la relation de protection entre chacun des organes.....	15
<b>Figure 5</b> : Les voies potentielles de protection engendrée par le PCID, du tissu à la mitochondrie. ....	20
<b>Figure 6</b> : Effet du PCID (RIPC dans la figure) sur la troponine 12 heures après l'intervention. D'après une méta-analyse de Pilcher et coll. 2012.....	24
<b>Figure 7</b> : Signes cliniques sur ECG du PCI induit par un test d'effort chez un patient coronarien.....	38
<b>Figure 8</b> : Exemple de protocole pour observe les effets du préconditionnement induit par un test d'effort chez les patients coronariens.....	40
<b>Figure 9</b> : Illustration de la méthode par équivalence ventilatoire pour déterminer le seuil ventilatoire.....	49
<b>Figure 10</b> : Illustration de la méthode par excès de CO <sub>2</sub> pour déterminer le seuil ventilatoire .....	50

<b>Figure 11</b> : Illustration de la méthode <i>V-slope</i> pour déterminer le seuil ventilatoire.....	51
<b>Figure 12</b> : Figure démontrant le concept du déficit d'oxygène et de la dette d'oxygène.....	53
<b>Figure 13</b> : Figure illustrant les trois phases des cinétiques de consommation d'oxygène.....	55
<b>Figure 14</b> : Déterminants de la performance selon les cinétiques de consommation d'oxygène.....	58
<b>Figure 15</b> : Exemple du segment ST normal et d'un sous-décalage du segment ST qui caractérise l'ischémie.....	64
<b>Figure 16</b> : Boucle d'hystérésis pour un sujet lors d'un court effort constant sur ergocycle suivi d'une période de récupération passive.....	66

## LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

**A<sub>2b</sub>AR** : Récepteur d'adénosine A<sub>2b</sub>

**Akt** : Protéine kinase B

**AMP** : Adénosine monophosphate

**ATP** : Adénosine triphosphate

**CGRP** : Peptide relié au gène calcitonine (*calcitonin gene-related peptide*)

**CD73** : Nucléotidase 5'

**cGMP**: Guanosine monophosphate cyclique

**DAG** : Diacylglycérol

**DRO ou ROS** : Dérivés réactifs de l'oxygène ou *reactive oxygen species*

**EGFR** : Récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

**ERK** : Protéine ERK (*Extracellular signal-regulated kinases*)

**eNOS** : Oxyde nitrique synthétase endothéliale

**FWOP** : *First Window of Protection* (première fenêtre de protection)

**GC** : Guanylyl cyclase

**G<sub>i</sub>-PCR** : Récepteurs couplés aux protéines G<sub>i</sub>

**GSK-3β** : Glycogène synthase kinase 3

**HIF-1α** : Facteurs induits par l'hypoxie alpha

**METs** : Équivalent métabolique. 1MET= 3,5 ml d'O<sub>2</sub>/k/min

**mK<sub>ATP</sub>** : Canal potassique ATP dépendant mitochondrial

**mPTP** : Pores de perméabilité transitionnelle mitochondriale

**NF- $\kappa$ B**: *Nuclear factor-kappa B*

**NO** : Oxyde nitrique ou monoxide d'azote

**PCI** : Préconditionnement ischémique

**PCID** : Préconditionnement ischémique à distance

**PI3 kinase**: Phosphatidylinositol 3-kinase

**PKC**: Protéine kinase C

**postPCID**: Postconditionnement ischémique à distance

**RISK** : Reperfusion injury survival kinase

**SWOP** : *Second Window of Protection* (deuxième fenêtre de protection)

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

## DÉDICACE

J'ai l'honneur de dédier cet ouvrage à un homme de cœur, un scientifique, un enseignant, un homme de famille et un modèle pour moi : feu, mon oncle Dr André Lalonde, Ph. D., ancien doyen de la Faculté des sciences de l'Université d'Ottawa.

André, toi qui nous as quitté si tôt après un bref combat contre le cancer, tu as laissé dans le deuil ta femme Lesia Zalusky, ta fille Lara Lalonde, tes fils Stefan et Éric Lalonde ainsi que toute ta famille, tes amis et collègues de travail.

D'un point de vue personnel, tu étais mon mentor, mon inspiration, mon modèle ainsi qu'un confident. Tu m'as dit un jour : « Fais ce que tu aimes, sois fier de ce que tu fais et partage ta passion ». Ces paroles sont gravées dans mon esprit et je peux fièrement te dire que j'ai la chance d'appliquer ces simples principes dans ma vie, qui feront peut-être en sorte que je sois une personne inspirante comme toi.

Tu m'as également encouragé dans la poursuite de mon cheminement académique en plus de m'avoir transmis des valeurs familiales durables. Je tiens à te dédier ma thèse de doctorat, que je n'aurais probablement pas écrite sans toi. Je sais que tu aurais été fier de ma thèse si tu avais eu la chance de la lire.

## REMERCIEMENTS

Je remercie profondément mon directeur de thèse, Daniel Curnier, d'avoir cru en moi et de m'avoir offert l'opportunité de compléter mon doctorat sous sa supervision. Daniel est plus qu'un directeur de thèse, il est un ami et un passionné de triathlon, tout comme moi, et je tiens à souligner sa disponibilité, sa sensibilité et sa force de caractère. Merci! Grâce à toi, je réalise un rêve.

Je remercie le Département de kinésiologie de l'Université de Montréal : les professeurs, les chargés de cours, le personnel administratif, le personnel de soutien, les étudiants (1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> cycle et les stagiaires postdoctoraux), l'Association étudiante de kinésiologie des cycles supérieurs (AEKCS) ainsi que l'Association étudiante de kinésiologie et d'éducation physique de l'Université de Montréal. Je remercie Jean-Marc Lavoie pour son expertise, ses conseils et sa précieuse expérience. Je remercie Chantal Daigle pour son implication dans mes projets de recherche. Je remercie Denis Arvisais pour ses judicieux conseils à la bibliothèque. Je remercie Maxime Caru, étudiant à la maîtrise dans un programme d'échange, qui m'a beaucoup aidé. Je remercie également Philippe Gimenez, stagiaire postdoctoral au Département sous la tutelle du professeur Jonathan Tremblay, pour son expertise des cinétiques de consommation d'oxygène. Finalement, je tiens à remercier tous les étudiantes et les étudiants à qui j'ai eu la chance d'enseigner comme chargé de cours ou comme auxiliaire d'enseignement; vous êtes la principale raison pour laquelle j'aspire être professeur un jour.

Je remercie également Paul Poirier de l'Université Laval pour son implication dans mes articles et pour sa disponibilité.

Je veux remercier mes stagiaires en kinésiologie : Michèle Rathé (UQÀM) et Olivier Duquette-Gervais (Université de Montréal) qui ont contribué et travaillé avec moi à la conception et au roulement du club de triathlon que j'ai fondé durant mes études : le Trifort de Chambly (un organisme à but non lucratif). Depuis sa fondation en 2011, mon implication au sein de Trifort m'a beaucoup apporté d'un point de vue personnel comme gestionnaire, entraîneur, formateur, kinésologue, physiologiste de l'exercice, athlète, chercheur et étudiant au doctorat.

Je remercie la Fondation Desjardins pour la bourse de doctorat. Je remercie le FICSUM, la FESP ainsi que KINÉSIUM pour les différentes bourses de diffusions de recherche. Finalement, je remercie la FESP et le Fonds du Département de kinésiologie pour le financement de mes études.

Je remercie ma famille immédiate pour le support, en particulier mon père, Yves Lalonde, qui m'a donné de précieux conseils en biostatistique. Je remercie ma mère, Nicole Vinetti, pour son amour inconditionnel et je lui rends hommage avec un résumé de ma thèse en italien. Je remercie mon ex-femme, Marie-Josée Laberge, pour son support durant plusieurs années ainsi que ma conjointe actuelle, Marilaine Savard, pour son amour, son support et sa compréhension. Je ne peux passer sous silence mon fils, Frédéric Lalonde, qui est aussi curieux et sportif que son père. En espérant te voir grandir en santé et épanoui, je t'aime.

Finalement, je tiens à remercier mes amis, mes connaissances et tous les collègues de travail que j'ai côtoyés durant les dernières années (les kinésologues de la Garnison de Saint-Jean-sur-Richelieu et mes collègues de la clinique Physio Proactif) ainsi que la

communauté de triathlon au Québec, particulièrement mes collègues et amis du Trifort de Chambly. Du Trifort, j'aimerais saluer et remercier particulièrement le conseil d'administration : Sonia Santerre, Johanne Rousseau, Éric Boulanger, Noémie Séguin, Isabelle Pétrin et Steve Riverin; mes collègues entraîneurs : Kim Desrochers, Marilaine Savard, Martin Côté, Sarah-Maude Martin, Marianne Legault, Samuel Roy et Marissa Barnard et quelques membres qui sont devenus de bons amis : Mario Hudon, Mireille Dubé, Christian Gaudreau et François Villeneuve.



## AVANT-PROPOS

Le lien entre un sportif de haut niveau et un patient coronarien en réadaptation repose sur la gestion de la pratique de l'activité physique. La prescription d'exercices et d'entraînement dans les deux cas est établie sur les mêmes principes fondamentaux bien que les objectifs diffèrent largement. Les grands principes de l'entraînement sont : l'adaptation, la surcharge, l'accommodation, la réversibilité, la variété, la spécificité et l'individualité. Suivant ces principes, le kinésologue est amené à prendre en charge un athlète ou un patient sur une période de temps donnée qui se traduit via les notions de périodisation. Chaque séance d'entraînement s'inscrit dans différents cycles et se structure avec une période d'échauffement, un entraînement principal et une période de retour au calme. Ainsi, le kinésologue est en mesure de prescrire l'activité (dose - réponse) pour son patient ou athlète en fonction de la fréquence par semaine, de l'intensité (qui découle de l'évaluation initiale), du temps et du type d'activité. L'approche basée sur les faits scientifiques (*evidence-based medicine*) permet au kinésologue d'offrir les meilleures options pour sa clientèle et de se tailler une place crédible parmi les autres professionnels de la santé. C'est dans le cadre de cette approche et en voulant créer un lien entre la science et la pratique que cette thèse explore le concept du préconditionnement ischémique comme outil d'échauffement de la performance sportive à la réadaptation cardiaque. Quatre articles scientifiques sont donc présentés dans cette thèse : deux études cliniques, une méta-analyse ainsi qu'une revue systématique. Une lettre à l'éditeur est également présentée.

## INTRODUCTION

Voici une brève description des articles présentés ainsi que l'implication des auteurs dans leur rédaction.

Deux articles présentés sont issus d'un premier projet de recherche qui s'est déroulé durant l'été 2013. Le premier article, *Can anaerobic performance be improved by remote ischemic preconditioning?* publié dans *The Journal of Strength and Conditioning research (JSCR)* a été écrit par François Lalonde et Daniel Curnier. François a été responsable du projet de sa soumission au comité scientifique et éthique de l'Université de Montréal jusqu'à la correction finale de l'article demandé par la revue. Donc, François a : recruter les sujets, fait les expérimentations cliniques, analyser les données, rédiger l'article et présenté le projet dans différent congrès. Ce fut un travail autonome de la part de François sous la supervision de son directeur Daniel Curnier qui a participé à l'élaboration des hypothèses et au design de l'étude. La lettre à l'éditeur, placé en annexe de la thèse, (*Comment: Bilateral limb remote ischemic preconditioning improves anaerobic power* soumis au *The Open Sports Medicine Journal*) sera discutée au regard de publications concomitantes réalisées par d'autres groupes de recherche. Cet article apporte des précisions sur notre thématique de recherche ainsi que de nouvelles précisions par rapport aux résultats de notre premier article. François Lalonde a été responsable des nouvelles analyses, de la rédaction et de la soumission du manuscrit sous la supervision de son directeur Daniel Curnier.

Le troisième article, *Remote ischemic preconditioning speeds oxygen uptake kinetics at both moderate and heavy intensity*, a été soumis à la revue *Medicine and*

*sciences in sports and exercises (MSSE)*. François a été responsable du projet de sa soumission au comité scientifique et éthique de l'Université de Montréal jusqu'à la soumission du manuscrit sous la supervision de son directeur de thèse Daniel Curnier avec qui il a conçu la méthodologie et posé les hypothèses. François a : recruter les sujets, fait les expérimentations cliniques, analyser les données, rédiger l'article et présenté le projet dans différent congrès. Chantal Daigle a été assistante de laboratoire et a révisé le texte avant la soumission finale. Maxime Caru a participé à l'analyse et à la classification de données brutes. Philippe Gimenez a donné son expertise face aux cinétiques de consommation d'oxygène et a révisé le manuscrit. Jonathan Tremblay a révisé le manuscrit avant la soumission et Daniel Curnier a supervisé François durant son cheminement. Le projet de recherche a découlé vers une interprétation des résultats d'électrocardiographie afin d'analyser les effets du PCID sur la repolarisation cardiaque à l'effort. L'article qui découle de ces travaux n'est pas inclus dans cette thèse.

Le troisième projet, qui est en fait le fruit de mon passage accéléré de la maîtrise au doctorat, a donné lieu à deux publications distinctes. La première publication est une méta-analyse qui s'intitule : *Exercise-induced ischemic preconditioning detected by sequential exercise stress tests: a meta-analysis* publiée dans l'*European Journal of Preventive Cardiology*. La seconde publication issue du même projet s'intitule: *Exercise-Induced Ischemic Preconditioning and the Potential Application to Cardiac Rehabilitation: a systematic review* publiée dans le *Journal of Cardiopulmonary Prevention and Rehabilitation (JCPR)*. François Lalonde a participé à la revue de littérature, l'analyse et l'interprétation des données ainsi qu'à la publication, la soumission des deux articles ainsi qu'à de multiples présentations dans des congrès

scientifiques. Denis Arivisais a participé à la recherche bibliographique dans les deux articles. Marie-Pierre Sylvestre a procédé aux analyses statistiques particulières aux études non randomisées dans le cadre de la méta-analyse. Paul Poirier, cardiologue et professeur, a contribué par son expertise à la rédaction et à la révision des deux manuscrits. Finalement, Daniel Curnier, mon directeur de thèse, m'a supervisé dans chacune des étapes.

## **CHAPITRE 1 : REVUE DE LITTÉRATURE**

## Chapitre 1 : Revue de littérature

### Le préconditionnement ischémique classique et son contexte

Selon l'Agence de la santé publique du Canada, les maladies cardiovasculaires (MCV) sont toujours l'une des principales causes de décès au pays (<http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/cvd-mcv/index-fra.php> consulté le 6 mai 2015). L'infarctus aigu du myocarde est une complication clinique de ces maladies causant plusieurs hospitalisations. L'objectif clinique est de rétablir la circulation sanguine vers la région en souffrance le plus rapidement possible afin de prévenir le dommage cellulaire induit par l'ischémie. Malgré le fait que la période de reperfusion soit nécessaire pour la survie tissulaire, il faut également noter que le processus lui-même est responsable de dommages cellulaires. Plus les tissus sont irréversiblement endommagés, plus le pronostic devient négatif dû au fait que les cardiomyocytes ne peuvent pas adéquatement se régénérer. La perte de la masse contractile entraîne une surcharge des tissus ayant survécu provoquant ainsi une hypertrophie cardiaque. Ce remodelage ventriculaire peut entraîner des complications majeures menant à l'insuffisance cardiaque. Le pronostic des patients pourrait être grandement amélioré par différents moyens pouvant diminuer le dommage causé par des lésions d'ischémie/reperfusion.

C'est dans cette perspective de protection cardiaque qu'est né le concept du préconditionnement ischémique (PCI). L'équipe de Murry et coll. (Murry, Jennings, et Reimer 1986), a étudié les effets d'une période d'une ischémie prolongée de l'artère coronaire sur l'infarctus du myocarde dans un modèle canin. Ils ont démontré que quatre cycles de cinq minutes d'ischémie suivie de cinq minutes de reperfusion diminuaient considérablement la taille de l'infarctus de plus de 75 %. Les résultats de Murray et coll.

ont pu être reproduits sur différents modèles animaux, dont la souris, le rat, le lapin, le singe et le félin (Lawson et Downey 1993). Ce modèle expérimental offrait alors une lueur d'espoir à la communauté scientifique en prouvant qu'il était possible d'obtenir une protection cardiaque contre les dommages d'ischémie/reperfusion. Toutefois, l'application clinique ainsi que les mécanismes physiologiques expliquant ce phénomène sont toujours à l'étude à l'heure actuelle. Les autres effets potentiels du PCI sur le cœur sont : une atténuation des effets du *Stunning* (perte de contractilité après un dommage ischémique non léthal) (Ovize et coll. 1992) ; une meilleure récupération de la fonction mécanique cardiaque (Cohen et coll. 2000); une diminution de l'incidence d'arythmie induite par l'ischémie ou le dommage d'ischémie/reperfusion (Shiki et Hearse 1987) ainsi que des changements sur les tracés d'électrocardiographie (ECG) (Cribier et coll. 1992). Les modifications du segment ST sur le tracé d'ECG sont liées à l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants (K-ATP). De son côté, le PCI favorise l'ouverture de ces canaux via la stimulation de l'adénosine, démontrant ainsi le lien entre les effets du PCI et l'ECG (Birincioglu et coll. 1999). Une explication supplémentaire sur les mécanismes du PCI sera élaborée dans une section de l'introduction. Les effets du PCI induit par les tests d'effort chez les patients coronariens sont couverts dans les chapitres 5 et 6 de cette thèse.

Il est important de préciser que les études sur le PCI ont débuté sur le muscle cardiaque, mais que les mêmes concepts ont également été étudiés sur différents organes tels le muscle squelettique (Pang et coll. 1995), l'intestin (Ishida et coll. 1997), le rein (Bonventre 2002), le foie (Chu et coll. 2015), les poumons (Gennai, Pison, et Briot 2014) et le cerveau (Kirino 2002). Par souci de concision et en fonction des projets qui ont été

réalisés dans le cadre de cette thèse, le PCI du muscle cardiaque et squelettique sera abordé.

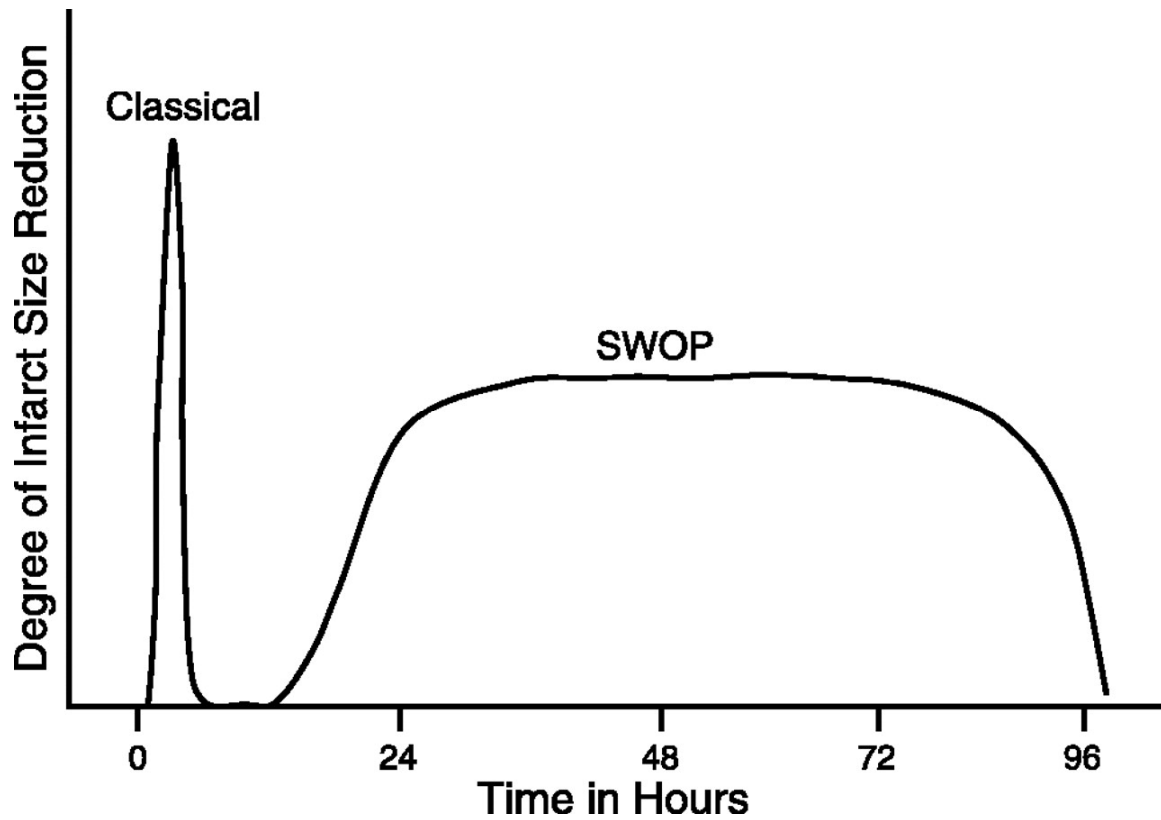
### **La durée des effets du préconditionnement ischémique**

Le PCI agit sur deux phases de protection dans le temps. La première plage de protection offre une protection cardiaque qui s'étend sur une période d'une à deux heures (Van Wylen 1994). En contrepartie, les effets du PCI semblent se perdre après cette plage de temps (Burckhardt et coll. 1995). La littérature scientifique décrit cette plage en anglais par les termes suivants: « *early* » (précoce), « *classic* » (classique) ou « *first window of protection* » (FWOP) (première fenêtre de protection). Par sa courte durée d'une à deux heures, la phase classique du PCI s'avère donc transitoire.

Il a aussi été établi que le PCI offrait une protection tardive qui débute 24h après l'intervention de PCI, et qui peut avoir une durée jusqu'à 3 jours (Baxter, Goma, et Yellon 1997; Marber et coll. 1993). Toutefois, les effets de cette plage de protection sont moins accentués que ceux de la phase classique (figure 1). La littérature scientifique décrit cette plage en anglais par les termes suivants: « *delayed* » (différé), « *late* » (tardive) ou « *second window of protection* » (SWOP) (deuxième fenêtre de protection).

Pour des fins de concisions de la matière, la présente thèse traitera principalement de la première phase de protection puisque les projets cliniques qu'elle décrit font référence à cette première plage de protection.





**Figure 1.** Représentation graphique des effets des deux plages du préconditionnement ischémique dans le temps sur la réduction de la taille l'infarctus du myocarde. SWOP : *second window of protection* (fenêtre de protection tardive) D'après: Sumeray MS and Yellon DM. Ischaemic preconditioning. Dans: *Ischaemia-Reperfusion Injury*, édité par Grace PA et Mathie RT. London: Blackwell, 1999, chapitre 27, p. 328-343.

## Les mécanismes du préconditionnement classique

Le PCI peut être approché sous différentes voies physiologiques : les déclencheurs (adénosine, bradykinine et opioïdes) qui agissent au stimulus d'ischémie, les médiateurs lors de la phase d'ischémie/reperfusion (protéine kinase C et les dérivés réactifs de l'oxygène), les médiateurs lors de la reperfusion (récepteur d'adénosine  $A_{2b}$ ) ainsi que les cibles de protection mitochondriales finales ( $mK_{ATP}$  et  $mPTP$ ).

Un des premiers mécanismes attribué au PCI est l'activation du récepteur d'adénosine  $A_1$  en démontrant que le PCI pouvait être bloqué avec un antagoniste (Liu et coll. 1991). Durant le protocole de PCI, le cœur libère donc de l'adénosine et d'autres molécules qui travaillent en parallèle, dont la bradykinine (Wall, Sheehy, et Hartman 1994) et les opioïdes (Schultz et coll. 1995). Ces trois molécules, impliquées dans le déclenchement du PCI, se lient au récepteur couplé à la protéine  $G_i$  ( $G_i$ -PCR) et convergent vers une cible commune qui est la protéine kinase C (PKC). Les récepteurs d'adénosine activent la PKC à travers les phospholipases en produisant du diacylglycérol (DAG) de la membrane de phospholipide (Cohen et coll. 2001). Les récepteurs d'opioïdes activent la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3 kinase) via des médiateurs de métalloprotéines du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) (Cohen et coll. 2007). La bradykinine active également la PI3 kinase, mais indépendamment du EGFR (Cohen et coll. 2007). La cascade de l'activation de la PI3 kinase (par le biais de la bradykinine et des opioïdes lors de la reperfusion) entraîne une phosphorylation de la protéine kinase B (Akt), celle-ci active subséquentement, l'oxyde nitrique synthétase endothéliale (eNOS) qui produit de du monoxyde d'azote (NO) (Cohen et coll. 2001). À son tour, le NO stimule la guanylyl cyclase (GC) qui produit la guanosine

monophosphate cyclique (cGMP) qui ensuite stimule le PKG (figure 2) (Oldenburg et coll. 2004). C'est par la PKC que se produira alors l'ouverture du canal potassique ATP dépendant mitochondrial ( $mK_{ATP}$ ) (Oldenburg et coll. 2004). D'autres molécules de type  $G_i$ -PCR (catécholamines (Banerjee et al. 1993), l'angiotensine II (Liu et coll. 1995), l'endothéline (Wang et coll. 1996) et la sphingosin 1-phosphate (Kennedy et coll. 2009) peuvent également imiter le PCI dans le cœur via l'activation de la PKC. Toutefois, l'inhibition de ces ligands additionnels n'augmente pas le seuil de PCI dû au fait qu'ils ne sont pas libérés en assez grande quantité avec le protocole de préconditionnement pour contribuer aux mécanismes de protection.

Les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO ou ROS en anglais) jouent également un rôle dans les mécanismes de protection du PCI en activant la PKC. La source des DRO provient directement de la mitochondrie où les canaux  $mK_{ATP}$  jouent un rôle dans la libération de ceux-ci qui auront pour cible la PKC (figure 2).

Le rôle de la PKC comme médiateur a été clairement établi et reproduit dans différents projets de recherche par le fait que l'inhibition de la PKC empêche le PCI (Ytrehus, Liu, et Downey 1994). Toutefois, il est encore difficile de déterminer quel isozyyme du PKC (PKC- $\epsilon$  et PKC- $\delta$ ) est médiateur de protection. Il est cependant établi que la PKC peut directement ou indirectement moduler les structures de la membrane mitochondriale comme les pores de perméabilité transitionnelle mitochondriale (mPTP) et les  $mK_{ATP}$  qui sont des structures importantes impliquées dans le cycle de vie ou de mort des myocytes (Costa et coll. 2006). Il y a potentiellement trois hypothèses pouvant expliquer le rôle protecteur de la PKC. La première est relative à l'ouverture de canaux  $mK_{ATP}$  qui a pour effet d'augmenter la conductance (hyperpolarisant) de  $K^+$ , d'élever le

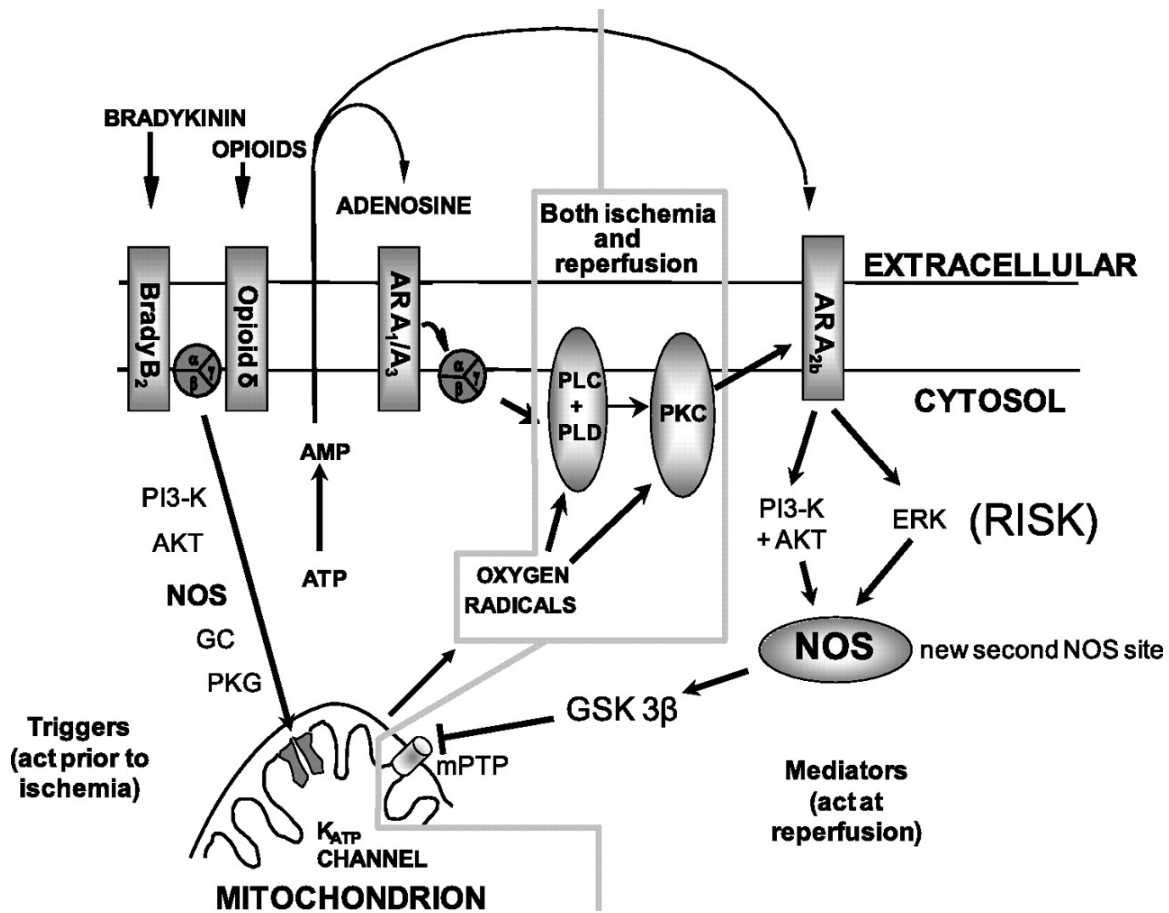
pH de la matrice et d'augmenter la production de DRO. Le DRO alors produit se diffuse et active la PKC- $\epsilon$ 1 et la PKC- $\epsilon$ 2. La PKC- $\epsilon$ 1 maintient une boucle de rétroaction de production de DRO, tandis que le PKC- $\epsilon$ 2 inhibe les mPTP, protégeant ainsi le cœur (Costa et Garlid 2008). La deuxième hypothèse suggère que le PCI active la nucléotidase 5' (CD73) qui a pour effet de générer plus d'adénosine provenant de l'adénosine mono phosphate (AMP) (Kitakaze et coll. 1993). L'augmentation de l'adénosine extra cellulaire active l'affinité du récepteur d'adénosine  $A_{2b}$  ( $A_{2b}AR$ ) qui a pour effet d'engendrer une cascade de protection jusqu'à la fermeture des mPTP (figure 2). La troisième hypothèse propose que la PKC (activée par DRO) améliore l'affinité du récepteur  $A_{2b}AR$  à l'adénosine (ce qui vient compléter la deuxième hypothèse) (Kuno et coll. 2007) (figure 2).

L'ouverture prolongée des mPTP libère le cytochrome C et d'autres protéines apoptotiques qui entraînent une déplétion de l'ATP et éventuellement la nécrose (Halestrap, Clarke, and Javadov 2004). Donc, la fermeture de ces pores est impérative dans le processus de cardioprotection induit par le PCI lors de la reperfusion. La cascade de fermeture des mPTP débute sous l'influence du récepteur  $A_{2b}AR$  qui découle avec un ensemble de kinases (PI3 kinase, Akt et ERK) nommées «*reperfusion injury survival kinase*» (RISK) (Juhaszova et coll. 2004; Hausenloy et al. 2005) qui agissent sur un site de NOS. Le NOS active la kinase glycogène synthétase 3 (GSK-3 $\beta$ ) qui est un inhibiteur des mPTP (Tong et coll. 2002) (figure 2).

Les canaux  $mK_{ATP}$  jouent un rôle primordial dans la cardioprotection induite par le PCI et ont été l'une des premières cibles étudiées (Noma 1983). L'ouverture des  $mK_{ATP}$  entraîne une entrée de potassium suivant son gradient électrochimique. Un

échangeur de potassium (K)/hydrogène ( $H^+$ ) dans la partie interne de la membrane mitochondriale permet donc un échange de K intra mitochondrial et le  $H^+$  extra mitochondrial. Ce mécanisme d'équilibre du volume mitochondrial et du transport d'électron est probablement le mécanisme de protection le plus approprié permettant une régulation de la production d'ATP (Garlid et Paucek 2001; Garlid et coll. 1997; Dos Santos et coll. 2002). Les autres mécanismes de protection associés à l'ouverture des  $mK_{ATP}$  sont : l'altération du calcium mitochondrial (Holmuhamedov et coll. 1998; Holmuhamedov, Wang, et Terzic 1999); la fermeture des mPTP (Korge, Honda, et Weiss 2001); la modulation de la formation de DRO (Pain et coll. 2000); la dépolarisation de la membrane mitochondriale (O'Rourke 2000); une altération du volume mitochondrial (Garlid et coll. 1996) ainsi qu'une modulation de la libération du cytochrome C (Akao et coll. 2001). L'ouverture des canaux potassiques  $K_{ATP}$  du sarcolemme contribue également à la protection cardiaque en diminuant l'influx de  $Ca^{2+}$  du cytosol à travers les canaux calciques de type L et en améliorant l'exode du  $Ca^{2+}$  par l'échangeur  $Na^{2+}-Ca^{2+}$ . Ces mécanismes ont pour effet de réduire le coût énergétique lié au  $Ca^{2+}$  de la contraction et offrent une protection cellulaire tout en diminuant les effets de l'ischémie (Gross 2000).

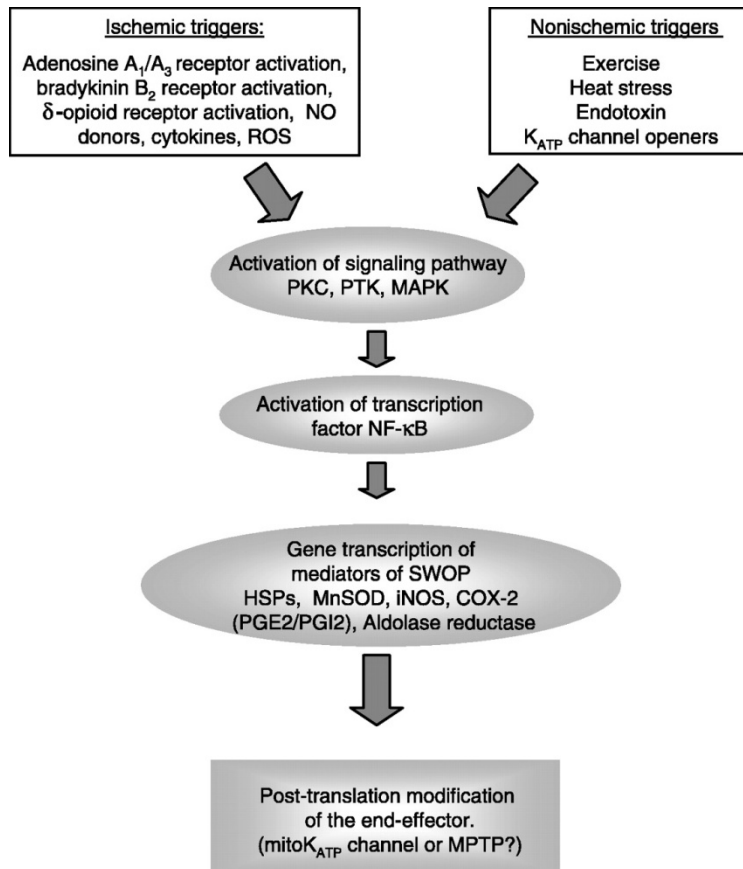
Cette section décrit les mécanismes d'action du PCI classique et les concepts décrits ci-dessus serviront également à établir les hypothèses de base pour les projets cliniques présentés dans cette thèse et introduire le concept du préconditionnement ischémique à distance.



**Figure 2.** Schéma des voies de signalisation de preconditionnement ischémique d'après: Michael V. Cohen et coll. 2010.

## **Les mécanismes de la phase tardive du préconditionnement ischémique (SWOP)**

Tout comme la phase classique du PCI, la deuxième phase de protection induit une protection 24 heures après le stimulus (Marber et coll. 1993). Brièvement, les molécules qui enclenchent le processus de la SWOP sont similaires aux molécules de la phase classique, toutefois l'explication de la protection tardive passe par de nouvelles protéines de synthèse et des modifications de protéine post transitionnel (Yellon and Baxter 1995). Brièvement, suite aux cycles d'ischémie/reperfusion, la SWOP est surtout enclenché par l'adénosine (Baxter et coll. 1994), le NO (Takano et coll. 1998), la bradykinine (Ebrahim, Yellon, et Baxter 2001) qui à leur tour agiront sur différents médiateurs dont le PKC (Yamashita et coll. 1994), les protéines tyrosine kinase (Imagawa, Baxter, et Yellon 1997) et les *mitogen-activated protein kinases* (MAPKs) (Maulik et coll. 1996). Ces médiateurs sont étroitement liés à différents facteurs de transcription associée à des gènes cardioprotecteurs comme le *nuclear factor-kappa B* (NF- $\kappa$ B) (Xuan et coll. 1999). Par la suite, le NF- $\kappa$ B active différent gènes de transcription dont les protéines de choc thermique (HSPs) (Marber et coll. 1993), l'enzyme superoxide dismutase (SOD) (Hoshida et coll. 1993) et la cyclooxygénase (COX-2) (Shinmura et coll. 2000). La cible finale de ces facteurs de transcriptions est l'ouverture des canaux  $mK_{ATP}$  qui entraîne à nouveau des effets protecteurs comme discuté dans la section du préconditionnement classique, toutefois, les scientifiques ne connaissent pas encore tous les mécanismes précis du SWOP et du rôle des médiateurs dans la fermeture des canaux  $mPTP$ . Les projets de cette thèse font brièvement référence à la deuxième fenêtre de protection sans toutefois l'étudier spécifiquement, c'est pour cette raison que nous ne discuterons pas de cette fenêtre davantage.



**Figure 3.** Mécanismes de la phase tardive du préconditionnement ischémique (24-72 heures post stimulus) d'après Yellon DM et Downley JM, 2003.



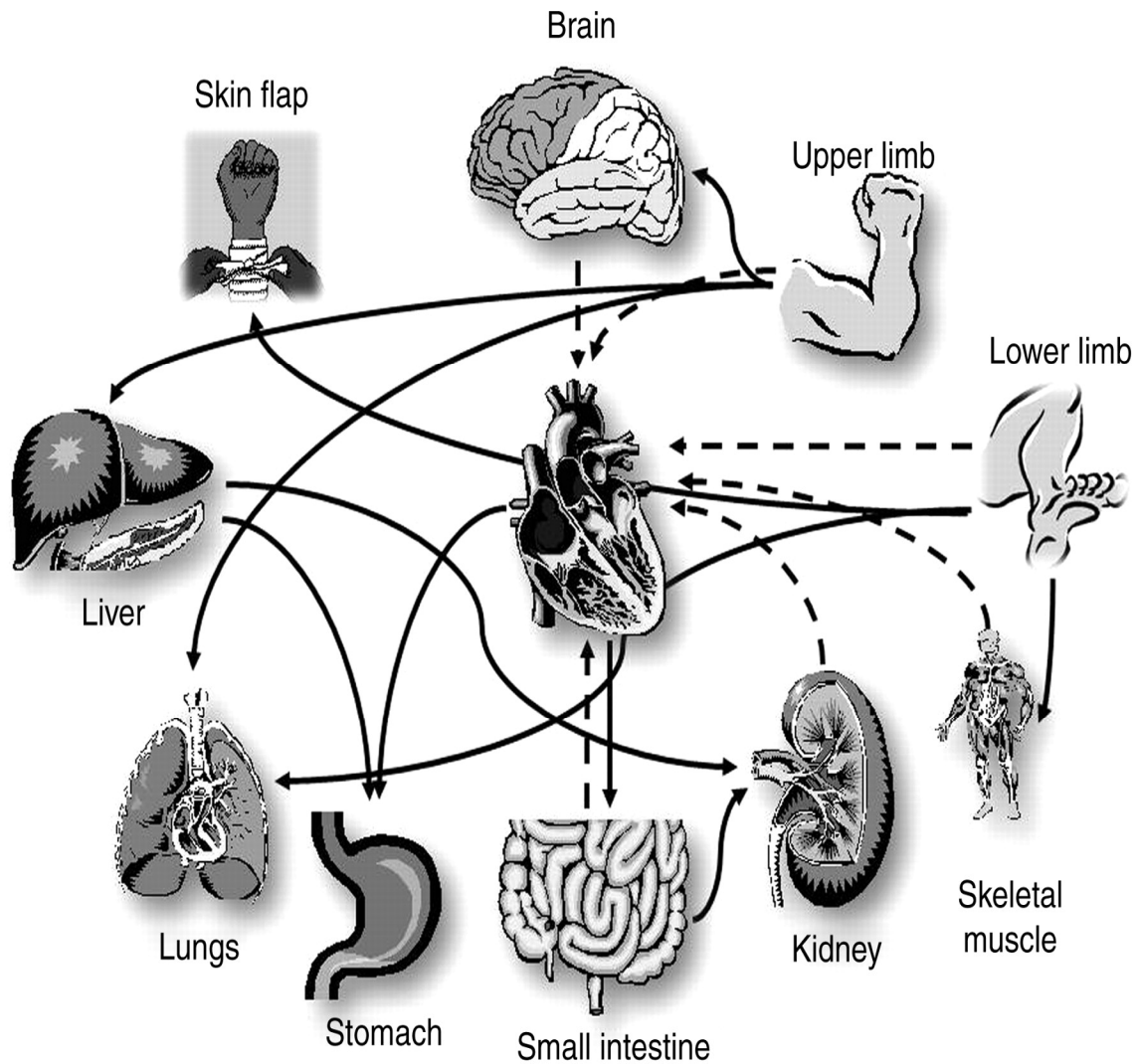
## **Les stimuli du préconditionnement ischémique**

Comme mentionné précédemment, le PCI est induit par une brève période d'ischémie suivie d'une période de reperfusion (4 cycles de 5 minutes d'ischémie pour 5 minutes de reperfusion). Le phénomène du PCI semble répondre au concept du tout ou rien ou d'une courbe de dose-réponse. Par exemple, l'équipe de Li et coll. (Li et coll. 1990) a comparé différents protocoles utilisant un, six et douze cycles d'ischémie/reperfusion sans trouver de différences en termes de protection. D'autres équipes ont également observé qu'il n'y avait pas d'effets de préconditionnement avec seulement un ou deux cycles d'ischémie/reperfusion (Van Winkle DM 1991; Morris et Yellon 1997). Il a été également démontré que de bloquer l'un de ces trois récepteurs (adénosine, bradykinine et opioïdes) par un antagoniste inhibe l'effet du PCI lorsque seulement un cycle d'ischémie/reperfusion est appliqué. Toutefois, les effets du PCI demeurent présents si plusieurs cycles d'ischémie/reperfusion sont faits, suggérant ainsi que les trois types de récepteurs ont un effet additif (Goto et coll. 1995). Il semblerait également qu'une certaine intensité d'occlusion soit nécessaire afin d'induire le PCI (Schulz et coll. 1998).

Classiquement, surtout en laboratoire, le préconditionnement est appliqué chirurgicalement directement sur l'organe. L'intervention elle-même est responsable de certains dommages induits au tissu malgré ses effets protecteurs. De plus, le problème majeur de cette approche, chez l'humain, est son aspect hautement invasif et c'est pour cette raison que d'autres techniques ont été étudiées dont le PCI pharmacologique (qui peut être associé à des effets secondaires), le préconditionnement ischémique à distance (PCID) ainsi que le préconditionnement induit par l'exercice physique.

## **Le préconditionnement ischémique à distance, historique**

L'idée de protéger un tissu (historiquement, le cœur) en créant des cycles d'ischémie/reperfusion d'un organe à distance découle du projet de Przyklenk en 1993 (Przyklenk et coll. 1993). L'équipe a donc découvert, à la suite de cycles d'ischémie/reperfusion de l'artère circonflexe, que le territoire protégé (diminution de la taille d'infarctus) était celui de l'artère descendante gauche. Ce type de préconditionnement intraorgane, a par la suite, évolué en créant une ischémie d'un organe à distance du cœur comme le rein (McClanahan T., 1993) et le petit intestin (Gho et coll. 1996) tout en observant des effets protecteurs au myocarde. De ces découvertes est né le concept du préconditionnement ischémique à distance (PCID), qui veut que les principes d'ischémie/reperfusion sur un tissu provoquent une protection sur un autre tissu (interorgane) (figure 4).



**Figure 4.** Protection inter organe contre les lésions d'ischémie/reperfusion. Cette figure illustre la relation de protection entre chacun des organes. Les flèches pointillées représentent les organes qui diminuent la taille de l'infarctus du myocarde à la suite des cycles d'ischémie/reperfusion. Les flèches en noir illustrent le même contexte dans une optique de protection autre que celle du myocarde. D'après Hausenloy et coll. 2008

Encore une fois, la problématique du PCID inter organe est son côté chirurgical très invasif. L'équipe de Binbaum et coll. a démontré qu'une restriction de l'apport sanguin du membre inférieur d'un lapin pouvait subséquemment réduire de 65 % la taille d'infarctus (Binbaum, Hale, et Kloner 1997). Toutefois, la première approche réellement non invasive a été introduite par l'équipe d'Oxman et coll. en 1997. Son équipe a appliqué un garrot sur la cuisse postérieure d'un rat en créant une ischémie de 10 minutes pour conclure que la technique réduisait les arythmies à la suite d'un événement ischémique (Oxman et coll. 1997). L'équipe de Kharbanda et coll. s'avère la pionnière en matière de PCID sur les humains, car elle a respecté les théories fondamentales du préconditionnement classique par trois cycles de cinq minutes d'ischémie suivis de cinq minutes de reperfusion sur le bras (Kharbanda et coll. 2002). Un dommage endothélial avait été provoqué par une occlusion (ischémie de 20 minutes à 200 mm Hg) sur le bras controlatéral avant les cycles de PCID. En conclusion, Kharbanda affirme que le PCID améliore les fonctions endothéliales du bras controlatéral en réduisant le dommage d'ischémie/reperfusion. Dans la même expérience, ils avaient comparé l'effet de 4 cycles d'ischémie/reperfusion sur la cuisse de cochons chez lesquels ils avaient provoqué un infarctus du myocarde avec un groupe contrôle. Le groupe PCID démontrait une réduction de la taille de l'infarctus supérieure à celle du groupe contrôle (26+/-9% contre 53+/-8%  $P < 0.05$ ) (Kharbanda et coll. 2002). Dans les deux cas, il s'avère que le PCID induit par un brassard pourrait avoir un potentiel clinique intéressant par son aspect non invasif. La figure 4 et 5 illustrent brièvement ce concept.

## **Les mécanismes d'action du préconditionnement ischémique à distance**

Avant de poursuivre, il est important de garder en tête que le stimulus du PCID est appliqué sur un muscle squelettique (bras ou cuisse) avant d'offrir une protection d'un organe à distance (évidemment le cœur a été l'organe le plus étudié jusqu'à présent). Les mécanismes qui précisent la manière dont le PCID agit intertissu sont encore à l'étude et mal compris. Toutefois, plusieurs voies de signalisation s'apparentent à celle du préconditionnement classique (Hausenloy et Yellon 2007). Les trois voies de signalisation potentielle du PCID avant d'atteindre leur cible finale sont : 1- la voie humorale dont l'adénosine, la bradykinine, les opioïdes et d'autres facteurs humoraux transportés dans le sang jusqu'à l'organe cible; 2- la voie neurale stimulée par l'adénosine, la bradykinine et le NO; et 3- des réponses anti-inflammatoires et antiapoptotiques systémiques. Un résumé des voies de signalisation est présenté à la figure 5.

### **La voie humorale**

Le cycle de reperfusion sert de période d'évacuation des substances et des facteurs humoraux induits par la phase d'ischémie du muscle squelettique en question et qui sont transportés par la suite au cœur (Gho et coll. 1996). Cette hypothèse a été validée dans une étude où le sang a été prélevé chez des lapins, qui ont subi une intervention de PCI au cœur et de PCID au rein, et dont le sang a été transfusé chez un autre lapin. Les résultats démontrent que le sang issu des cycles de PCID réduit un infarctus subséquent de 77%, établissant ainsi que l'on peut transposer des facteurs humoraux cardioprotecteurs (Dickson et al. 1999). Le même phénomène a été observé lors d'une transplantation

cardiaque chez le cochon ayant subi une intervention de PCID sur la patte (Konstantinov, Li, et coll. 2005). Les principales molécules médiatrices produites par le PCID impliquées dans la voie humorale sont : l'adénosine (Pell et coll. 1998), la bradykinine (Schoemaker et van Heijningen 2000) et les opioïdes (Patel et coll. 2002). Comme décrites plus haut, ces molécules activent les mécanismes de protection mitochondriaux. Des données préliminaires impliquant les endocannabinoïdes (Hajrasouliha et coll. 2008), les peptides reliés au gène carcinogène (CGRP) (Tang et coll. 1999) ainsi que les facteurs induits par l'hypoxie alpha (HIF-1 $\alpha$ ) (Kant et coll. 2008) sont également proposées dans la cascade humorale induite par le PCID. Récemment, le PCID a aussi été associé avec une augmentation de l'expression des microARN-144 au niveau du cœur et en circulation chez la souris et l'humain (Li et coll. 2014). Un changement de microARN-144 en circulation pourrait servir de bio marqueur pour le dépistage, le diagnostic et le pronostic de l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et remodelage cardiaque (Li et coll. 2013).

### **La voie neurale**

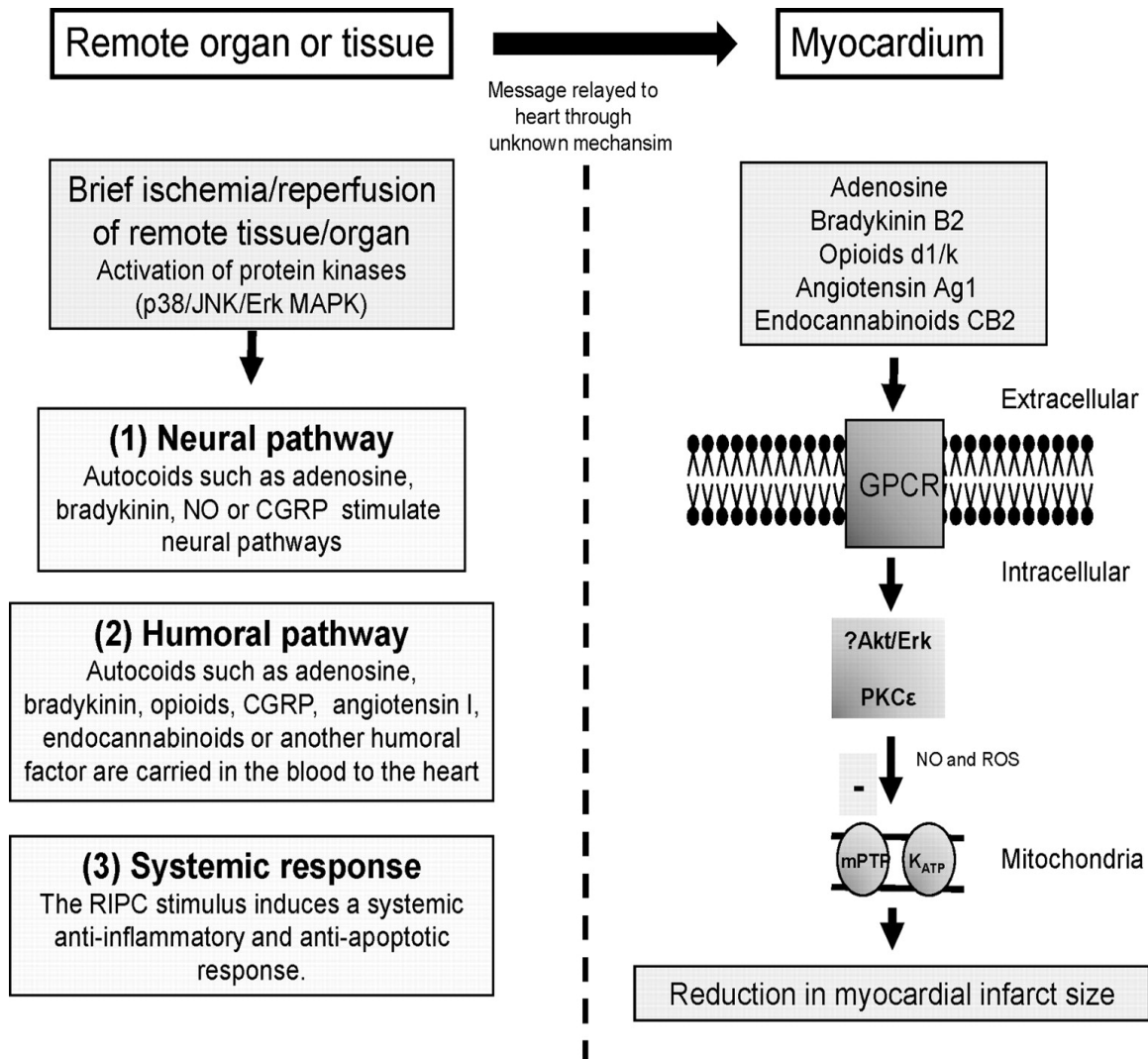
Le potentiel de cette voie de signalisation remonte au projet de Gho et coll. voulant que les effets protecteurs du PCI puissent être réversibles en présence d'hexaméthonium, un bloqueur de ganglion autonome (Gho et coll. 1996). Par la suite, il est également proposé que les substances endogènes humorales (adénosine, bradykinine et CGRP citées dans la section précédente) stimulent des fibres nerveuses afférentes qui, par la suite, agissent sur les fibres nerveuses efférentes qui se terminent sur le myocarde pour enclencher le mécanisme de cardioprotection. L'administration de l'antagoniste non-spécifique aux récepteurs à adénosine (8-STOP) avant le protocole de PCID empêche la

réduction de la taille de l'infarctus du myocarde (Pell et coll. 1998; Takaoka et al. 1999). De plus, une dissection du nerf fémoral empêche les effets protecteurs du PCID démontrant ainsi qu'il est important d'avoir une structure neurale intacte pour le signalement afférent (Dong et coll. 2004). En outre, dans la même étude, une injection d'adénosine intrafémorale a diminué la taille de l'infarctus, révélant ainsi le rôle de l'adénosine comme élément cardioprotecteur. Il a également été observé que les effets du PCID sont éliminés à la suite de l'administration de HOE140 (antagoniste des récepteurs de bradykinine) (Schoemaker et van Heijningen 2000). Dans le cadre de cette étude, il a été conclu que la bradykinine, issue du PCID de l'intestin stimule les nerfs sensitifs afférents mésentériques, qui à leur tour induisent une cardioprotection. Le CCRP, un neurotransmetteur, est également un médiateur neuronal impliqué dans le PCID (Li et coll. 1996). Appliqué sur l'intestin, le PCID libère du NO, qui à son tour, stimule les nerfs capsaïcins-sensitifs dans le système de vascularisation intestinal pour ensuite libérer le CGRO dans la circulation sanguine et qui active subséquemment la PKC- $\epsilon$  cardiaque. (Li et coll. 1996; Wolfrum et coll. 2005).

### **La voie systémique**

Quelques études ont permis de fournir des explications sur les effets systémiques du PCID, mais il demeure que cette voie doit être davantage approfondie. Il se pourrait que le PCID ait des effets sur les gènes de transcription cardiaque qui, eux, auraient des bénéfices anti-inflammatoires et antiapoptotiques (Konstantinov et coll. 2004; Konstantinov, Arab, et coll. 2005; Peralta et coll. 2001). De plus le PCID agit sur le débit sanguin via la simulation de l'adénosine (Shimizu et coll. 2007). Le HIF-1 $\alpha$  stimulé par le PCID a des effets cardioprotecteurs notamment par l'activation de cytokines (IL-1 $\beta$ ,

IL-8 et les TNF- $\alpha$ ) en plus de réduire les activités des mécanismes d'apoptose notamment par la réduction de l'effet de la caspase-3 et de la caspase-7 (Albrecht et coll. 2013). Le HIF-1 $\alpha$  participe également dans l'activation de la NF- $\kappa$ B.



**Figure 5.** Les voies potentielles de protection engendrée par le PCID, du tissu à la mitochondrie. D'après Hausenloy et coll. 2008.



### **Les cibles du préconditionnement ischémique à distance**

Une fois que les médiateurs décrits ci-dessus atteignent leur cible cellulaire, le mécanisme de protection cardiaque du PCID ressemble beaucoup aux mécanismes du PCI (figure 5). Les molécules, qui enchaînent les mécanismes de protection, ont été revalidées par des études portant sur le PCID. Il est confirmé que l'adénosine, la bradykinine et les opioïdes ont pour cible le GPCR qui, à son tour active la PKC (Wolfrum et coll. 2005), le NO (Weinbrenner et coll. 2002) et le  $mK_{ATP}$  (Pell et coll. 1998). Toutefois, il reste à déterminer le mécanisme précis par lequel le PCID agit sur les RISK qui à leur tour jouent un rôle dans la fermeture des mPTP.

Le PCID peut également être utilisé pour provoquer le préconditionnement tardif. Toutefois, très peu d'études sur l'homme ont été conduites à cet effet dans la littérature (Konstantinov, Arab, et coll. 2005).

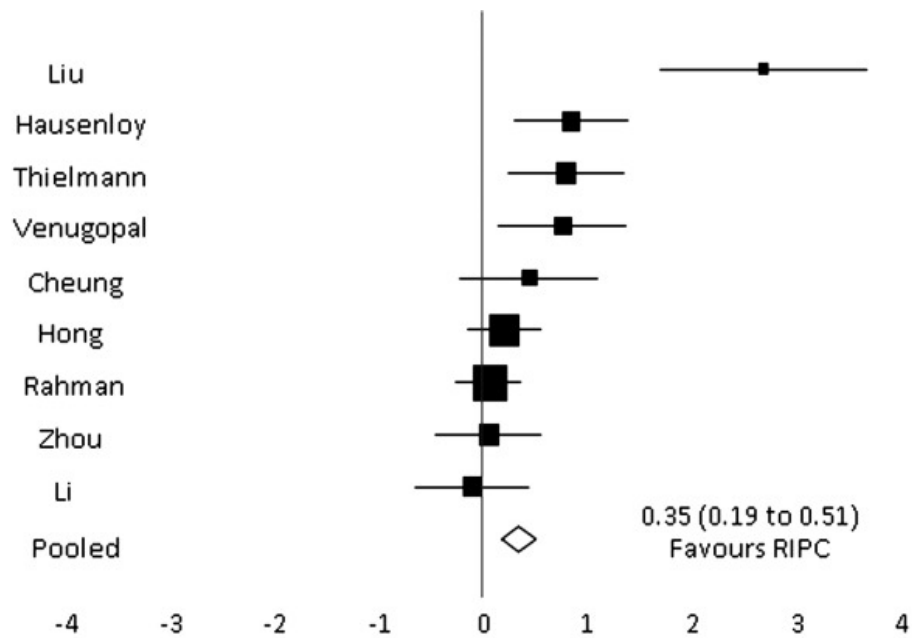
### **Les applications cliniques du préconditionnement ischémique à distance**

Un des objectifs finaux de toute la recherche fondamentale est de trouver une application clinique. La première application du PCID s'effectue dans le cadre d'une intervention cardiaque. L'application du PCID a également été étudiée avec d'autres types d'interventions sur différents organes (qui ne seront pas détaillés davantage dans cette thèse). Par exemple, le PCID est donc à l'étude dans le cas de dommages causés lors d'un accident vasculaire cérébral (Connolly et coll. 2013), pour les interventions aux reins (Zimmerman et coll. 2011), aux intestins et aux poumons (Li et coll. 2013).

Les principaux biomarqueurs utilisés pour mesurer le dommage et la fonction cardiaque sont la troponine I et la troponine T ainsi que les niveaux de créatine kinase.

La première étude clinique randomisée sur l'humain a été conduite par l'équipe de Cheung et coll. en 2006 chez un groupe de 30 enfants avec des problèmes cardiaques congénitaux. Les résultats du groupe avec PCID ont indiqué une baisse significative de la troponine-1, et par le fait même, moins de dommages cardiaques résultant en une meilleure fonction (Cheung et coll. 2006). Le groupe d'Ali et coll. a été le premier à appliquer l'intervention du PCID chez des adultes dans une étude randomisée à double insu lors de la réparation d'un anévrisme de l'aorte abdominale. L'intervention PCID a réduit de 27 % le risque absolu d'infarctus du myocarde prenant en compte le niveau de troponine 1. Par le fait même, l'équipe a démontré une moyenne de troponine inférieure dans le groupe PCID (Ali et coll. 2007). Dans une étude ultérieure, le même groupe a également noté une diminution de la créatine kinase lors d'un double et triple pontage allant jusqu'à 48 post-chirurgies (Ali et coll. 2010), ce qui démontre également les effets potentiels du PCID sur la phase tardive de préconditionnement. Une diminution de la troponine T a également été notée lors de pontages coronariens (Hausenloy et coll. 2007) et de la réduction des troponines 1 (Hoole et coll. 2009). Les études cliniques décrites ci-dessus, ont par la suite, ouvert la voie à d'autres études cliniques. Néanmoins, ce qui est le plus convaincant, quant à l'efficacité de la méthode, est le nombre de méta-analyses révélant le potentiel clinique du PCID sur la diminution des marqueurs inflammatoires comme la troponine (Takagi et coll. 2008; D'Ascenzo et coll. 2012; D'Ascenzo et coll. 2014; Pilcher et coll. 2012) et le niveau de créatine kinase lors d'une intervention chirurgical au niveau du cœur (Alreja, Bugano, et Lotfi 2012) (figure 6). Une autre application clinique originale du PCID a été d'utiliser cette intervention lors d'un transport ambulancier lorsque l'on suspectait un infarctus du myocarde (Botker et coll.

2010). Sans toutefois avoir des résultats concluants sur les mesures concernant le dommage sur le myocarde 30 jours suivant l'intervention. Cette étude a ouvert la porte à des applications non chirurgicales du PCID, dont l'application de la technique dans le monde sportif.




---

<b>Fixed effects</b>	0.35 (95% CI 0.19 to 0.51)
<b>Random effects</b>	0.53 (95% CI 0.18 to 0.88)
<b>Homogeneity test</b>	Chi-square 37.1, 8 df, P<0.001
<b>I-squared</b>	78.4 (95% CI 59.3 to 88.6)
<b>Publication bias</b>	P=0.06

---

**Figure 6.** Effet du PCID (RIPC dans la figure) sur la troponine. D'après une méta-analyse de Pilcher et coll. 2012.

## **Le préconditionnement ischémique à distance et les performances sportives**

L'objectif de cette thèse est de couvrir les éléments du PCID. Voici une description des quatre études, qui avaient été publiées avant l'élaboration de nos projets de recherche, et qui sont résumées dans le tableau I. Dans la discussion générale, nous aborderons les études sur le PCID et le sport, qui ont été publiées pendant et après les projets de cette thèse (tableau II).

Une des applications du PCID, en dehors des objectifs médicaux fut son introduction dans le domaine des sports et de la physiologie de l'exercice. L'étude de l'équipe de De Groot et coll. en 2010 a capté l'attention des sportifs, des entraîneurs et de chercheurs en affirmant que le PCID augmente la consommation d'oxygène maximale ( $\dot{V}O_{2max}$ ) chez des cyclistes amateurs (de Groot et coll. 2010). La prémisse était que le PCID pouvait améliorer le métabolisme et la fonction musculaire (Lawson et Downey 1993). De ce fait, une étude expérimentale avait démontré que le PCID améliorait l'utilisation de l'ATP et de la créatine phosphate en plus de diminuer le lactate sanguin dans les muscles squelettiques de cochons (Pang et coll. 1995). La même étude avait d'ailleurs comparé différents protocoles d'ischémie/reperfusion pour conclure que le seuil clinique d'effet protecteur se trouve à partir de trois cycles. L'hypothèse de DeGroot était donc de vérifier si le PCID pouvait avoir un effet sur le travail musculaire et sur la consommation d'oxygène à l'effort. Quinze cyclistes bien entraînés, âgés de  $27 \pm 6$  ans, ont fait deux tests incrémentés sur ergocycle entrecoupés d'une semaine de récupération. Le test en question consistait à effectuer quatre minutes à une puissance de 50 watts (W) suivis de quatre minutes à 100 W et de quatre minutes à 150 W pour terminer avec une augmentation de 20 W par minute jusqu'à épuisement, le tout en conservant une cadence

entre 60 et 80 révolutions par minutes (RPM) (de Groot et coll. 2010). Cinq minutes avant chaque test d'effort, les sujets pouvaient être soumis à un protocole d'intervention PCID ou de contrôle. L'intervention de PCID consistait en trois cycles de cinq minutes d'ischémie bilatérale des cuisses (brassard insufflé à 200 mm Hg) suivis d'une période de reperfusion où les brassards étaient dégonflés. Les principaux résultats de cette étude sont les suivants : une amélioration de la consommation d'oxygène maximale ( $\dot{V}O_{2max}$ ) en faveur du PCID (58,4 ml/min/kg contre 56,8 ml/min/kg ;  $p=0,03$ ) et une amélioration de la puissance maximale (372 W contre 366 W;  $p=0,05$ ). Il est également intéressant de souligner qu'il n'y avait pas de différences entre le PCID et le contrôle pour les variables suivantes à effort maximal : le quotient respiratoire, la fréquence cardiaque maximale, la ventilation, la concentration de lactate et la pression artérielle post-effort. Il faut également noter que dans les trois périodes d'effort sous-maximal à état stable, aucune différence n'a été observée sur les différentes variables entre les deux interventions. Cette étude exploratrice a donc permis d'effectuer une série d'études (dont celles présentées dans ce doctorat) afin de mieux cibler et comprendre l'utilisation du PCID en performance sportive.

La deuxième étude publiée et décrite sur le PCID et le sport est celle de l'équipe de Redington en 2010. Cette fois-ci, la prémisse était que le PCID pouvait améliorer les performances de natation en améliorant le rendement métabolique des muscles à l'effort (Jean-St-Michel et coll. 2010). Étant donné que la natation requiert de retenir son souffle, cela crée une baisse de pression partielle d'oxygène ( $PaPO_2$ ) qui se traduit par une hypoxie artérielle et une diminution du pH (Craig 1986; Sharp, Williams, et Bevan 1991). Cette hypoxie est en soi un facteur de fatigue lors d'un effort intense (Noakes 2000). Leur

objectif était donc d'atténuer cet effet via le PCID. Dix-huit nageurs de haut niveau, âgés de 13 et 27 ans, ont complété un protocole randomisé croisé à double insu avec une intervention PCID ou contrôle avant de faire un effort de natation sous maximal et maximal, le tout, à une semaine d'intervalle. Le protocole de PCID consistait en quatre cycles de cinq minutes d'ischémie du bras, à l'aide d'un brassard insufflé à 15 mm Hg de plus que la pression artérielle systolique de repos, suivis de cinq minutes de reperfusion. L'intervention contrôle consistait à gonfler le brassard à 10 mm Hg. Le test sous-maximal consistait à faire sept séries de 200 m à une vitesse préétablie, tandis que le test maximal consistait à effectuer un 100 m ou 200 m le plus rapidement possible selon leur style de nage préféré. Le principal résultat de ce projet est l'amélioration significative du temps de nage lors du test maximal de 0,7 seconde en faveur de l'intervention PCID ( $p=0,04$ ). Encore une fois, il est important de souligner que le PCID n'a pas apporté de changements par rapport au groupe contrôle pour les variables suivantes : concentration de lactate, fréquence cardiaque, nombre de coup de bras (cadence) et qu'aucune différence n'a été rapportée pour le test sous-maximal. Toutefois, cette étude a également démontré que les facteurs humoraux du PCID étaient présents à la suite de l'intervention. Les chercheurs avaient pris un échantillon de sang des nageurs post-PCID afin de le réutiliser en laboratoire sur un cœur de Lagendorff. Afin de créer une comparaison, les chercheurs avaient également prélevé un échantillon de sang d'un groupe contrôle. Ils ont remarqué que la taille d'infarctus induit sur un cœur de Lagendorff diminuait de 41,4 % à 2,8 % lorsque le sang post-PCID des nageurs était réinjecté. Ce qui démontre l'effet humoral du PCID.

La troisième étude est celle de l'équipe de Crisafulli (Crisafulli et coll. 2011). Leur objectif initial, à la suite des deux études précédentes, était de savoir si le seuil de préconditionnement pouvait être stimulé (plus d'accumulation métabolique induite par le PCID) par un exercice préalable au lieu d'effectuer le PCID avant l'échauffement. Dix-sept sujets en santé ( $35 \pm 9$  ans) étaient soumis aléatoirement à ces trois interventions : 1- test incrémenté qui servait de référence de base; 2- test incrémenté précédé de PCID et 3- test incrémenté précédé de 5 minutes d'exercice à 70 % de la puissance aérobie maximale suivi de l'intervention PCID. Le test incrémenté s'effectuait sur ergocycle et les sujets débutaient à 25 W de résistance avec une augmentation de 25 W par minute appliquée jusqu'à l'effort maximal à une cadence de 50-60 RPM. Comme dans les études précédentes, une semaine de repos était allouée aux sujets entre les différentes interventions. Le protocole de PCID consistait en trois cycles de cinq minutes d'ischémies bilatérales des cuisses, à l'aide de brassards insufflés à 50 mm Hg de plus que la pression artérielle systolique, suivis de cinq minutes de perfusion, cinq minutes avant le test d'effort. Dans les deux interventions, les chercheurs ont noté une amélioration de la puissance maximale développée par rapport à l'intervention de base (PCID : 288 W échauffement+ PCID : 289 W et test de base : 278 W), une amélioration du temps total d'effort, une augmentation de la FC et de la VE max pour les interventions PCID. Comparativement à l'équipe de De Groot, l'équipe de Crisafulli n'a pas observé d'améliorations de la  $\dot{V}O_{2max}$  ni des autres paramètres hémodynamiques, comme la différence artério-veineuse. Étant donné que l'équipe avait remarqué une augmentation de la puissance sans noter d'amélioration de la  $\dot{V}O_{2max}$ , ils ont fait une expérience additionnelle qui visait à tester la capacité anaérobie des sujets suite au PCID.



Ils ont donc réuni un sous-groupe de 10 sujets ( $34 \pm 7$  ans) qui ont réalisé un test supramaximal où ils devaient maintenir 130 % de leur  $\dot{V}O_2$ max le plus longtemps possible (ou test de temps limite) (selon leurs résultats, le temps du test était supérieur à 120 secondes). Toutefois, aucune différence significative pour ce type de test n'a été enregistrée.

La quatrième étude est le projet de l'équipe de Foster et coll. qui a exploré les effets du PCID avant un effort dans un contexte d'hypoxie (Foster et coll. 2011). Le protocole de préconditionnement utilisé était le suivant : quatre cycles de cinq minutes d'ischémie avec brassard insufflé à 20 mm Hg de plus que la pression artérielle systolique sur une cuisse suivis de cinq minutes de reperfusion. L'intervention PCID était effectuée 90 minutes avant l'effort. Le test d'effort était un test de contre-la-montre sur ergo cycle où les participants devaient dépenser 100 kilojoules le plus rapidement possible au niveau de la mer et en altitude simulé ( $F_1O_2 = 13\%$ ,  $\sim 3800$  m). Une diminution du temps (non statistiquement significative) en faveur du PCID a été notée en hypoxie ( $526 \pm 184$  s vs.  $540 \pm 216$  s,  $p = 0.81$ ). Toutefois, l'auteur a démontré que le PCID atténue la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) en hypoxie au repos de 73 % comparativement à l'intervention de contrôle. Une critique de ce projet est qu'il y a trop de temps qui s'écoule entre l'intervention PCID et le début de l'effort (90 minutes). Sachant que les effets de cette intervention durent entre 60 et 120 minutes, il est possible que les effets de la méthode fussent déjà estompés.

La dernière étude, qui a inspiré nos protocoles de recherche est celle de l'équipe de Clevidence et coll. en 2012 (Clevidence, Mowery, et Kushnick 2012). Selon les résultats des études précédentes, ce groupe de recherche a voulu explorer les effets du

PCID sur des efforts sous-maximaux (50-90 % de la puissance aérobie maximale). Douze cyclistes amateurs, âgés de  $26 \pm 8$  ans, sont venus en laboratoire à raison de trois séances séparées entre deux à sept jours. La première séance était un test de consommation d'oxygène maximal incrémenté sur ergocycle. Le protocole était le suivant : échauffement de cinq minutes à 100 W suivi d'une augmentation de 30 W par minute à une cadence supérieure à 40 RPM jusqu'à épuisement. Par la suite suivant une randomisation de PCID ou de contrôle, les sujets devaient faire quatre efforts de cinq minutes à 30 %, 50 %, 70 % et à 90 % de leur puissance maximale (l'étape à 90 % était effectuée jusqu'à épuisement et servait aussi à qualifier le système anaérobie). L'intervention de PCID était de trois cycles d'ischémie bilatérale des cuisses avec un brassard insufflé à 220 mm Hg en alternance, suivis de cinq minutes de reperfusion. Il est conclu que le PCID ne modifie pas la  $\dot{V}O_2$ , la fréquence cardiaque, le quotient respiratoire, la ventilation et la production de lactate à ces différentes intensités comparativement à l'intervention contrôle. Toutefois, il est noté que le PCID augmente la fréquence cardiaque (FC) de 30 % comparativement au groupe contrôle. De plus, l'équipe conclut qu'il n'y a pas d'effets sur le système anaérobie en fonction des résultats de lactate obtenus à différentes intensités.

Auteurs et N	Protocole PCID	Protocole d'évaluation de performance et sujets	Résultats
De Groot et coll. (2010) N= 15 (H=12; F=3)  Sujet actif et en santé	Cuisse 3 cycles de 5 min d'ischémie à 220mm Hg pour 5 minutes de reperfusion)	Test maximal incrémenté sur ergocycle Sujets asymptomatiques actifs	Augmentation de la puissance (W) de 3 %, 366 à 372 W (p=0,05) et du VO2 max (ml/kg/min) de 1,6 % (p=0,03).
Jean-St-Michel et coll. (2010) N=18 (H=10; F=8)  Athlètes de qualification nationale	Bras 4 cycles de 5 min d'ischémie et 5 minutes de reperfusion.	Test de 100 m ou 200 m au style de nage de préférence. Nageur, athlète de haute performance.	Amélioration du temps au 100m de 0,7 seconde (p=0,04), du meilleur temps personnel (-1,1%, p=0,02) et du nombre de points de la FINA (+22 points, p=0,01)
Crisafulli A. et coll. (2011) N= 17 hommes  Sujet actif et en santé	Cuisse (bilatérale) 1 cycle de 3 minutes d'ischémie pour 5 minutes de reperfusion. 50 mm Hg de plus que la PAS.	Test maximal incrémenté sur ergocycle (25 watts + 25 watts/minute à 60 RPM) Sujets asymptomatiques	Augmentation de la puissance (W) de 4 %, 278 à 290 W.
Foster et coll. (2011) N= 8 (H=6; F=2)  Cyclistes en santé amateurs	Cuisse 4 cycles de 5 min d'ischémie à 20 mm Hg de plus que la PAS pour 5 minutes de reperfusion)	Contre-la-montre sur ergocycle : dépenser 100 kilojoules le plus rapidement possible en normoxie et hypoxie.	Pas d'Effet du PCID en normoxie et en hypoxie.
Clevidence MW. et coll. (2012) N= 12 hommes  Cyclistes amateurs compétitifs	Cuisse 3 cycles de 5 min d'ischémie à 220mmHg pour 5 minutes de reperfusion)	Effort sous-maximal (30, 50, and 70% de leur puissance maximale pour 5 minutes	Aucune amélioration.

**Tableau I.** Résumé des études qui ont servi de base dans la construction de nos protocoles d'étude. PAS= pression artérielle systolique. PCID : préconditionnement ischémique à distance.

À la lumière de ces études, voici ce que nous voulions explorer davantage à travers nos projets (la dernière section de l'introduction porte également sur les tests et outils que nous avons choisis):

1- Le choix des tests anaérobies ne reflète pas exactement ce système étant donné que les efforts étudiés sont de plus de soixante secondes. Donc, un test qui s'appliquera au système anaérobie lactique et alactique sera proposé dans le premier projet.

2- Étant donné l'observation de meilleur temps d'effort et d'une augmentation de puissance, qui ne semblent pas nécessairement associés à une consommation d'oxygène supérieure, nous voulions explorer comment l'oxygène est distribué à différentes intensités d'effort. De plus, aucune étude n'a, jusqu'à maintenant, utilisé un système de mesure des échanges gazeux cycle à cycle (*breath-by-breath*). Ce système nous permettra alors d'analyser les cinétiques de consommation d'oxygène afin de mieux comprendre les effets du PCID à l'effort. En outre, nous examinerons les effets du PCID à l'effort avec des tracés d'ECG à 12-dérivations.

3- L'objectif est de découvrir les applications du PCID en contexte sportif et de s'interroger sur les mécanismes physiologiques du PCID à l'effort.

4- Certaines études ont démontré que l'intervention du PCID elle-même était bien tolérée. Nous voulions donc quantifier la perception de douleur des participants lors de la période d'ischémie.

Voici les études qui ont été publiées durant et après les expérimentations de cette thèse. Ils sont brièvement présentés dans cette section, mais seront davantage discutés dans la section finale de cette thèse.

Nous ne sommes pas le seul laboratoire à nous être posé davantage de questions sur les effets du PCID pour les efforts intenses de courte durée (moins de 1 minute). L'équipe de Gibson et coll. a publié deux articles ciblant davantage les athlètes de sports

d'équipe (Gibson et coll. 2013; Gibson et coll. 2015). La publication de 2013, consistait à évaluer les effets du PCID sur des accélérations de course à pied de 30 m, sans toutefois y observer d'amélioration et même au contraire, des moins bonnes performances chez les sujets féminins (Gibson et coll. 2013). L'étude de 2015, qui a été publiée à quelques semaines de la nôtre, utilisait un protocole de force vitesse similaire au nôtre pour la capacité anaérobie alactique (cinq accélérations maximales de six secondes sur ergo cycle) (Gibson et coll. 2015). Dans le même ordre d'idée, l'équipe de Kraus et coll. s'est intéressée aux effets du PCID sur des tests de Wingate répété quatre fois (Kraus 2015). La particularité de cette étude était due au fait que deux protocoles de préconditionnement étaient comparés : un protocole avec des cycles d'ischémie/répercussion sur un bras et un protocole sur les deux bras simultanément. Ils ont démontré que le protocole sur les deux bras améliorait la puissance moyenne et maximale comparativement au protocole à un bras où il n'y avait pas d'amélioration.

Dans la lignée des effets du PCID pour des efforts en hypoxie, deux études ont été publiées depuis celle de l'équipe de Foster et coll. en 2011. Foster lui-même a effectué un projet à haute altitude avec le même protocole de PCID que celui décrit dans son étude précédente (Foster et coll. 2011; Foster et coll. 2014). Toutefois, les participants étaient soumis à cinq jours consécutifs de PCID. Le test d'effort se faisait la cinquième journée, trois heures après la dernière intervention de PCID. Les participants devaient faire une ascension de 12,8 km de 3560m à un sommet de 4342 m. Il y avait quatre semaines entre les deux ascensions (un avec le PCID et l'autre avec intervention contrôle). Ils ont démontré que le PCID améliorait le temps d'ascension (128 minutes pour le PCID contre 138 minutes pour le contrôle), la saturation d'oxygène (80 % pour le PCID contre 75 %

pour le contrôle) et la moyenne de la PAPS (19,6 mm Hg pour le PCID et 26 mm Hg pour le contrôle) étaient améliorées en altitude. C'est la première étude qui ouvre une porte sur les effets de la deuxième fenêtre de protection induits par le PCID lors d'un effort. Finalement, l'équipe d'Hittinger et coll. a testé l'effet du PCID au niveau de la mer et à une altitude simulée ( $F_{I}O_2 = 13,3\%$ ,  $\sim 3650$  m) par rapport à une intervention contrôle chez des cyclistes entraînés (Hittinger et coll. 2015). Le protocole de PCID était similaire à celui de Foster et coll 2011. Le test physique était un effort sous-maximal maintenu à 55 % de la puissance aérobie maximale pendant 10 minutes suivies d'une augmentation de puissance de 30 W tous les deux minutes jusqu'à épuisement. Pour les deux altitudes ainsi que les deux types efforts (effort maintenu à état stable et effort maximal), le groupe de chercheur n'ont pas trouvé d'amélioration en faveur du PCID sauf de la puissance moyenne au niveau de la mer ( $1.9 \pm 0.8$  % de plus en faveur du PCID;  $p = 0.032$ ).

L'étude de Jean-St-Michel et coll. (2011) a également inspiré l'équipe de Kjeld et coll. à effectuer une étude sur les effets du PCID dans le but d'améliorer le temps pendant lequel des plongeurs peuvent retenir leur souffle en dessous de l'eau ainsi que de savoir si la même intervention pourrait améliorer le temps pour parcourir 1000 m de rame (Kjeld et coll. 2014). Le protocole de PCID était dans cette étude effectuée sur l'avant-bras à raison 4 cycles de cinq minutes d'ischémie avec un brassard insufflé à 40 mm Hg de plus que la pression artérielle systolique suivit de cinq minutes de reperfusion où la pression était complètement relâcher. Une nouvelle donnée de cette étude par rapport au protocole de PCID est qu'ils ont enregistré la saturation d'oxygène avec de la spectroscopie à l'infrarouge (NIRS) lors de la phase d'ischémie. La saturation d'oxygène passe de 65 % à 19 % dans l'avant-bras, démontrant ainsi l'ischémie créée par

l'intervention. Ils ont également démontré que l'intervention PCID a des effets bénéfiques par rapport à l'intervention contrôle en prolongeant le temps en apnée sous l'eau (328 secondes par rapport à 279 secondes;  $p < 0,05$ ), en augmentant la distance nagée sous l'eau (119 m par rapport à 110 m;  $p < 0,05$ ) tout en réduisant le temps pour effectuer le 1000 m de rameur (185 secondes contre 187 secondes;  $p < 0,05$ ).

Finalement, l'équipe de Bailey et coll. ont démontré que le PCID améliore le temps pour parcourir 5 km de course à pied de 34 secondes ( $P = 0,027$ ) et que le lactate sanguin était diminué lors d'un effort sous maximaux de course à pied sur tapis roulant (1,07 mmol de moins en faveur du PCID contre le contrôle;  $P = 0,023$ ) (Bailey, Jones, et coll. 2012). Le test sur tapis roulant consiste à plusieurs paliers : cinq paliers de 3 minutes à une vitesse entre 10-14 km/h (représente l'effort sous-maximal) suivis d'un effort maximal passant de 14 km/h à 16/km en augmentant la vitesse de 1km/h tous les deux minutes. Une fois que le participant à atteint 16km/h, la pente était augmentée de 2 % toutes les deux minutes. Après ce premier test, une pause de 45 minutes était allouée aux participants avant d'entreprendre un 5 km le plus rapidement possible sur tapis roulant. Ils ont également démontré que le PCID au membre inférieur maintien la fonction endothéliale de l'artère brachiale postexercice de 1,4 % par rapport à l'intervention contrôle. C'est la première étude démontrant que la fonction endothéliale peut être préservée à distance suite à un effort précédé du PCID (Bailey, Birk, et coll. 2012).

Auteurs et N	Protocole PCID	Protocole d'évaluation de performance et sujets	Résultats
Bailey et coll., 2012 N= 13 hommes  Sujet bien entraîné	Cuisse 4 cycles de 5 min. ischémie à 220 mm Hg pour 5 minutes de reperfusion)	Test de course maximal et sous-maximal sur tapis roulant suivi de 45 minutes de pause et d'un contre-la-montre de 5 km de course à pied.	Amélioration au temps de 5 km et diminution de lactate sanguin à effort sous-maximal.
Gibson et coll., 2013 N= 25 (H=16; F=9)  Joueurs de sports d'équipe	Cuisses 3 cycles de 5 min. ischémie à 220 mm Hg pour 5 minutes de reperfusion)	3 accélérations maximales de 30 m en course à pied	Pas d'effet sur la performance et affecte négativement les sujets féminins.
Kjeld et coll., 2013 N= 25 (H=20; F= 5)  11 plongeurs et 14 rameurs	Bras 4 cycles de 5 min. ischémie à 40 mm Hg de plus que la PAS pour 5 minutes de reperfusion)	Contre-la-montre de 1 000 m sur rameur et  distance maximale de nage sous de l'eau	Améliore la performance dans les deux tests et la capacité de garder le souffle dans l'eau.
Foster et coll. (2014)  N=14 (H=11; F=3)  Sujets en santé habitués aux efforts physiques intenses	Cuisses 4 cycles de 5 min. ischémie à 200 mm Hg pour 5 minutes de reperfusion)	Contre-la-montre de 12,8 km incluant passant 3 560m à un sommet de 4 342 m.	Meilleur temps avec PCID.  RIPC permet une meilleure saturation d'oxygène.
Gibson et coll. (2015)  N=16 (H= 7 ; F=9)  Participants de sports d'équipe bien entraînés.	Cuisses 3 cycles de 5 min. ischémie à 220 mm Hg pour 5 minutes de reperfusion)	Test alactique de 5 x 6 secondes sur ergocycle	Pas d'amélioration de performance, mais réduit le lactate sanguin chez les sujets féminins.
Kraus et coll. (2015) Groupe 1 : N=14 (H=6 ; F= 8)  Groupe 2 : N= 29 (H=21; F= 8)  Sujets physiquement actifs	4 cycles de 5 min. ischémie pour 5 minutes de reperfusion)  Groupe 1 : sur 1 bras  Groupe 2 : sur 2 bras en même temps	4 tests de Wingate consécutifs	Pas d'effets pour le protocole de PCID à 1 bras, mais amélioration de la puissance avec le protocole sur 2 bras.
Hittinger et coll. (2015)  N= 28 hommes  Cyclistes bien entraînés	Cuisse 4 cycles de 5 min. ischémie à 10- 20 mm Hg de plus que la PAS pour 5 minutes de reperfusion)	Test d'effort incrémenté sur vélo en normoxie et en hypoxie.	LE PCID n'améliore pas les capacités à l'effort.

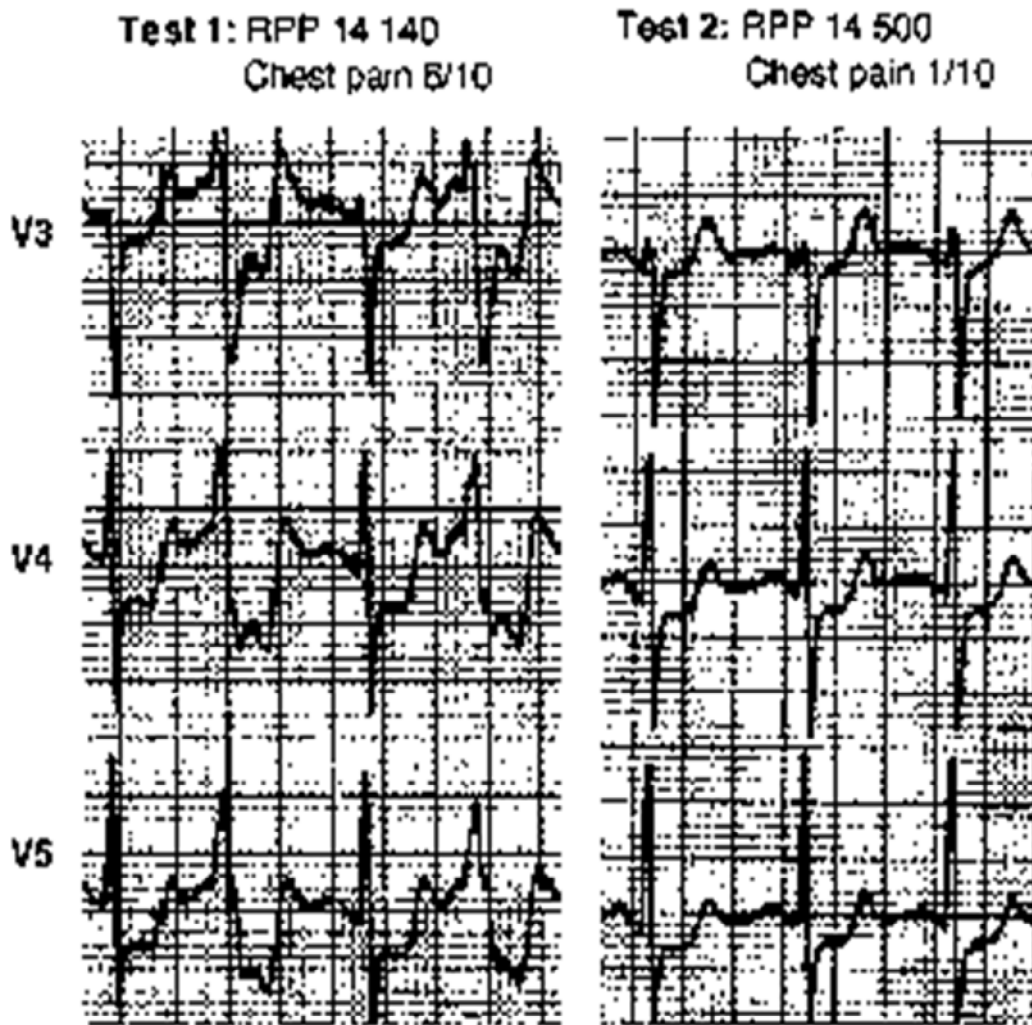
**Tableau II.** Résumé des études qui ont été publiées lorsque nos projets étaient en cours et à la suite de nos

publications. PAS= pression artérielle systolique. PCID : préconditionnement ischémique à distance.



## **Le préconditionnement ischémique induit par l'exercice**

La dernière thématique est celle du PCI induit par un test d'effort chez les patients coronariens. Cette section est une petite révision du concept général du PCI induit par un test d'effort, puisqu'il sera approfondi par une méta-analyse et une revue systématique dans les chapitres 5 et 6 de cette thèse. Il y déjà plus de 200 ans que le Dr Heberden fit le constat que lorsqu'un sujet faisait une crise d'angor, il pouvait arrêter ses activités physiques quelques instants avant de poursuivre les mêmes occupations avec des symptômes mineurs ou sans symptômes (Heberden 1772). À l'époque on parlait d'angine de premier effort ou d'angine de premier trou (en se référant au golf). Plus tard, le terme évolua vers l'expression anglaise : *walk-trought angina ou warm-up phenomenon* (Price 1951). Lors d'un test d'effort avec un tracé d'ECG de surface, ce phénomène se traduit par un sous-décalage inférieur du segment ST ou une augmentation du seuil d'ischémie à un effort égal ou plus intense à l'exercice préliminaire ayant causé l'angor (figure 7) (MacAlpin et Kattus 1965). Sur la figure 7, il est possible d'observer l'augmentation du double produit ainsi que la diminution de la perception de douleur.

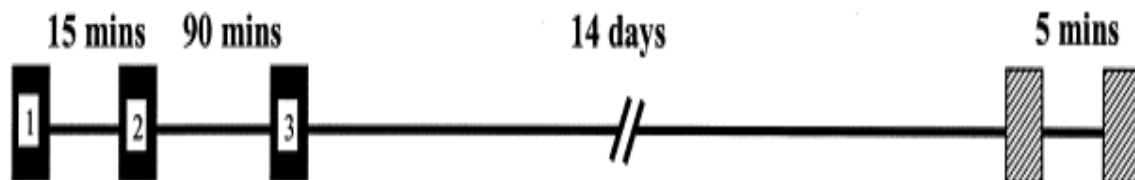


**Figure 7.** Image tirée de MacAlpin et coll. 1965. Le test d'effort 2 (à droite) est séparé d'une période de repos de 15 minutes après le test d'effort 1 (à gauche) qui est le déclencheur du PCI. Lors du 2<sup>e</sup> test d'effort, il y a peu de sous décalage du segment ST, il y a une diminution de la perception d'effort ainsi qu'une augmentation du double produit (RPP dans la figure pour *rate-pressure product*).

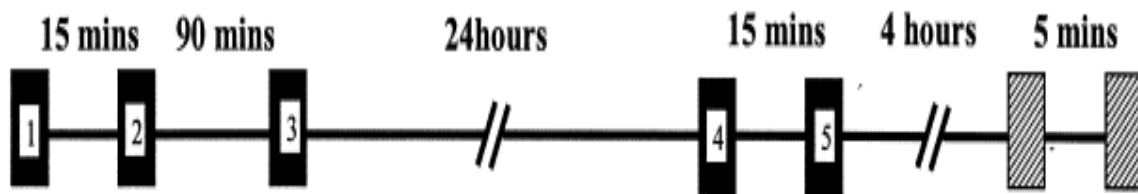
Le double produit, au sous-décalage maximal, reflète le travail du cœur et peut aussi se traduire par un travail externe exprimé en équivalent métabolique (METS) ou en puissance (W) sur ergocycle. Traditionnellement, on savait que l'angine était un débalancement entre l'apport sanguin par rapport à la demande du myocarde. On expliquait donc ce phénomène en supposant que le flux sanguin était augmenté lors du deuxième effort par l'ouverture de vaisseaux collatéraux et par une vasodilatation. Toutefois, plus récemment, ce phénomène d'échauffement pré-angineux a été associé au phénomène du préconditionnement ischémique (Marber, Joy, et Yellon 1994; Maybaum et coll. 1996). Les trois mécanismes plus récents expliquant le phénomène sont les suivants : 1- une amélioration de la perfusion du myocarde (Williams et coll. 1985; Bogaty et coll. 2001; Lockie et coll. 2012) 2- une meilleure tolérance à l'ischémie via le PCI (Bogaty et coll. 1998) et 3- une réduction du travail du myocarde (Duncker et Bache 2008).

Le PCI induit par un test d'effort est un phénomène étudié chez les patients coronariens lors d'un test d'effort. Le fait de dépasser le seuil ischémique est le facteur clé pour induire le stimulus du PCI (Kay, Kittelson, et Stewart 2000). Ce premier test d'effort a donc deux objectifs : de servir de stimulus au PCI et d'enregistrer les données de base du test d'effort qui pourront être comparées dans les tests subséquents. Il a également été démontré que le PCI induit par un test d'effort agit sur les deux phases du préconditionnement (Bilinska, Rudnicki, et Beresewicz 2000). Le modèle expérimental classique ainsi que les résultats enregistrés par les tests d'effort pour valider la présence ou non des effets du PCI sont présentés à la Figure 8 et le tableau III (Lambiase et coll. 2003).

### Isolated Early Preconditioning Group (IEP):



### Late Preconditioning/Second Window of Protection Group (SWOP):



**Figure 8.** Exemple de protocole pour observer les effets du préconditionnement induit par un test d'effort chez les patients coronariens. Le protocole du haut fait référence à la première fenêtre de préconditionnement ischémique (PCI) où le premier test d'effort (1) (qui est le stimulus au PCI et le test de référence) précède le second test d'effort (2) qui est généralement dans les temps de cette fenêtre (1-2 heures). Le protocole du bas représente la procédure pour la deuxième fenêtre de protection où le dernier test d'effort (3) sert de stimulus au test subséquent (4) dans les temps de la SWOP qui est de 24 à 96 heures. Figure adaptée de Lambiase et coll. 2003.

	Test d'effort					Valeur p
	1	2	3	4	5	
<b>Durée du/des test (s)</b>						
FWOP	514 ± 63	545 ± 58	516 ± 62			NS
SWOP	605 ± 56	606 ± 62	605 ± 57	640 ± 71	607 ± 68	NS
<b>Temps pour atteindre un sous-décalage de 0,05 mV (s)</b>						
FWOP	245 ± 40	347 ± 48‡	324 ± 68			<0,001
SWOP	297 ± 49	430 ± 73§	305 ± 62	373 ± 71†	389 ± 68§	<0,001
<b>Temps pour atteindre un sous-décalage de 0,1 mV (s)</b>						
FWOP	312 ± 50	438 ± 54‡	372 ± 55			0,001
SWOP	400 ± 59	516 ± 70‡	457 ± 74	561 ± 63§	526 ± 64§	<0,001
<b>Fréquence cardiaque à 0,1 mV (battements/min)</b>						
FWOP	118 ± 4	130 ± 4§	123 ± 4‡			<0,001
SWOP	121 ± 7	136 ± 8	130 ± 7	140 ± 7	138 ± 8	NS
<b>Double produit à 0,1 mV (mm Hg/min)</b>						
FWOP	19,432 ± 1,104	22,334 ± 1,292‡	20,637 ± 1,302			<0,001
SWOP	19,986 ± 1,692	23,613 ± 2,026‡	22,766 ± 1,901	23,785 ± 1,613‡	22,584 ± 1,599†	0,001
<b>Fréquence cardiaque maximale (bpm)</b>						
IFWOP	138 ± 5	144 ± 5*	139 ± 5			<0,01
SWOP	140 ± 7	143 ± 7	141 ± 7	144 ± 7	147 ± 7	NS
<b>Double produit maximal (mm Hg/min)</b>						
IEP	24,571 ± 1,070	26,035 ± 1,127†	24,675 ± 1246			<0,01
SWOP	25,130 ± 1,809	26,147 ± 1,877	25,740 ± 1777	26,079 ± 1696	27,151 ± 1,615	NS

**Tableau III.** Exemple des paramètres cliniques évalués pour confirmer la présence du PCI induit par un test d'effort pour la première fenêtre de protection (FWOP) et la deuxième fenêtre de protection (SWOP) selon le protocole de la figure 8. \*=  $p < 0.05$ ; †=  $p < 0.01$ ; ‡=  $p < 0.005$ ; §=  $p < 0.001$ ; par rapport au test de référence. ||=  $p < 0.05$  entre les groupes sur un même test effort. Adapté de Lambiase et coll. 2003.

Les objectifs du 3<sup>e</sup> projet présentés dans cette thèse étaient :

- 1- Effectuer une méta-analyse des données cliniques démontrant les améliorations des paramètres suivants : sous décalage du segment ST, double produit et temps d'effort.
- 2- Y associer une revue systématique de la littérature par rapport au préconditionnement induit par un test d'effort. Permettant ainsi d'éclairer les résultats de la méta-analyse à l'aide d'études ayant été rejetées par le processus de sélection des articles de référence.

### **L'évaluation des participants à l'effort**

À la suite des quatre études publiées sur le PCID et la performance sportive, l'objectif de cette thèse est d'explorer les effets du PCID sur les différentes formes d'évaluation couramment utilisées en physiologie de l'exercice ainsi que de mieux déterminer son application de terrain. Ultiment, le but est d'offrir des résultats qui seront utiles aux différents professionnels qui œuvrent dans le domaine de l'activité physique : entraîneurs, kinésologues, physiologistes de l'exercice, physiothérapeutes et médecins du sport. Comme décrit précédemment, les études sur le PCID en sport ont étudié les effets sur : un test de consommation d'oxygène maximal sur ergocycle, un effort supramaximal sur ergocycle, des efforts sous-maximaux sur ergocycle ainsi qu'un 100-200 m de natation. Classiquement, les types d'activités étudiés ci-dessus étaient catégorisés selon la voie métabolique prédominante, soit un effort anaérobie (alactique ou lactique) ou aérobie. Cette nomenclature est encore beaucoup utilisée sur le terrain et fait référence à une intensité d'effort. Toutefois, ces voies métaboliques ne peuvent pas être si facilement séparées ou catégorisées étant donné qu'il y a un chevauchement de chacune de celles-ci. Ceci étant dit, le métabolisme « anaérobie » n'est pas nécessairement une

voie qui fonctionne en absence d'oxygène, mais plutôt qui n'utilise pas d'oxygène. Cette voie produit son énergie via la transformation d'adénosine triphosphate (ATP) et de créatine phosphate (CrP). Elle est donc indépendante de l'oxygène et de l'activité mitochondriale (Baker, McCormick, et Robergs 2010). La voie classiquement appelée anaérobie alactique fait référence à un effort explosif de courte durée à haute intensité (1-6 secondes) et sera décrite par la voie phosphagène. Cependant, ce type d'effort a également recours à l'utilisation partielle de la glycolyse et ne peut être qualifié aussi simplement par la voie du phosphagène (Gaitanos et coll. 1993). Afin de simplifier la nomenclature, le terme « explosif » sera utilisé afin de décrire cet effort au lieu de faire référence à une voie métabolique précise. De son côté, la voie anaérobie lactique, qui représente un effort intense de courte durée (6 à 60 secondes), n'est pas exclusivement anaérobie, donc le terme « voie de la glycolyse » est plus approprié pour décrire ce type d'effort. Toutefois, plusieurs études ont démontré qu'il y a également un chevauchement avec le système aérobie lors d'un effort intense de 20 secondes à deux minutes et 54 secondes (Billat et coll. 1995; Granier et coll. 1995; Spencer et Gastin 2001). Encore une fois, afin d'éviter de catégoriser ce type d'effort seulement par une voie métabolique dominante, le terme « effort intense de courte durée » sera utilisé dans le texte. Finalement, la voie métabolique, dite aérobie, peut être décrite comme étant la voie de la phosphorylation oxydative qui qualifie les efforts intenses d'endurance de plus d'une minute. Toutefois, lors d'efforts intenses (au-delà du deuxième seuil ventilatoire) ou près de la consommation d'oxygène maximale, la glycolyse fournit de l'énergie nécessaire qui se traduit par une augmentation de la puissance maximale ou de la vitesse maximale (Beaver, Wasserman, and Whipp 1986) démontrant encore un chevauchement des voies

métaboliques. De plus, les efforts d'endurance peuvent, à leur tour, se qualifier en fonction d'une intensité faible, modérée ou élevée en fonction de la valeur de référence comme le seuil ventilatoire ou la consommation d'oxygène maximale à une vitesse (ou puissance) donnée.

L'objectif est donc d'identifier les voies métaboliques qui pourraient être influencées par le PCID via différents tests cliniques. Cet exercice permettra alors d'initier des mécanismes d'hypothèse sur les mécanismes physiologiques du PCID à l'effort ainsi que d'identifier dans quel type d'activité sportive la technique serait utile.

### **L'évaluation de la consommation d'oxygène maximale**

La consommation d'oxygène maximale (de l'air inspiré ( $\dot{V}O_2$ ) à la mitochondrie ( $QO_2$ ) est déterminée selon l'équation de Fick ( $\dot{V}O_2 = \text{le débit cardiaque } [Q] \times \text{la différence artério-veineuse } [a-v O_2]$ ) (Jhanji, Dawson, and Pearse 2008). Le test à l'effort, combiné à la mesure d'échanges gazeux et l'électrocardiogramme, s'avère un outil de choix afin d'évaluer précisément la santé cardiorespiratoire d'un sujet, d'identifier les mécanismes physiopathologiques de certaines pathologies (diagnostic), de formuler des stratifications de risque selon la fonction cardiopulmonaire des patients et d'établir des zones d'intensité d'effort pour la performance sportive ou la gestion de pathologies (Balady et coll. 2010; Guazzi et coll. 2012). Un résumé de valeurs enregistrées par un test d'effort se trouve sur le tableau IV.

La consommation d'oxygène maximale ( $\dot{V}O_{2\max}$ ) est déterminée lorsque celle-ci atteint son maximum (avec ou sans plateau) lors d'un test d'effort maximal incrémenté (Balke and Ware 1959). Toutefois, la  $\dot{V}O_{2\max}$  est rarement atteinte chez tous les sujets en



raison de la fatigue, la dyspnée, la douleur aux membres inférieurs ou le manque de motivation. Le terme  $\dot{V}O_{2pic}$  sera alors utilisé pour déterminer la consommation d'oxygène qui est enregistrée à l'effort maximal du test. La  $\dot{V}O_{2pic}$  n'est pas toujours égale à la  $\dot{V}O_{2max}$ . Toutefois, dans certains cas, les deux peuvent être égales. Il est à noter que le terme  $\dot{V}O_{2pic}$  est surtout utilisé dans un contexte médical pour l'évaluation de patients présentant une pathologie (exemple : insuffisance cardiaque, cardiomyopathie hypertrophique, hypertension pulmonaire, hypertension pulmonaire artérielle, maladie pulmonaire obstructive chronique et maladie interstitielle des poumons). Le terme  $\dot{V}O_{2max}$  est davantage utilisé avec les athlètes ou les sportifs amateurs. L'unité de mesure de la  $\dot{V}O_{2max}$  est en valeur relative (ml/kg/min) ou absolue (l/min).

La  $\dot{V}O_{2max}$  est atteinte en augmentant graduellement la charge de travail du sujet. Elle se mesure en watts (W) ou en équivalent métabolique (METs) à l'aide d'un ergomètre comme le tapis roulant ou l'ergocycle. L'utilisation du vélo ou du tapis roulant dépend de plusieurs facteurs. De façon générale, chez la plupart des sujets ou des patients, la  $\dot{V}O_{2max}$  est généralement plus élevée sur tapis roulant d'environ 10 %. Toutefois, la fréquence cardiaque maximale et la ventilation sont similaires (Hansen 1984). L'ergocycle est toutefois préférable au tapis afin de minimiser les artefacts d'ECG, de faciliter la prise de sang artériel, de quantifier le travail, et de plus, il est sécuritaire pour les patients. Il faut également noter que la majorité des études portant sur le PCID, en relation avec le sport, a été effectuée sur ergocycle (de Groot et coll. 2010; Crisafulli et al. 2011; Clevidence, Mowery, and Kushnick 2012). Toutefois, l'utilisation du tapis roulant est privilégiée dans le milieu clinique grâce au grand nombre de

protocoles qu'il offre (Balke, Bruce, Naughton) (Hsia et coll. 2009; Bruce 1971). Par le fait même, le tapis roulant est également le mode d'évaluation le plus utilisé pour qualifier le PCI induit par l'exercice (Lalonde, Poirier, Arvisais, et coll. 2015). La relation entre la charge de travail et la consommation d'oxygène est très étroite. C'est pour cette raison que les termes « puissance maximale atteinte à la  $\dot{V}O_{2max}$  (PAM) » ou « vitesse maximale atteinte à la  $\dot{V}O_{2max}$  (VAM) » sont souvent utilisés en contexte sportif pour établir les zones d'entraînement (Stromme, Ingjer, et Meen 1977). Une progression d'intensité est établie selon les différents protocoles afin de permettre au sujet d'atteindre sa consommation d'oxygène maximale. Le test d'effort de type triangulaire débute à une faible intensité et augmente par paliers (entre une à trois minutes par palier) jusqu'à l'effort maximal qui peut être atteint entre 8 à 12 minutes (exemple : protocole de Bruce, test de Léger-Boucher, course-navette de 20 m) (Whipp et coll. 1981). L'atteinte de la consommation d'oxygène est déterminée lorsque le sujet a atteint deux de ces trois critères :

- 1- Atteinte d'un plateau ou d'un état stable de consommation d'oxygène malgré une augmentation de la charge de travail.
- 2- Un ratio d'échange respiratoire de plus de 1,15.
- 3- Fatigue qui se traduit par le fait de ne plus maintenir une cadence donnée sur ergocycle ou sur tapis roulant et en donnant un score de 10 sur l'échelle de Borg (0-10). (Borg et Linderholm 1970).

Dans le cadre de nos projets, le test de consommation d'oxygène maximale sert de base afin d'identifier le seuil ventilatoire qui permettra, à son tour, d'établir les intensités

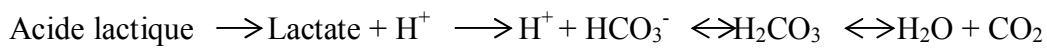
nécessaires pour évaluer les cinétiques de consommation d'oxygène à différentes intensités.

Valeur d'échange gazeux et de test d'effort	Description	Valeur normale
$VO_{2max}$ ou $VO_{2pic}$ (ml/kg/min)	Plus haute valeur obtenue lors du test d'effort	Entre 15-80 ml/kg/min selon l'âge, le sexe et le niveau d'entraînement.
$VO_2$ au seuil ventilatoire (SV)	Valeur sous-maximale où il y a montée non linéaire de la VE et de la $VCO_2$	Entre 50-65 % du $VO_{2pic}$
RER	Ratio $VO_2/VCO_2$	Dépend de l'effort fourni lors de l'effort maximal, la valeur est de 1,10 et plus.
Pente $VE/VCO_2$	Ventilation et perfusion du système pulmonaire	Inférieur à 30
PETCO <sub>2</sub> (au repos et à l'effort)	Ventilation et perfusion du système pulmonaire et de la fonction cardiaque	Repos : 36-42mmHg Effort : augmente de 3 à 8 mm Hg au SV
$VE/VO_2$ à effort maximal	Reflète le coût de la ventilation à effort maximal	Égale ou inférieure à 40; 50 est la limite supérieure normale.
Pente débit [Q] / $VO_2$	Relation entre l'apport en O <sub>2</sub> aux muscles et son utilisation par ceux-ci.	Environ 5
$VE/MVV$ (en L/min)	Relation entre la VE à effort maximal et la MVV au repos	Égale ou inférieur à 80
VEMS et FEV <sub>1</sub> (L/min)	Donnée automatiquement disponible par le logiciel d'échange gazeux pour la santé pulmonaire	Une réduction de 15 % des valeurs pré à post effort
Pulsation d'O <sub>2</sub> (ml O <sub>2</sub> x FC)	Ratio entre $VO_2$ et FC	Augmente de façon linéaire jusqu'à un plateau
Ratio $VO_2$ / charge de travail (W)	Peut être utilisé pour calculer la PAM.	Augmente de manière linéaire (environ 10 ml/min * W)
Fréquence cardiaque (FC)	Réponse cardiaque à l'effort	Augmente d'environ 10 bpm par 3,5 ml/kg/min d'O <sub>2</sub> consommé
Fréquence cardiaque de réserve	Différence entre la FC <sub>max</sub> et la FC à une minute de récupération	Plus de 12 battements
Pression artérielle	Réponse cardiaque sur le ventricule gauche	Augmente d'environ 10 mm Hg par 3,5 ml/kg/min d'O <sub>2</sub> consommé
SpO <sub>2</sub>	Saturation en oxygène	Égale ou supérieure à 95 % au repos et à l'effort
ECG	Rythme cardiaque (repolarisation) et signe d'ischémie (sous-décalage du segment ST)	Pas de changement dans les dérivations
Signes et symptômes subjectifs	Perception d'effort (échelle de Borg)	Fatigue musculaire non en lien avec l'ischémie ou la dyspnée

**Tableau IV.** Résumé des valeurs obtenues lors d'un test d'effort avec échange gazeux adapté de Guazzi et coll. 2012.

## Le seuil ventilatoire

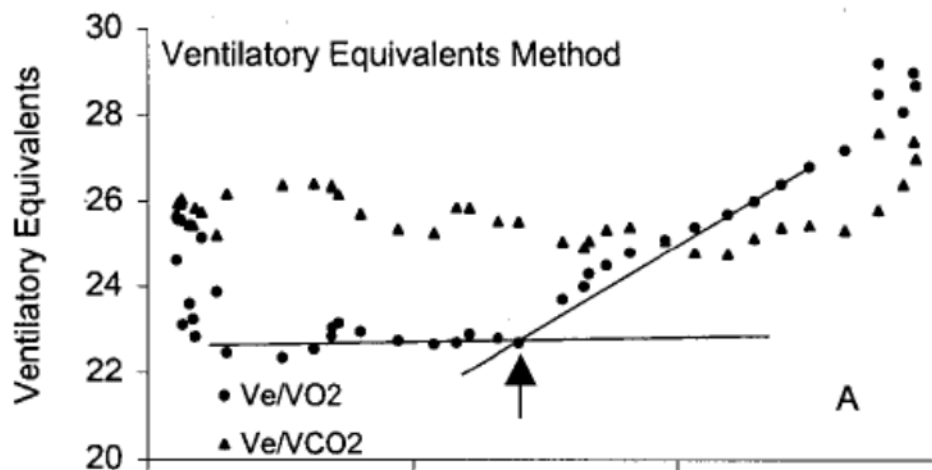
Le seuil ventilatoire (SV) est le point durant un test d'effort incrémenté qui correspond à une augmentation rapide et non proportionnelle de la ventilation par rapport à la consommation d'oxygène. Ce phénomène reflète une augmentation de l'effet tampon des bicarbonates sur les protons  $H^+$  libérés par l'acide lactique, qui se traduit par une augmentation du  $CO_2$ .



La ventilation est donc augmentée afin de se débarrasser de cet excès de  $CO_2$ .

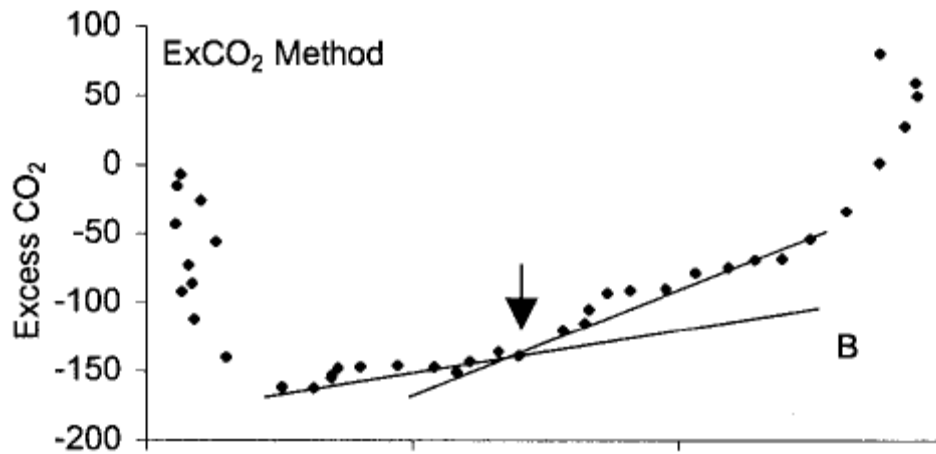
Il existe trois méthodes pour déterminer le seuil ventilatoire :

1- La méthode par équivalence ventilatoire qui correspond à la première augmentation du ratio  $\dot{V}E/O_2$  sans augmentation du  $\dot{V}E/CO_2$  (figure 9) (Shimizu et coll. 1991).



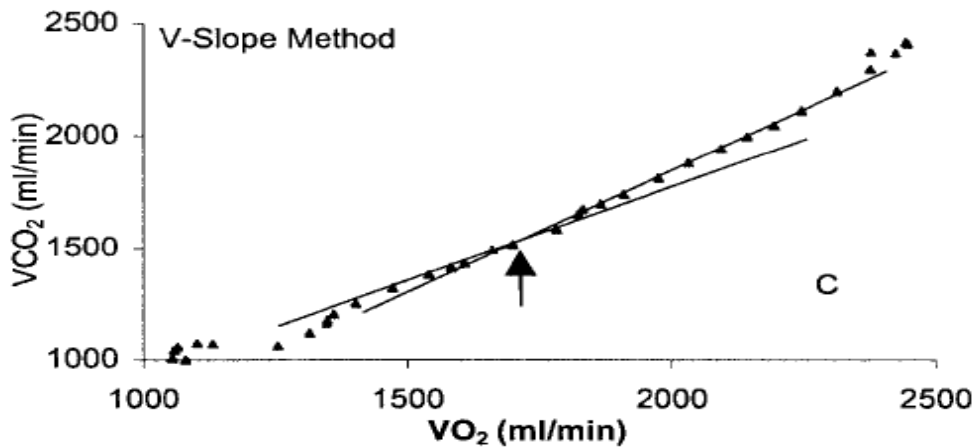
**Figure 9.** Illustration de la méthode par équivalence ventilatoire. Figure extraite de Gaskill et coll. 2001.

2- La méthode par excès de dioxyde de carbone qui correspond à l'intensité de l'effort qui cause un excès de production de  $\text{CO}_2$  ( $\dot{V}\text{CO}_2^2 / \dot{V}\text{O}_2 - \dot{V}\text{CO}_2$ ) (figure 10).



**Figure 10.** Illustration de la méthode par excès de  $\text{CO}_2$ . Figure extraite de Gaskill et coll. 2001.

3- La méthode *V-slope* qui correspond à l'intensité de l'effort où il est possible d'observer un ratio supérieur de 1 à 1 par rapport à la production de CO<sub>2</sub> en relation avec la consommation d'oxygène (figure 11).



**Figure 11.** Illustration de la méthode *V-slope*. Figure extraite de Gaskill et coll. 2001.

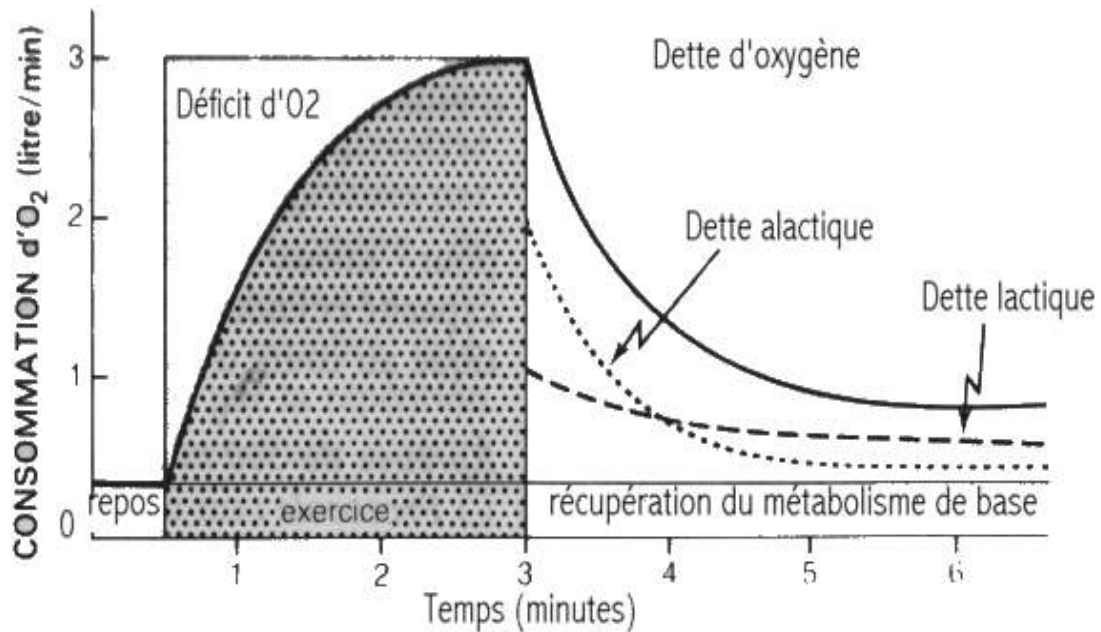
Connaître le seuil ventilatoire des participants permet donc de pouvoir quantifier l'intensité d'effort d'endurance sous-maximale et de pouvoir apprécier les cinétiques de consommation d'oxygène. L'utilisation du seuil ventilatoire permet également de s'assurer que l'intensité prescrite est spécifique à chacun des sujets comparativement à un pourcentage de la  $\dot{V}O_{2max}$  qui peut laisser une marge d'erreur quant à la mesure des cinétiques en fonction d'une intensité donnée. Par exemple, pour un même pourcentage de la  $\dot{V}O_{2max}$ , on pourrait voir une composante lente pour un sujet et un état stable pour un autre. Le seuil ventilatoire permet donc d'uniformiser l'intensité selon chaque participant.

## Les cinétiques de consommation d'oxygène

La consommation d'oxygène a été mesurée sur graphique pour la première fois en 1913 après le début d'un exercice modéré (Krogh et Lindhard 1913). Les chercheurs ont découvert que la consommation d'oxygène atteignait l'état stable entre une et deux minutes pour une petite charge de travail et en trois minutes pour une charge de travail modérée. Toutefois, l'état stable n'était pas atteint pour les efforts de hautes intensités. Par la suite, les intensités d'effort sous-maximal ont été établies en pourcentage de la consommation d'oxygène maximale. Par exemple, un effort léger correspond à moins de 50 % de la  $\dot{V}O_{2max}$ , un effort modéré se caractérise par un effort en bas du seuil ventilatoire et un effort intense au-delà du seuil ventilatoire. Ce qui est encore plus intéressant est le fait que le système de collecte d'oxygène, utilisé par Krogh et Lindhard, est toujours consistant avec les nouvelles technologies informatiques d'analyses d'échange gazeux de type *breath-by-breath* (Whipp et Wasserman 1972; Hughson 1984). Une période de 40 ans a été marquée par l'étude de la réponse de la consommation d'oxygène après l'exercice. C'est ainsi que le concept de dette d'oxygène a été initié (Hill, Long, et Lupton 1924). Cette dette d'oxygène pouvait être remboursée rapidement après un effort de faible intensité et plus lentement après un effort intense. De là est né le concept de la composante alactique et lactique lors d'un effort (Margaria 1933) (figure 12). Les travaux de recherche en début d'exercice ont débuté dans les années 1950 et le concept de déficit d'O<sub>2</sub> a été utilisé pour décrire la différence entre la consommation d'oxygène mesurée jusqu'à l'atteinte de l'état stable, qui correspond aux filières énergétiques dites anaérobies (Hohwu Christensen et Hogberg 1950; Henry 1951) (figure 12). Toutefois, aucun lien quantitatif n'a été clairement établi entre le temps de la



cinétique de consommation d'oxygène en début d'effort jusqu'à l'état stable et les cinétiques de récupération à l'exception d'efforts à faible intensité dus à une plus large plage de dette d'oxygène (Henry 1951; Whipp et Wasserman 1972).



### Remboursement post-exercice de la dette d'oxygène

**Figure 12.** Figure démontrant le concept du déficit d'oxygène et de la dette d'oxygène.

Adaptée de Thierry Verson sur le site Web suivant consulté le 13 avril 2015 :

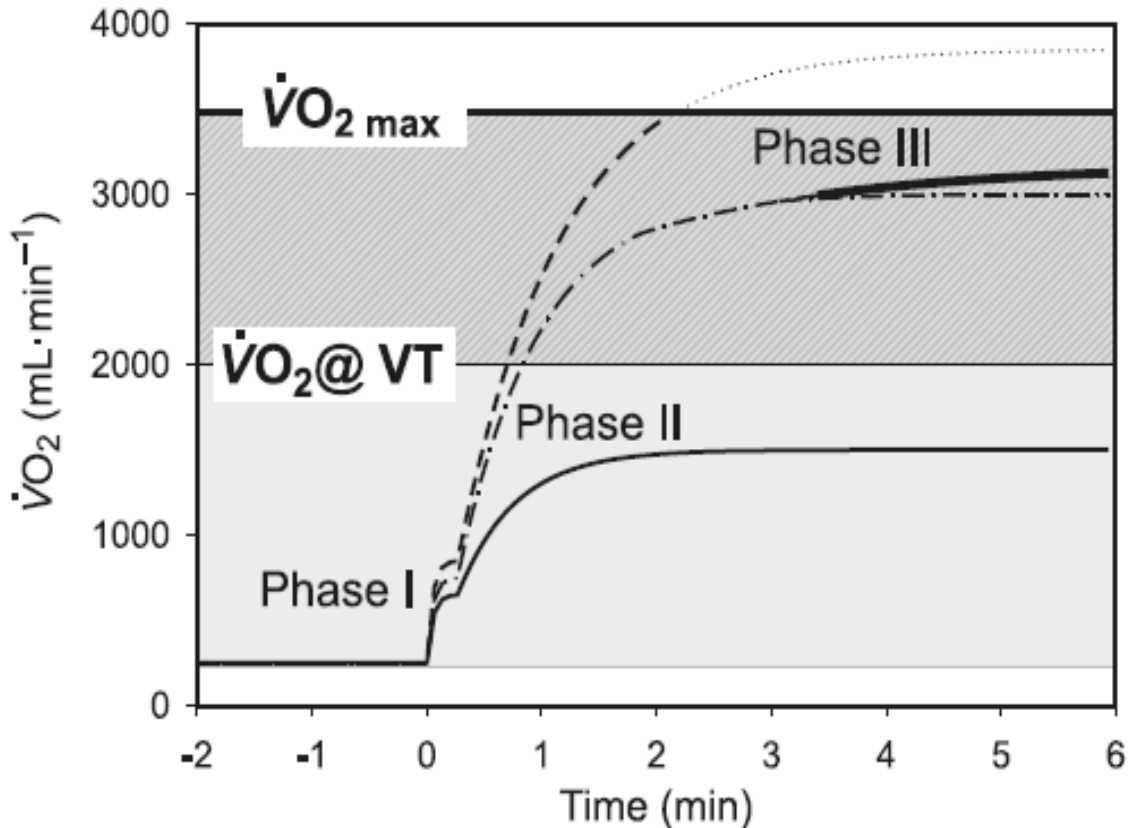
[http://t.verson.free.fr/PHYSIOLOGIE/PHYSIOLOGIE\\_EXERCICE/PHYSIO-EXERC.htm](http://t.verson.free.fr/PHYSIOLOGIE/PHYSIOLOGIE_EXERCICE/PHYSIO-EXERC.htm)

Par la suite, les exercices à faible intensité ont été modélisés par une formule mono- exponentielle et les exercices à haute intensité ont été modélisés avec une formule biexponentielle afin de caractériser la consommation d'oxygène en début d'effort jusqu'à l'atteinte de l'état stable (Whipp et Wasserman 1972). La formule biexponentielle utilisée pour décrire l'effort à haute intensité a par la suite été nommée « composante lente de la 3<sup>e</sup> phase des cinétiques de consommation d'oxygène » (Whipp 1994). La composante lente est associée à une demande métabolique accrue des muscles à l'effort (Poole et al. 1991). Voici les deux formules respectivement utilisées pour quantifier les différentes intensités d'effort (Barstow et Mole 1991):

$$[1] \Delta \dot{V}_{O_2}(t) = A_1 \left[ 1 - e^{-\frac{t-TD_1}{\tau_1}} \right]$$

$$[2] \Delta \dot{V}_{O_2}(t) = A_1 \left[ 1 - e^{-\frac{t-TD_1}{\tau_1}} \right] + A_2 \left[ 1 - e^{-\frac{t-TD_2}{\tau_2}} \right].$$

Dans les formules: t= temps en secondes; A<sub>1</sub> et A<sub>2</sub>= gain primaire de la composante lente en L/min; TD<sub>1</sub> et TD<sub>2</sub>= délai en temps de la composante lente en secondes; τ<sub>1</sub> et τ<sub>2</sub> (tau) = constante de temps de la composante lente en seconde.



**Figure 13.** Figure illustrant les trois phases des cinétiques de consommation d'oxygène. De plus, la figure délimite l'effort faible ou modéré en bas du SV (VT dans la figure) par l'atteinte d'un état stable de consommation d'oxygène (ligne noire). La formule mono exponentielle est utilisée pour ce type d'effort. L'effort intense est représenté par la ligne pointillée au-delà du seuil ventilatoire. La composante lente qui caractérise ce type d'effort (ligne noire) caractérisé par la formule biexponentielle. Finalement, la ligne pointillée au-delà de la consommation d'oxygène maximale représente un effort supramaximal au-delà des limites du système oxydatif. Figure adaptée de Hughson et coll. 2009.

Comme le présente la figure 13, le seuil ventilatoire et la consommation d'oxygène maximale permettent de dissocier les différentes intensités d'effort. De plus, les cinétiques de consommation d'oxygène se subdivisent en trois phases respectives du repos jusqu'à l'atteinte de la  $\dot{V}O_{2max}$ .

Lors de la première phase (phase I ou phase cardiodynamique), la consommation d'oxygène s'accroît à cause d'une soudaine augmentation du retour veineux causée par l'activation de la pompe musculaire et par une croissance transitoire du volume d'éjection systolique (Faisal et coll. 2009). En faisant référence à l'équation de Fick, l'augmentation de la  $\dot{V}O_2$  se traduit par une croissance du débit cardiaque [Q] et peu de changements de la différence artério-veineuse. La durée de la première phase est entre 15 à 20 secondes et est souvent omise dans les études sur les cinétiques de consommation d'oxygène puisqu'elle ne reflète pas nécessairement l'énergie produite pas le métabolisme oxydatif (Hughson 2009).

Le début de la deuxième phase (phase II ou composante rapide) se traduit par une augmentation de différences artério-veineuses à la suite du retour du sang désoxygéné, ce qui reflète une plus grande utilisation d'oxygène des muscles. La phase II est caractérisée par la formule monoexponentielle, décrite ci-dessus, et désigne les efforts en dessous du seuil ventilatoire jusqu'à l'atteinte de l'état stable. Même si la variable  $\tau$  (qui est une constante de temps à 63 % de l'état stable) est accélérée, elle prend entre deux et trois minutes pour atteindre l'état stable (ou la phase III) lors d'un effort faible ou modéré.

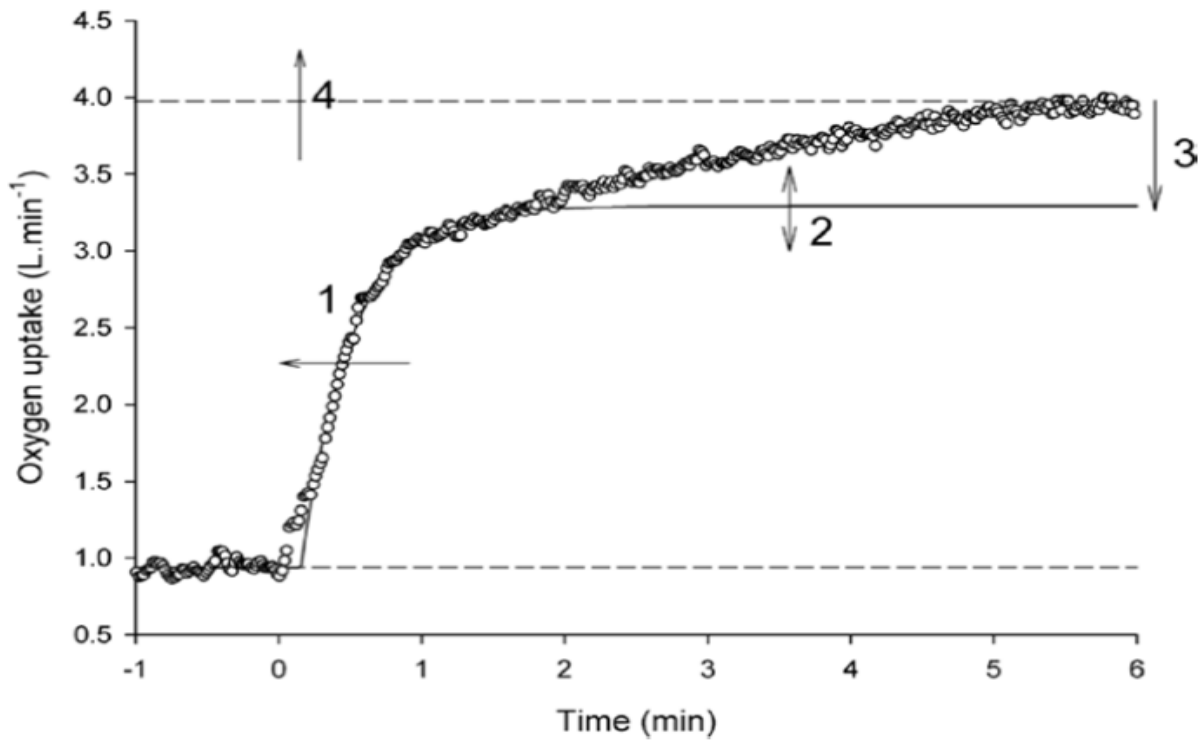
Lors d'un exercice au-delà du seuil ventilatoire, la phase III continue d'augmenter légèrement afin de répondre aux demandes énergétiques de l'effort. Ce phénomène se

traduit par la composante lente des cinétiques de consommation d'oxygène et est modélisé par la formule biexponentielle. Le mécanisme précis de cette phase n'est pas encore clairement établi. Toutefois, il s'agit d'une consommation d'oxygène accrue à même le muscle et non au travail du système cardiorespiratoire (Poole et coll. 1991). Cette augmentation lente de consommation d'oxygène (surtout lorsqu'elle se rapproche de la  $\dot{V}O_{2max}$ ) va se terminer soit par l'atteinte éventuelle de la  $\dot{V}O_{2max}$  ou par la fatigue causant la fin de l'effort à cette intensité.

Pour les efforts au-delà de la  $\dot{V}O_{2max}$ , la consommation d'oxygène va augmenter exponentiellement sans toutefois être en mesure de fournir l'énergie nécessaire par le métabolisme oxydatif. Ce type d'effort, comme mentionné précédemment, est habituellement de moins d'une minute et fait appel à la glycolyse et à la phosphorylation. Il est difficile d'étudier cette intensité d'effort avec un système *breath-by-breath* à cause des artefacts occasionnés par un taux élevé de ventilation et le peu de temps d'enregistrement de données. Dans le prochain paragraphe, nous discuterons des modalités d'évaluation d'effort de cette intensité.

Les cinétiques de consommation d'oxygène peuvent donc servir de déterminant la performance sportive de quatre façons. Premièrement, une accélération de la composante rapide réduit le déficit d'oxygène. Deuxièmement, une altération du gain d'amplitude peut aussi réduire la plage du déficit d'oxygène et dénoter une meilleure efficacité ou simplement démontrer une meilleure consommation d'oxygène à effort modéré. Troisièmement, une diminution de la composante lente lors d'un effort intense permet de repousser le temps de fatigue et démontre une meilleure efficacité de la consommation

d'oxygène et finalement une augmentation de la consommation d'oxygène maximale va entraîner une amélioration des autres variables.



**Figure 14.** Les déterminants de la performance selon les cinétiques de consommation d'oxygène. 1 : accélération de la variable tau; 2 : altération du gain en amplitude de consommation d'oxygène; 3 : diminution de la composante lente à haute intensité et 4 : augmentation de la consommation d'oxygène maximale. D'après Jones et Burnley 2009.

Il a également été démontré que la pression d'oxygène ( $PO_2$ ) intracellulaire a un impact majeur dans le contrôle métabolique des muscles lors d'un effort sous-maximal (Haseler et coll. 1998). Ce constat a été établi en examinant les effets de l'hypoxie hypobarique et hyperbarique sur les métabolites d'un muscle et le déficit d'oxygène (Linnarsson et coll. 1974). L'équipe de recherche a déterminé que le déficit d' $O_2$ , l'épuisement de la réserve de créatine phosphate et la concentration de lactate étaient supérieurs avec l'hypoxie et réduits avec l'hyperoxie lors d'un exercice à 50 % du niveau de la mer. Toutefois, l'utilisation de l'oxygène par rapport à son transport demeure encore controversée dans la compréhension des mécanismes des cinétiques de consommation d'oxygène. Certains auteurs prétendent que la  $PO_2$  est toujours assez élevée et que cela n'affecte pas la consommation d'oxygène lors d'efforts modérés ou intenses (Grassi 2001; Bangsbo 2000; Poole et coll. 2008). En contrepartie, les cinétiques de consommation d'oxygène peuvent être limitées par l'activation de certaines enzymes, la circulation de substrat oxydatif (autre que l' $O_2$ ) et le rôle du transport de l'oxygène par l'utilisation de  $\beta$ -bloquants lors d'un effort modéré ou intense (Hughson 1984). Cela démontre que différentes interventions peuvent modifier (accélérer ou ralentir) les cinétiques de consommation d'oxygène jusqu'à l'état stable. Si une intervention (hypoxie) ou un état (ex. : pathologie) (Sietsema et coll. 1994) diminuent la  $PO_2$  intracellulaire, il prendra plus de temps à fournir la demande énergétique en ATP, ce qui a pour effet de ralentir la courbe de cinétiques. Au contraire, s'il y a une augmentation de la  $PO_2$  intracellulaire (par une augmentation du flux sanguin), on constatera une diminution du temps (par une augmentation de l' $O_2$  disponible) et il y aura une accélération de la courbe de cinétiques jusqu'à l'état stable. L'augmentation de flux

sanguin peut être induite par des exercices d'échauffement (MacDonald et coll. 2001) ou un changement de position (Hughson et coll. 1996). Le tableau V présente les facteurs qui peuvent accélérer ou ralentir les courbes de cinétiques de consommation d'oxygène. Notez que l'accélération ou le ralentissement de ces courbes se déterminent avec la variable tau des équations présentées ci-dessus.

Ralentit les cinétiques de $\dot{V}O_2$	Accélère les cinétiques de $\dot{V}O_2$
Sédentarité ou pathologie	Personne en bonne santé physique (athlète ou athlète amateur)
Diminution de la fraction d'oxygène inspiré ( $F_I O_2$ )	Augmentation de la fraction d'oxygène inspiré ( $F_I O_2$ )
Faible pourcentage de fibre musculaire rapide.	Pourcentage élevé de fibre musculaire rapide.
$PO_2$ intracellulaire faible	$PO_2$ intracellulaire élevé
Flux sanguin faible	Flux sanguin élevé
	Échauffement à intensité modérée ou élevée
	Activation des enzymes oxydatifs musculaires

**Tableau V.** Résumé des stimuli qui peuvent accélérer ou ralentir les cinétiques de consommation d'oxygène. Adaptée de Hughson et coll. 2009.

Par ce fait et par ce qui est décrit depuis le début de la revue de littérature, il est important de clarifier la différence entre une occlusion partielle avec un garrot et le PCID. D'autres études dans le milieu sportif se sont déjà penchées sur les effets d'une occlusion partielle qui consiste habituellement entre cinq et dix minutes d'ischémie partielle. Toutefois, d'un point de vue clinique et expérimental, ce type d'intervention (même si semblable) ne s'apparente pas aux mécanismes physiologiques et aux procédures du PCID (Walsh et



coll. 2002; Faisal, Dyson, et Hughson 2010). Paganelli et coll. ont réalisé quatre protocoles : 1- une occlusion du bras avec un brassard à pression artérielle pendant une minute combinée à des contractions sur un dynamomètre; 2- trois minutes d'occlusion combinées à un échauffement à 25 watts sur un ergomètre à bras; 3- occlusion de 5-10 minutes et 4- une occlusion de 5-10 minutes combinée à un échauffement. Les deux protocoles avec une occlusion inférieure à 5 minutes n'ont pas eu d'effets sur les cinétiques d'O<sub>2</sub> tandis que les deux protocoles avec une occlusion de 5-10 minutes ont accéléré les cinétiques de consommation d'O<sub>2</sub> lors d'un effort au-delà du seuil ventilatoire. Walsh et coll. ont effectué un protocole d'occlusion de 5-10 minutes au niveau de la cuisse (similaire au RIPC fait par De Groot et coll. 2010) avant un effort sur vélo. Ils ont démontré que cette procédure accélère les cinétiques de consommation d'O<sub>2</sub> lors d'un effort à haute intensité (Walsh et coll. 2002). Selon ce groupe de recherche, la P<sub>O<sub>2</sub></sub> intracellulaire est augmentée à la suite du relâchement de l'occlusion, qui se traduit par une accélération de la cinétique au-delà du seuil ventilatoire. Les résultats de l'équipe de Faisal et coll. ont permis de constater un ralentissement de la cinétique de consommation d'oxygène musculaire (et non à la bouche) lorsqu'une occlusion (un protocole de 5 et de 15 minutes) de l'avant-bras était exécutée avant un exercice de dynamomètre intense. Toutefois, ils ont remarqué que la cinétique n'était pas affectée si les sujets consommaient de l'ibuprofène. Ce qui démontre : 1- qu'un mécanisme de douleur lié à la prostaglandine peut retarder l'augmentation du flux sanguin 2- qu'il y a peut-être un d'attente temps minimal à respecter entre l'ischémie et le début de l'effort et 3- que l'ischémie locale pourrait être délétère.

### **Hypothèses et objectifs du RIPC sur les cinétiques**

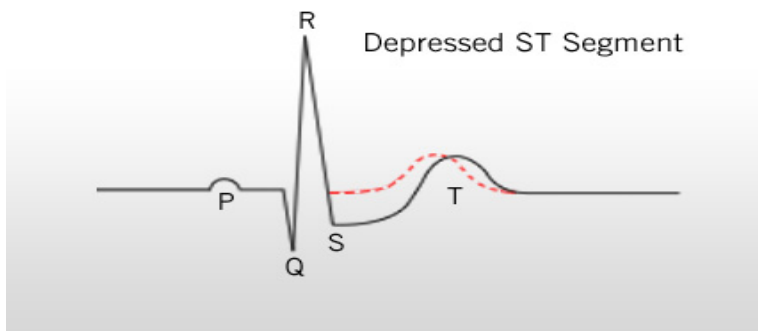
- 1- Comprendre l'effet du PCID à différentes intensités sous-maximales (accélération, ralentissement ou pas d'effet).
- 2- Comprendre les mécanismes physiologiques à l'effort qui peuvent être affectés.
- 3- Aucune étude n'a investigué les effets du PCID sur les cinétiques, que ce soit lors d'un test maximal incrémenté ou lors d'un effort à état stable.

### **L'électrocardiogramme**

Le test d'effort avec échange gazeux combiné avec l'électrocardiogramme (ECG), les mesures hémodynamiques, la saturation d'oxygène et les symptômes subjectifs est un outil de choix pour : 1 - quantifier le niveau de santé du système cardiorespiratoire; 2- identifier les mécanismes physiopathologiques et 3- établir un pronostic. Toutefois, les tests d'effort avec échanges gazeux demeurent sous-utilisés en contexte médical par rapport au test d'effort couplé avec un ECG, malgré le fait que les échanges gazeux soient un meilleur outil de diagnostic et de pronostic (Guazzi et coll. 2012). L'objectif ici n'est pas de débattre ni d'approfondir les raisons derrière cette affirmation, mais plutôt de relater le fait que la majorité des études chez les patients coronariens à l'effort utilise un protocole d'effort incrémenté sur vélo ou tapis couplé avec seulement un électrocardiogramme. C'est pour ces raisons que le dernier projet présenté (la méta-analyse et la revue systématique) s'est penché sur les signes cliniques concernant les valeurs mesurées dans ces études comme indicateur d'amélioration à la suite du préconditionnement induit par l'exercice. Les données communes et accessibles sont (pour les patients coronariens) : 1- le sous-décalage du segment ST (de 1 mm et

maximal) 2- le temps pour se rendre au sous-décalage du segment ST 3- le double produit maximal et au sous-décalage 4- le temps total d'effort et 5- parfois les MET.

Le segment ST correspond à la période de dépolarisation ventriculaire lorsque le myocarde se contracte suivie d'une période de relaxation ou de repolarisation (figure 14). Chez un sujet sain, reflète un temps de dépolarisation du muscle. Toutefois, chez un sujet coronarien (pathologie ischémique) où le myocarde est endommagé ou présentant une inflammation, la fonction contractile et électrique du cœur est altérée, ce qui se traduit par une repolarisation précoce ou une fin prématurée de la phase de systole. Le sous-décalage du segment ST est donc la distance verticale mesurée sur la ligne isoélectrique. En clinique, un sous-décalage de 1 mm représente un signe d'ischémie du myocarde (Okin et coll. 2001) (figure 14). Une élévation du segment ST est une indication d'infarctus du myocarde. La pratique régulière d'activité physique peut donc réduire ce signe d'ischémie, d'où l'importance de celle-ci en réadaptation cardiaque (Rogers et coll. 1987). De plus, l'atteinte de 1 mm du sous-décalage du segment est l'élément déclencheur du PCI induit par un test d'effort chez les patients coronariens (Maybaum et coll. 1996).

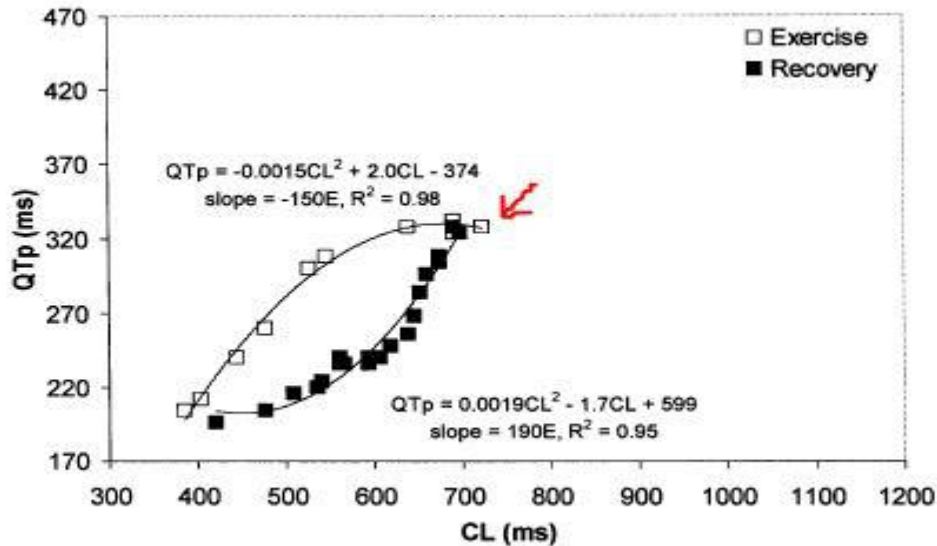


**Figure 15.** Exemple du segment ST normal et d'un sous-décalage du segment ST qui caractérise l'ischémie.

Le double produit est un indice de la consommation d'oxygène du myocarde qui se mesure en multipliant la fréquence cardiaque par la pression artérielle systolique. Donc, le double produit reflète la consommation d'oxygène du cœur lors d'un effort maximal ou sous-maximal (Franklin et coll. 1998). Conséquemment, la consommation d'oxygène du myocarde n'est pas déterminée par la tâche physique externe ou la consommation d'oxygène relative, mais par rapport à la consommation d'oxygène relative à la capacité maximale du patient (Amsterdam et coll. 1974). Ceci s'explique par le fait que plus la charge d'exercice est augmentée relativement à la consommation d'oxygène maximale, plus il y a de production de catécholamine. Cela se traduit alors par une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique. Cette valeur sera donc utilisée pour apprécier les effets du PCI induit par un test d'effort chez les patients coronariens lors d'une évaluation subséquente (voir la section sur le PCI induit par un test d'effort).

Contrairement aux patients coronariens, l'ECG est rarement utilisée lors d'un test d'effort comparativement aux échanges gazeux. L'utilisation de l'ECG avec des sujets

sains ou des athlètes permet toutefois d'éliminer la présence d'ischémie à l'effort et donne un aperçu de la stabilité rythmique du cœur à l'effort (Guazzi et coll. 2012). De plus, l'utilisation de l'ECG permet de calculer le phénomène de l'hystérèse de repolarisation à l'effort. Dans ce cas, la mesure de l'intervalle QT (durée de repolarisation ventriculaire) est une technique non invasive qui permet d'évaluer la durée du potentiel d'action ventriculaire. Il a été rapporté qu'il existe une forte corrélation entre cet intervalle QT et la durée du cycle cardiaque précédent (RR). Le phénomène d'hystérésis est donc enregistré lorsque l'intervalle QT s'adapte avec un certain délai lors de la variation de fréquence cardiaque du cycle précédent (QT/RR) (Sarma et coll. 1987) (figure 15). Cliniquement, la mesure de l'hystérésis permet de dépister certains troubles du rythme cardiaque (Bjerregaard et Gussak 2005) ou la mort subite par un intervalle QT trop long (*long QT syndrome*) (Kramer et Zimetbaum 2011). Indépendamment du segment ST, l'hystérésis pourrait également être un outil clinique pour identifier et catégoriser l'ischémie lors d'un test d'effort (Lauer et coll. 2006).



**Figure 16.** Boucle d’hystérésis pour un sujet lors d’un court effort constant sur ergocycle suivi d’une période de récupération passive. Les points représentent les durées de cycle cardiaque (CL) et les QT correspondants (QTp) mesurés aux 10 secondes pendant le test. La flèche rouge indique le début de l’effort. Tirée de Chauhan et coll., 2004, et adaptée par Hugo Gravel, étudiant au doctorat.

L’utilisation de l’ECG dans mes projets :

- 1- Utiliser les valeurs d’ECG et de double produit comme valeur pour confirmer les effets du PCI induit par un test d’effort (voir projet sur la méta-analyse et revue systématique)
- 2- L’ECG est utilisé en laboratoire pour le deuxième projet (cinétique de consommation d’oxygène) principalement pour augmenter la sécurité du test d’effort maximal et des protocoles d’effort (signe d’ischémie ou autre trouble du rythme). Étant donné qu’il s’agit de sujets sains, il est peu probable d’observer des effets sur le segment ST comme avec les sujets coronariens.

3- Faire un pont entre ma thématique de recherche (préconditionnement ischémique) et celle de mon collègue au doctorat Hugo Gravel (hystérésis à l'effort). L'objectif était d'explorer le phénomène d'hystérésis à l'effort avec une intervention PCID vs contrôle. Il est à noter que cette partie ne sera pas présentée comme un projet inhérent à cette thèse.

## Évaluation de l'effort maximal intense et explosif

Comme mentionnée ci-dessus, l'utilisation de la mesure de consommation d'oxygène lors d'un effort supramaximal de moins d'une minute s'avère difficile. Il faut donc utiliser d'autres types d'évaluations afin d'étudier ces types d'efforts. Pour les efforts explosifs de moins de 6 secondes, tous les tests provenant de la musculation (une répétition maximale [1RM]) (Jordan et coll. 2004), de la pliométrie (Bosco, Luhtanen, et Komi 1983) ou de l'haltérophilie pourraient être utilisés. Toutefois, afin de mieux comprendre le continuum entre le chevauchement et la voie métabolique à l'effort, nous utiliserons des tests qui sont en mesure de fournir de l'information autant pour la voie du métabolisme aérobie qu'anaérobie. La course à pied sur tapis roulant et l'ergocycle sont les deux meilleurs candidats pour répondre à ces critères. Néanmoins, la majorité des études sur le PCID a été réalisée sur ergocycle et c'est l'une des raisons pour lesquelles celui-ci sera privilégié dans nos projets d'études (nous aborderons l'utilisation d'ergocycle et de course de terrain en relation avec le PCID dans la section Discussion générale de la thèse). La puissance anaérobie maximale (incluant la phosphorylation et la glycolyse) des muscles dépend de la force et de la vitesse déployées qui sont tributaires d'une fonction hyperbolique et d'une formule exponentielle (figure 16) (Fenn et Marsh 1935).

Il faut également noter que la mesure du lactate ou des métabolites musculaires n'apporte pas nécessairement plus de précisions en ce qui concerne l'utilisation des substrats énergétique durant l'effort, puisque ceux-ci sont généralement mesurés après l'effort lui-même. La dette d'oxygène, comme outil pour mesurer la capacité anaérobie, manque de validité puisque pour plusieurs raisons dont la principale est qu'elle ne permet pas un



calcul précis du déficit d'oxygène et qu'il est difficile de mesurer la néoglucogenèse provenant du lactate en récupération (Brooks et Gaesser 1980). Il est établi qu'il y a une corrélation entre le système anaérobie et la puissance maximale (qui est enregistrée environ 4-6 secondes après le début de l'effort) lors d'un test de puissance supramaximal (Goslin et Graham 1985; Maud et Shultz 1986). Cette corrélation correspond à la voie métabolique anaérobie alactique et à mesure que l'effort maximal se poursuit, le système lactique s'engage pour renouveler la demande d'ATP (Wilmore 2004). Le test de Wingate est le test anaérobie le plus utilisé et le plus étudié dans la littérature depuis son introduction dans le domaine des sciences de l'activité physique (Ayalon 1974; Coso et Mora-Rodriguez 2006; Hachana et coll. 2012). Le test de Wingate est un test sur vélo avec freins électromagnétiques qui est effectué à vitesse maximale pendant 30 secondes contre une résistance ajustée au poids corporel (Bar-Or 1987; Santos et coll. 2010) et au sexe (Maud et Shultz 1986). Les technologies récentes permettent de mesurer les valeurs à même l'ergocycle à chaque seconde sur un ordinateur, ce qui constitue un avantage majeur comparativement à d'autres tests anaérobies de terrain. Le test de Wingate (ainsi que le test de force-vitesse sur ergocycle) peut nous offrir les informations suivantes sur la puissance et la capacité anaérobie :

1- La puissance de pointe ou maximale absolue en watts, qui est habituellement atteinte

en bas de six secondes :  $P = \frac{F \times d}{t}$  ;  $d$  correspond au nombre de révolutions par minute multiplié par la distance parcourue de la roue en mètres;  $t$  est le temps en secondes et  $F$  correspond au moment de force.

2. La puissance maximale relative qui est obtenue en divisant la valeur de la puissance maximale par le poids corporel.

3. L'indice de fatigue représente le pourcentage de la perte de puissance du début jusqu'à la fin du test. Le pourcentage équivaut à la puissance maximale soustraite de la puissance minimale divisée par la puissance maximale.
4. La puissance moyenne absolue et relative est calculée en watts.
5. La capacité anaérobie est la puissance totale déployée durant le test.

Les limitations du test de Wingate sont : une différence d'efficacité mécanique en vélo intersujet, la motivation et le chevauchement de la filière énergétique alactique et lactique ainsi que la filière oxydative. En ce sens, un test de moins de 10 secondes refléterait mieux la composante anaérobie qu'un test de 30 secondes en considérant que la puissance maximale est elle-même atteinte dans les six premières secondes d'effort. C'est pourquoi le test de force-vitesse (ayant les mêmes modalités que le Wingate) serait un meilleur choix pour cibler davantage la partie alactique d'un effort. De plus, ce type d'effort de courte durée est souvent fait à raison de plusieurs répétitions afin d'évaluer la performance dans des sports d'équipe (Spencer et coll. 2005).

Observant que la puissance maximale et le temps sur un 100 m de natation pouvaient être améliorés avec le PCID, les chercheurs se sont questionnés sur les effets de la technique sur le métabolisme anaérobie. Le groupe de Crisafulli et coll. a effectué une procédure additionnelle à son protocole initial afin d'évaluer le système anaérobie (Crisafulli et coll. 2011). Le test utilisé par ce groupe de chercheurs était de pédaler le plus longtemps possible à 130 % de la puissance enregistrée à la consommation d'oxygène maximale jusqu'à épuisement. Le temps moyen de ce test était entre 117 et 130 secondes, ce qui ne correspond toutefois pas aux critères anaérobies décrits ci-dessus.

Le groupe de recherche a toutefois affirmé que le PCID n'avait pas d'impacts sur le système anaérobie. Comme le laisse entendre le titre de son article, l'équipe de Clevidence et coll. affirme également avoir évalué le PCID sur la voie anaérobie (sans y trouver une amélioration) (Clevidence, Mowery, et Kushnick 2012). Toutefois, leur procédure était une extrapolation de la dette d'oxygène à la suite d'un effort oxydatif intense où le sujet devait pédaler jusqu'à épuisement à 90 % de sa puissance aérobie maximale.

Les objectifs du PCID lors d'efforts de courte durée

1- Nous voulions utiliser deux tests qui représentent le plus fidèlement possible l'évaluation des systèmes anaérobie alactique et lactique (soit le force-vitesse et le Wingate). A posteriori, deux autres groupes de chercheurs ont publié quasi simultanément à notre projet (Lalonde et Curnier 2015) des protocoles de recherche utilisant PCID/Wingate (Kraus 2015) et PCID/force-vitesse (Gibson et coll. 2015).

2- Explorer si le PCID a des effets uniquement sur la voie métabolique anaérobie.

### **L'approche basée sur les évidences scientifiques**

L' "*Evidence-Based Medicine*" (approche basée sur les évidences scientifiques) se définit donc comme l'utilisation consciencieuse et judicieuse des meilleures données (preuves) actuelles de la recherche clinique dans la prise en charge personnalisée de chaque patient (Sackett et coll. 1996). Le niveau de preuve le plus élevé en ce sens est :

1- la méta-analyse couplée à une revue systématique 2- les essais cliniques randomisés 3- les essais cliniques expérimentaux 4- les études de cas et 5- les opinions d'expert (Haynes, Devereaux, et Guyatt 2002). Les études expérimentales sur les animaux

permettent de comprendre les mécanismes physiologiques de certaines interventions. Le domaine de la kinésiologie et des sciences de l'activité n'échappe pas à ces règles lorsqu'il vient le temps pour ces professionnels d'intervenir auprès de leurs patients ou clients. Dans le cadre de ce doctorat, deux essais cliniques expérimentaux sont présentés ainsi qu'une revue systématique et une méta-analyse. Les articles de revues ont comme objectifs de résumer ce qui a été fait sur un sujet précis jusqu'à sa date de publication (Haynes et al. 2006) en plus d'inclure toutes les références nécessaires (Garg et coll. 2006). Ce type d'étude permet aux lecteurs d'avoir une synthèse de la littérature ainsi que les opinions et les ajouts de l'auteur qui l'a écrite. La revue systématique résume les méthodes, les résultats, les limitations des autres études en plus de créer un lien entre chacune d'elles (Cook, Mulrow, et Haynes 1997). L'information doit être présentée de manière explicite afin de permettre au lecteur de juger par lui-même de la qualité des études présentées et des sources de biais. Si les études discutées dans la revue systématique présentent suffisamment de données en chiffres pouvant être placées dans un grand tout cohérent (*pooled data*), des formules statistiques peuvent alors être utilisées pour créer un résultat global de toutes les études que l'on appelle : méta-analyse (Blettner et coll. 1999). Afin de minimiser les sources de biais d'une revue systématique et d'une méta-analyse, certaines procédures doivent être prises en considération (Garg, Hackam, et Tonelli 2008) : 1- définir la méthodologie de recherche, donc avoir un protocole de base 2- s'assurer de cibler une question spécifique sur un sujet 3- quels sont les critères d'inclusion des études? 4- l'identification des sources de biais 5- s'assurer que les études incluses décrivent bien comment leur données ont été obtenues 6- bien définir la méthode

statistique de la méta-analyse et finalement 7- avoir une discussion sur les nouveaux résultats.

**CHAPITRE 2: Publication 1****Titre:**

Can anaerobic performance be improved by remote ischemic preconditioning?

**Auteurs:**

François Lalonde et Daniel Curnier

**Référence :**

The Journal of Strength and Conditioning research (JSCR) Jan; 29(1):80-5.

doi: 10.1519/JSC.0000000000000609.

**Facteur d'impact** : 1,858

**Publication autorisée par JSCR**

# CAN ANAEROBIC PERFORMANCE BE IMPROVED BY REMOTE ISCHEMIC PRECONDITIONING?

FRANÇOIS LALONDE<sup>1,2,3</sup> AND DANIEL Y. CURNIER<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Kinesiology, University of Montréal, Montréal, Quebec, Canada;

<sup>2</sup>University of Montréal Hospital Research Centre (CRCHUM), Quebec, Canada;

<sup>3</sup>Laboratory of Pathophysiology of Exercise (LPEX), Department of Kinesiology  
University de Montréal, Quebec, Canada

**Short Title:** RIPC and anaerobic performance.

**Key words:** exercise, Wingate, maximal power, cycling, performance

**Abstract**

**Objective:** Remote ischemic preconditioning (RIPC) provides a substantial benefit for heart protection during surgery. Recent literature on RIPC reveals the potential to benefit the enhancement of sports performance as well. The aim of this study was to investigate the effect of RIPC on anaerobic performance.

**Design:** Seventeen healthy participants who practice regular physical activity participated in the project (9 women and 8 men, mean age  $28 \pm 8$  years). The participants were randomly assigned to an RIPC intervention (four 5-minute cycles of ischemia reperfusion, followed by 5 minutes using a pressure cuff) or a SHAM intervention in a crossover design. After the intervention, the participants were tested for alactic anaerobic performance (6 seconds of effort) followed by a Wingate test (lactic system) on an electromagnetic cycle ergometer. The following parameters were evaluated: average power, peak power, the scale of perceived exertion, fatigue index (in watt per second), peak power (in Watt), time to reach peak power (in seconds), minimum power (in Watt), the average power-to-weight ratio (in watt per kilogram), and the maximum power-to-weight ratio (in watt per kilogram).

**Results:** The peak power for the Wingate test was 794 W for RIPC and 777 W for the control group ( $p = 0.208$ ). The average power was 529 W (RIPC) vs. 520 W for controls ( $p = 0.079$ ). Perceived effort for RIPC was 9/10 on the Borg scale vs. 10/10 for the control group ( $p = 0.123$ ).

**Conclusion:** Remote ischemic preconditioning does not offer any significant benefits for anaerobic performance.



## Introduction

Athletes and coaches explore a variety of methods to improve athletic performance, in hopes of becoming champions in their discipline (27). Some sports-enhancing substances or techniques are banned from many federations and Olympic committees (23). Remote ischemic preconditioning (RIPC) using a pressure cuff was recently investigated on healthy participants to observe the potential benefits of this methodology in sports performance (1,4,6,7,14). For example, De Groot et al. (7) concluded that RIPC increases both  $VO_{2max}$  and muscular power in an aerobic incremental maximal ergometer incremental test. Crisafulli et al. (6) found that RIPC caused a significant improvement in maximal wattage output without increasing  $VO_{2max}$ , and hypothesized that the enhancement of the performance was the result of an improvement in the subject's anaerobic capacity. Jean-St-Michel et al. (14) observed an increase in performance times in university swimmers. Performance was measured as the time to complete a 100- to 200-m swim for which the participants chose their best swimming style. Bailey et al. (1) used RIPC to assess its effect on a 5-km running trial. In contrast, Clevidence et al. (4) did not report any improvement in submaximal cycling performance. All of the studies listed above explored the direct effect of RIPC on aerobic sports without exploring the potential physiological mechanisms of the intervention.

Remote ischemic preconditioning was first described as a transient ischemia of 1 coronary artery territory that reduces the effect of a potentially lethal ischemia in the territory of another coronary artery (20). The same phenomenon is observed with remote organs (kidney and intestine) to induce myocardial protection (10,17). The skeletal muscle or transient limb ischemia (arms or legs) could also trigger the same protection to the heart (15). The RIPC model is mainly studied in surgical intervention of the heart or

in transplantation (18). Remote ischemic preconditioning with limb ischemia can be described as a non-invasive intervention of 4 cycles of 5-minute occlusions, followed by 5 minutes of reperfusion. The potential benefit of RIPC in sport is to let adenosine successfully reach the mitochondria, commonly referred to as a “window of protection.” The first window of protection occurs 10–60 minutes after RIPC, and the second window of protection (SWOP) occurs 24–96 hours after (30). Remote ischemic preconditioning is known to open K-ATP channels in the mitochondria by the release of adenosine (8,25,29,31). If RIPC helps patients in ischemic condition (anaerobic condition) to improve heart metabolism, we may speculate that the effect could allow a healthy subject to improve this metabolic pathway. Anaerobic exercise such as a 6-second sprint or 30-second sprints is associated with a rise of venous lactate, a fall of arterial pH, and a cause of fatigue in all types of muscles (13).

Based on Crisaffulli’s suggestion about the effect of RIPC on the anaerobic system, we hypothesize that RIPC may modify the tolerance to hypoxia during anaerobic exercise and therefore enhance temporary performance of short duration (6). The aim of our study was to identify the potential benefit of RIPC on the entire lactic and alactic anaerobic systems by using specific tests for both systems (28).

As a non-invasive method, it has never been reported how patients or athletes tolerate the cycles of ischemia-reperfusion, except the fact that RIPC is well tolerated (6). Our secondary goal was to quantify on a pain scale how the subject feels when the RIPC method is used. If the results are conclusive, we want to know if the method could be tolerated by athletes.

## Methods

***Experimental approach to the Problem.*** The hypothesis was tested with a single-blind, crossover, randomized control trial. Randomization of participants to RIPC and a SHAM intervention was computer designed (22). In our design, one of the limitations is not really double blind, and the “sham” condition is easily detectable by the subject. Each participant randomly picked a number from 1 to 17 for allocation to RIPC or the SHAM intervention in a crossover design. The RIPC intervention consisted of four 5-minute cycles of ischemia, with a pressure cuff (a large suntech medical cuff) inflated at 50 mm Hg above systolic blood pressure on the right arm, followed by 5 minutes of reperfusion. The SHAM intervention consisted of four 5-minute cycles of cuff insufflation at 10 mm Hg followed by 5 minutes of reperfusion (figure 3A and 3B). We counterbalanced the order of the 2 interventions with 1 week given between interventions to eliminate the potential effects of the SWOP. Participants were instructed to avoid high-intensity training (more than 7.5 metabolic units [METS], or more than 26.5 ml/O<sub>2</sub>/kg, or anaerobic intervals or strength training) during the week between tests. The experimental design is presented in Figure 1.

***Subjects.*** The ethics committee, Comité d'éthique de la recherche en santé (CERES) of the University of Montréal approved the project (certificate number: 12-048-CERES-D). Based on the sample sizes used in similar studies, a total of 15 participants were required to detect a significant difference on the exercise parameters selected for the study (6,7,14). Participants were healthy students from the University of Montreal's Department of Kinesiology and amateur triathletes affiliated to triathlon clubs (registered by Triathlon Québec). All subjects were engaged in a regular training routine. The inclusion criteria required that participants be healthy men and women between 18 and

40 years old, without any diagnosed diseases. The exclusion criteria were as follows: type 1 or 2 diabetes, high blood pressure (higher than 145/85 mm Hg at rest), heart failure, angina, aortic stenosis, acute aortic dissection, myocardial infarct, kidney failure, asthma, cancer, chronic obstructive pulmonary diseases, metabolic syndrome, hypercholesterolemia, hepatic infection, general infection, or physical handicap. The characteristics of the participants are described in Table 1. Written informed consent was reviewed and signed by the participants before entering the study.

***Exercise Tests. Alactic Anaerobic Test.*** The alactic anaerobic test was performed on an electromagnetic cycle ergometer (Excalibur; Lode BV, Groningen, Netherlands) (figure 4) and piloted with the Wingate computer program (Wingate Software V1, 2003; Lode BV).

Participants were allowed to use either SPD-type pedals or running shoes. Warm-up was important before attending anaerobic testing to maximize the performance (23). Participants began with a warm-up of 8 minutes, at a power output of 100W (100 rpm), followed by three 3-second sprints (a 50-second active rest between sprints). The test itself consists of six 6-second sets at: 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, and 1.4  $\text{Nm}\cdot\text{kg}^{-1}$  of body weight (12). Between each 6-second test, participants were allowed 2 minutes of active recovery at a low intensity followed by 3 minutes of passive rest, during at which time they were allowed to drink water. The same recovery period was provided before starting the Wingate test. During each bout of testing, standardized verbal encouragement was provided by the examiner. The choice of this exercise protocol is to represent an exercise of less than 10 seconds that reflect the alactic anaerobic system.

*The Wingate Test.* The most accurate and reliable exercise protocol to assess maximal power and anaerobic power is the Wingate protocol (2,3,16,26,32). The Wingate protocol, which lasts for 30 seconds, is used to assess the lactic anaerobic system. The Wingate test is a 30-second maximal sprint at  $0.8 \text{ Nm}\cdot\text{kg}^{-1}$  body weights for men and  $0.77 \text{ Nm}\cdot\text{kg}^{-1}$  body weight for women (9).

*Data of the 2 Exercises Protocol.* The main data of both tests are the mean watts (in Watt). The other data of the tests are peak power (in watt), fatigue index (in watt per second), time to get to peak power (in seconds), minimal power (in watt), ratio between weight and relative mean power (in watt per kilogram), consistency (in watt per kilogram) and perceived effort on Borg scale (from 1 to 10) (9).

*Pain Scale for Ischemic Preconditioning Intervention.* We also asked the participants how they perceived the pain produced by ischemic preconditioning on a scale of 1–10.

*Statistical analysis.* Fifteen participants were required to detect a significant difference of 10% for the comparison “control vs. intervention” in a crossover design (each participant serving as his own control), assuming a significance level of 5%, a power of 80%, and an intraclass correlation of 50%. The number of participants was increased by 10% (17) to compensate for attrition. For qualitative parameters, the population size (N for sample size and n for available data) and the percentage (of available data) for each class of parameters are presented. Quantitative parameters are summarized by the population size (N for sample size and n for available data), the mean, the SD, the median, the minimum, and the maximum values. Statistical inference was

performed on all parameters without adjusting for multiplicity. Significance tests (2-sided) were performed using  $\alpha = 0.05$ . The p-values are reported for all statistical tests.

Participants who dropped out were not replaced during the study but were included in the data analysis to the extent that data are available. Computations for results were performed using the SAS Version 8.2 computer software package.

The null hypothesis is there is no difference between the RIPC and SHAM interventions. All data were submitted to a Student paired t-test. This procedure is more powerful in the case of a normal distribution, but because of the relatively small sample size (and potential statistical outliers), a sensitivity procedure (Wilcoxon signed rank test) was also applied to all parameters (5).

## Results

All participants completed the SHAM and RIPC interventions except 1 candidate who was excluded from analysis because of illness on the second day of the study ( $n = 1$ ). A second candidate was excluded from the analysis because of technical problems with the cranks of the bike that limited performance ( $n = 1$ ). A flowchart depicting the randomization of participants is presented in Figure 1.

***The Alactic Anaerobic Test Results.*** Remote ischemic preconditioning was not associated with an increase in peak power and the fatigue index or decreases in perceived effort (Table 2) for the best anaerobic test. Remote ischemic preconditioning did not alter any of the performance variables during the best alactic anaerobic test. See Table 2 for data and p-values and figure 2 for evolution of data.

***The Wingate Test Results.*** Remote ischemic preconditioning was associated with a non-significant increase in mean power and peak power and decreases in perceived effort. Remote ischemic preconditioning did not alter any of the performance variables during the Wingate test. See Table 3 for data and p-values.

***Transient Limb Ischemia Intervention.*** Participants were asked to rate their perceived pain on a scale of 1–10 after each cycle of ischemia with the pressure cuff (21). The mean perceived pain was 4.36/10 with a SD of 1.29. All the participants rated 0 out of 10 on the pain scale for the SHAM intervention. See Table 4 for data.

## Discussion

The results of this study showed no significant improvement provided by RIPC for either the anaerobic lactic test or the anaerobic alactic test. Our results are concordant with the findings of Gibson et al. (11), who demonstrated no potential benefit of RIPC on anaerobic performance in a 30-m sprint for well-trained participants. Our results are also consistent with the results of Crisafulli et al. (6), who did not report any significant changes in anaerobic performance. In the literature, De Groot et al. (7) reported significant findings in maximal power output of 1.6% (372 watts for the RIPC group and 366 watts for the SHAM group,  $p = 0.05$ ) although the results are not physiologically significant (7). Our data show a similar increase in power, 794W for the RIPC intervention vs. 776 watts for the SHAM intervention,  $p = 0.208$ . The participants in our study and in the study by De Groot et al. (7) were comparable across characteristics (well-trained healthy participants). Our data also showed a 1.6% increase in maximal power performance, but it was not a statistically significant finding. Crisafulli et al. (6) reported a significant increase in power: 278 watts for the SHAM group vs. 290 watts for the RIPC group. The range of increases in power is consistent with our results. Our results are also in accord with Clevidence et al. (4), who did not conclude any significant improvement in cycling performance with RIPC. Our study includes the first protocol designed to investigate the effect of RIPC on the entire anaerobic pathway using a 6-second test and a Wingate test (the difference in power reflects the difference between a specific anaerobic test vs. an incremental aerobic test). The 6-second test was used to assess the maximal capacity of the ATP-PC system, whereas the Wingate test measured both the ATP-CP system and anaerobic glycolysis. Our data clearly demonstrate that RIPC and SHAM interventions have similar outcomes, namely that the ATP-CP system



may not respond to RIPC. With our findings and the results of the literature, we can speculate that RIPC may have potential benefit on aerobic-based performance.

To our knowledge, this is the first study to assess the effect of transient limb ischemia using a pain scale. Our participants reported a rating of perceived pain of 4.36/10 after four 5-minute cycles of ischemia. The participants assigned to the SHAM intervention reported a 0/10 on the pain scale. This suggests that the intervention is tolerable for the participants. If the effect of RIPC was significant, many participants reported that they would use the technique despite the pain. It is also interesting to note that 59% of the participants thought that RIPC would enhance their performance.

Our data show that there is no placebo effect of RIPC. Therefore, one limitation of this study was that we could not realistically conduct a double-blind examination because the SHAM intervention induced no perceived pain to render the conditions indistinguishable. Given that an effect of RIPC on performance might be related to the training status of the subjects (4), the use of a heterogeneous population (students and amateur triathletes) in this study could be problematic even if both of them are healthy, well-trained subjects.

**Practical application.** This study provides insight for the coaches who want to use RIPC as a sport enhancement method. Although it was established in previous studies that RIPC could improve some sport performance, none of them assessed the direct effect of this method on the anaerobic system. Our findings provide no significant improvement on short, intense exercise (30 seconds and less) on healthy subjects. Even if RIPC could be well tolerated by the subjects because of a low scoring on the pain scale, we do not

recommend the use of RIPC before short term exercise for now. Further studies could possibly demonstrate a potential benefit on aerobic exercise (19).

**Acknowledgments.** This project has no funding sources. No companies or manufacturers will benefit from the results of the present study. There is no conflict of interest involved in this study.

## References

1. Bailey, TG, Jones, H, Gregson, W, Atkinson, G, Cable, NT, and Thijssen, DH. Effect of ischemic preconditioning on lactate accumulation and running performance. *Med Sci Sports Exerc* 44: 2084–2089, 2012.
2. Bar-Or, O. The Wingate anaerobic test. An update on methodology, reliability and validity. *Sports Med* 4: 381–394, 1987.
3. Barfield, JP, Sells, PD, Rowe, DA, and Hannigan-Downs, K. Practice effect of the Wingate anaerobic test. *J Strength Cond Res* 16: 472–473, 2002.
4. Clevidence, MW, Mowery, RE, and Kushnick, MR. The effects of ischemic preconditioning on aerobic and anaerobic variables associated with submaximal cycling performance. *Eur J Appl Physiol* 112: 3649–3654, 2012.
5. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988. pp. 19–66.
6. Crisafulli, A, Tangianu, F, Tocco, F, Concu, A, Mameli, O, Mulliri, G, and Caria, MA. Ischemic preconditioning of the muscle improves maximal exercise performance but not maximal oxygen uptake in humans. *J Appl Physiol* (1985) 111: 530–536, 2011.
7. De Groot, PC, Thijssen, DH, Sanchez, M, Ellenkamp, R, and Hopman, MT. Ischemic preconditioning improves maximal performance in humans. *Eur J Appl Physiol* 108: 141–146, 2010.
8. Dos Santos, P, Kowaltowski, AJ, Laclau, MN, Seetharaman, S, Paucek, P, Boudina, S, and Garlid, KD. Mechanisms by which opening the mitochondrial ATP-sensitive K(+) channel protects the ischemic heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H284–H295, 2002.
9. Gastin, P, Lawson, D, Hargreaves, M, Carey, M, and Fairweather, I. Variable resistance loadings in anaerobic power testing. *Int J Sports Med* 12: 513–518, 1991.
10. Gho, BC, Schoemaker, RG, van den Doel, MA, Duncker, DJ, and Verdouw, PD. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation* 94: 2193–2200, 1996.
11. Gibson, N, White, J, Neish, M, and Murray, A. Effect of ischemic preconditioning on land-based sprinting in team-sport athletes. *Int J Sports Physiol Perform* 8: 671–676, 2013.

12. Gouadec, K. *Measuring the Anaerobic Capacity Using an Isokinetic Dynamometer*. Montreal, Canada: *University of Montreal Press*, 2008.
13. Hargreaves, M, McKenna, MJ, Jenkins, DG, Warmington, SA, Li, JL, Snow, RJ, and Febbraio, MA. Muscle metabolites and performance during high-intensity, intermittent exercise. *J Appl Physiol* (1985) 84: 1687–1691, 1998.
14. Jean-St-Michel, E, Manliot, C, Li, J, Tropak, M, Michelsen, MM, Schmidt, MR, and Redington, AN. Remote preconditioning improves maximal performance in highly-trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* 43: 1280–1286, 2011.
15. Kharbanda, RK, Mortensen, UM, White, PA, Kristiansen, SB, Schmidt, MR, Hoschtitzky, JA, and MacAllister, R. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation* 106: 2881–2883, 2002.
16. Maud, PJ and Shultz, BB. Norms for the Wingate anaerobic test with comparison to another similar test. *Res Q Exerc Sport* 60: 144–151, 1996.
17. Pell, TJ, Baxter, GF, Yellon, DM, and Drew, GM. Renal ischemia preconditions myocardium: Role of adenosine receptors and ATP-sensitive potassium channels. *Am J Physiol* 275: H1542–H1547, 1998.
18. Pilcher, JM, Young, P, Weatherall, M, Rahman, I, Bonser, RS, and Beasley, RW. A systematic review and meta-analysis of the cardioprotective effects of remote ischaemic preconditioning in open cardiac surgery. *J R Soc Med* 105: 436–445, 2012.
19. Popov, DV and Vinogradova, OL. Aerobic performance: Role of oxygen delivery and utilization, glycolytic flux [in Russian]. *Usp Fiziol Nauk* 43: 30–47, 2012.
20. Przyklenk, K, Bauer, B, Ovize, M, Kloner, RA, and Whittaker, P. Regional ischemic “preconditioning” protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 87: 893–899, 1993.
21. Puntillo, KA, White, C, Morris, AB, Perdue, ST, Stanik-Hutt, J, Thompson, CL, and Wild, LR. Patients’ perceptions and responses to procedural pain: Results from Thunder project II. *Am J Crit Care* 10: 238–251, 2001.
22. Saghaei, M. Random allocation software for parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol* 4: 26, 2004.

23. Souissi, N, Driss, T, Chamari, K, Vandewalle, H, Davenne, D, Gam, A, and Jousselin, E. Diurnal variation in wingate test performances: Influence of active warm-up. *Chronobiol Int* 27: 640–652, 2010.
24. Thevis, M, Kuuranne, T, Geyer, H, and Schanzer, W. Annual banned-substance review: Analytical approaches in human sports drug testing. *Drug Test Anal* 4: 164–184, 2012.
25. Vander Heide, RS, Hill, ML, Reimer, KA, and Jennings, RB. Effect of reversible ischemia on the activity of the mitochondrial ATPase: Relationship to ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol* 28: 103–112, 1996.
26. Vandewalle, H, Peres, G, and Monod, H. Standard anaerobic exercise tests. *Sports Med* 4: 268–289, 1987.
27. Wang, D. Understanding performance-enhancing drug use. *Conn Med* 76: 487–491, 2012.
28. Wells, GD, Selvadurai, H, and Tein, I. Bioenergetic provision of energy for muscular activity. *Paediatr Respir Rev* 10: 83–90, 2009.
29. Wolfrum, S, Schneider, K, Heidbreder, M, Nienstedt, J, Dominiak, P, and Dendorfer, A. Remote preconditioning protects the heart by activating myocardial PKCepsilon isoform. *Cardiovasc Res* 55: 583–589, 2002.
30. Yellon, DM and Downey, JM. Preconditioning the myocardium: From cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 83: 1113–1151, 2003.
31. Zingman, LV, Alekseev, AE, Hodgson-Zingman, DM, and Terzic, A. ATP-sensitive potassium channels: Metabolic sensing and cardioprotection. *J Appl Physiol* (1985) 103: 1888–1893, 2007.
32. Zupan, MF, Arata, AW, Dawson, LH, Wile, AL, Payn, TL, and Hannon, ME. Wingate anaerobic test peak power and anaerobic capacity classifications for men and women intercollegiate athletes. *J Strength Cond Res* 23: 2598–2604, 2009.

**Table 1.** Participant's characteristics

Female <i>n</i> (%)	9 (52.94 %)
Male <i>n</i> (%)	8 (47.06 %)
Age, mean +/- SD (yr)	28.53 +/- 7.78
Height, mean +/- SD (cm)	170.32 +/- 6.61
Weight, mean +/- SD (kg)	66.22 +/- 8.70
Body mass Index (BMI), mean +/- SD	22.76 +/- 2.96
Resting systolic blood pressure, mean +/- SD (mmHg)	108.76 +/- 11.48
Resting diastolic blood pressure, mean +/- SD (mmHg)	66 +/- 8.46
Resting Heart rate, mean +/- SD (bpm)	67.41 +/- 10.62
Did the patient think that RIPC improve performance, <i>n</i> (%)	10 (58.82 %)

**Table 2.** Results for the alactic test on ergocycle for both SHAM and RIPC intervention.

<b>Variable</b>	<b>Mean RIPC</b>	<b>Mean SHAM</b>	<b>Mean of the difference</b>	<b>Standard deviation of the difference</b>	<b>Paired t-test (p-value)</b>	<b>Wilcoxon (p-value)</b>
Borg scale	7.24	7.85	-0.62	1.29	0.067	0.267
Mean power (W/Kg)	11.41	11.41	0.00	0.51	1.000	0.607
Mean power (W)	740.35	740.35	0.00	33.15	1.000	0.629
Minimum power (W)	702.53	702.59	-0.06	62.64	0.997	0.629
Peak power (W/kg)	13.19	13.04	0.16	0.61	0.302	1.000
Peak power (W)	855.65	846.59	9.06	41.24	0.379	0.804
Rate to fatigue (W/s)	68.58	61.72	6.86	32.19	0.393	1.000
Time to peak power (s)	3.59	3.52	0.07	0.45	0.524	0.549

\* RIPC= remote ischemic preconditioning. The best score of the 6 sequential 6- second tests was used in this table.

**Table 3.** Results for the lactic (Wingate) test on ergocycle for both SHAM and RIPC intervention.

<b>Variable</b>	<b>Mean RIPC</b>	<b>Maen SHAM</b>	<b>Mean of the difference</b>	<b>Standard deviation of the difference</b>	<b>Paired t-test (p-value)</b>	<b>Wilcoxon (p-value)</b>
Borg scale	9.15	10.00	-0.94	2.38	0.123	0.021
Mean power (W/Kg)	8.15	8.01	0.14	0.27	0.058	0.210
Mean power (W)	529.47	520.35	9.12	20.07	0.079	0.143
Minimum power (W)	388.53	366.88	21.65	116.74	0.456	1.00
Peak power (W/kg)	12.21	11.95	0.25	0.84	0.230	0.454
Peak power (W)	794.35	776.71	17.65	55.51	0.208	0.629
Rate to fatigue (W/s)	15.68	15.59	0.09	5.28	0.946	0.804
Time to peak power (s)	3.60	3.49	0.11	0.71	0.546	1.000

\*RIPC= remote ischemic preconditioning.



**Table 4.** Pain scale after 4 cycles of ischemia/reperfusion of the upper arm (RIPC intervention).

**RIPC intervention**

---

Pain scale (/1-10), mean +/- SD    4.36+/- 1.29

## Legends

**Figure 1.** Flowchart depicting the randomisation of participants and randomisation procedure. 19 random numbers were produced according to the following specifications: Numbers were randomly selected from within the range of 1 to 2. 1= RIPC, 2= SHAM. Duplicate numbers were allowed. This table was generated on 7/3/2012.

**Figure 2.** Evolution of peak power for 6 sequential anaerobic tests (6 seconds test). The Y axis values are expressed in Watts. The RIPC group showed a tendency of improvement but the difference is not significant. (Unpublished in JSCR)

**Figure 3A.** One cycle of 5 minute of ischemia with pressure cuff inflated at 50 mmHg above resting systolic pressure. (Unpublished in JSCR)

**Figure 3B.** One cycle of 5 minute of reperfusion with a deflated pressure cuff. (Unpublished in JSCR)

**Figure 4.** A picture of the lab setup with an undergrad student. (Unpublished in JSCR)

Figure 1.

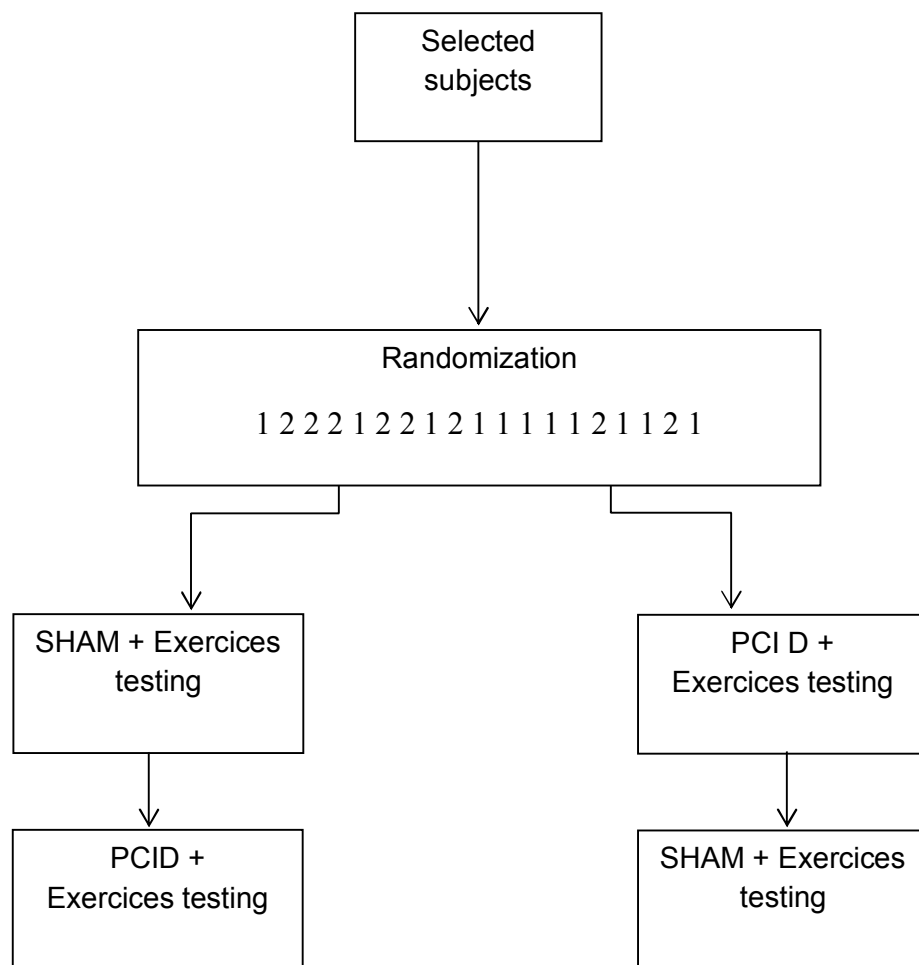
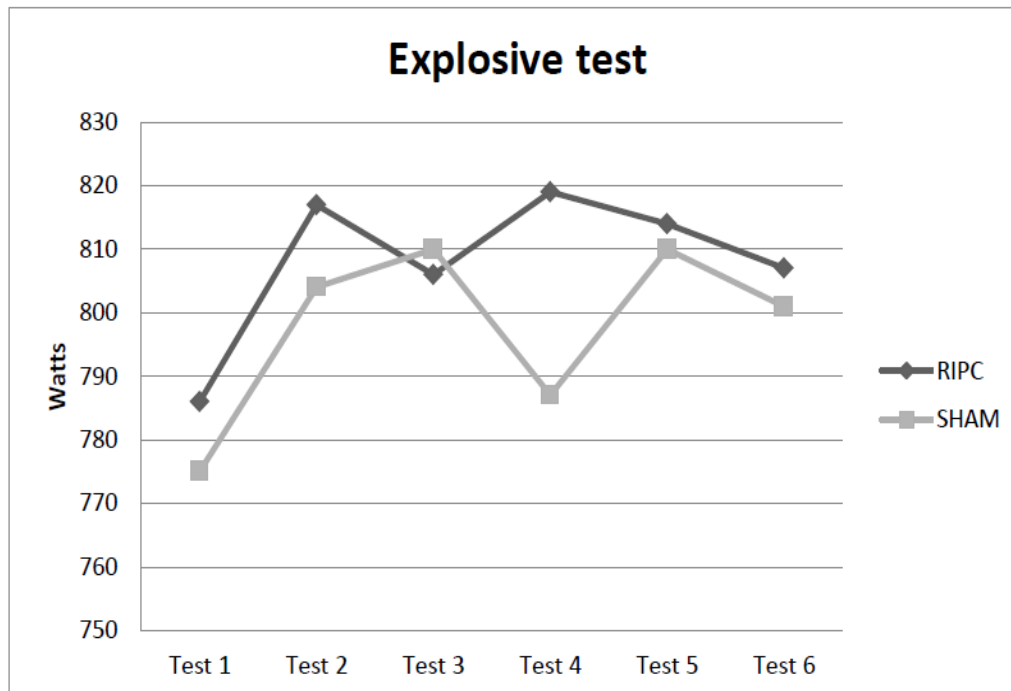
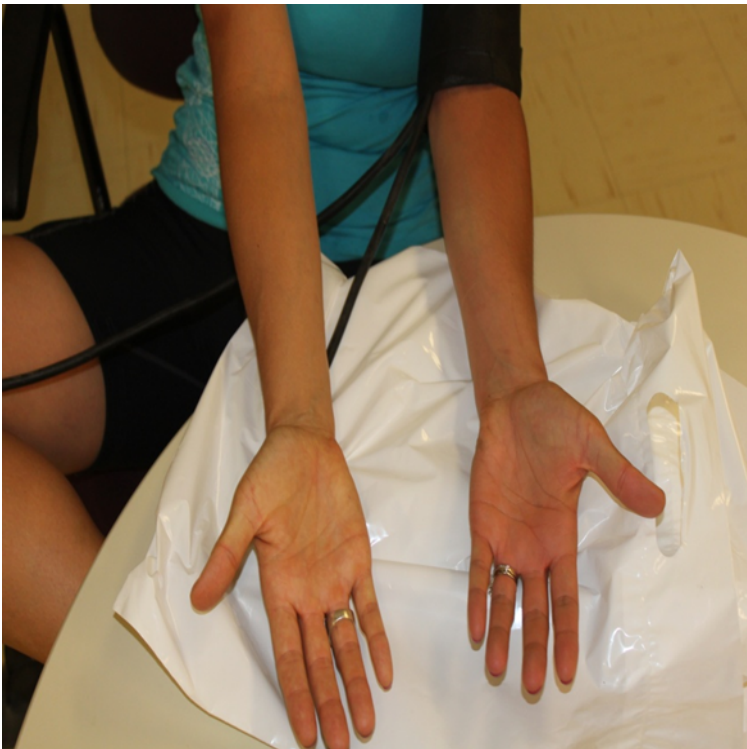


Figure 2.



**Figure 3A.****Figure 3B.**



**Figure 4.**

**CHAPITRE 3 : Publication 2****Titre :**

Remote ischemic preconditioning speeds oxygen uptake kinetics at different intensity.

**Auteurs :**

François Lalonde, Maxime Caru, Chantal Daigle, Philippe Gimenez, Jonathan Tremblay et Daniel Curnier

**Référence de soumission de l'article**

Article soumis au journal le 5 mai 2015 : Medicine and Science in Sports dans Exercise (MSSE).

**Facteur d'impact :5,2**

Your submission, "REMOTE ISCHEMIC PRECONDITIONING SPEEDS OXYGEN UPTAKE KINETICS AT DIFFERENT INTENSITY," has been assigned the following manuscript number: MSSE-D-15-00472.

## REMOTE ISCHEMIC PRECONDITIONING SPEEDS OXYGEN UPTAKE KINETICS AT DIFFERENT INTENSITY

François Lalonde<sup>1,2,3</sup>, Philippe Gimenez<sup>1</sup>, Maxime Caru<sup>1,2</sup>, Chantal Daigle<sup>1</sup>, Jonathan Tremblay<sup>1</sup> et Daniel Curnier<sup>1,2,3,4</sup>.

<sup>1</sup>Département de kinésiologie, Université de Montréal, Montréal, Canada

<sup>2</sup>Laboratoire de physiopathologie de l'exercice (LPEX), Montréal, Canada

<sup>2</sup>Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada

<sup>4</sup>Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal, Canada

**Short Title:** RIPC and O<sub>2</sub> uptakes kinetics

**Keywords:** Transient limb ischemia, cycling, aerobic performance, ischemic preconditioning, O<sub>2</sub> kinetics



## Abstract

**Objective:** Remote ischemic preconditioning (RIPC) acts on different humoral and neural mechanisms such as the stimulation of adenosine and the opening of mitochondria ATP-sensitive potassium (K-ATP) channels. Based on that fact, a few studies used RIPC in order to investigate potential improvement in sports performances. Even if RIPC increases performance, the underlying mechanisms on aerobic type exercise are still not fully understood. Prior studies have looked investigated the effect of local muscle occlusion prior to moderate and high intensity exercise, suggesting that occlusion may accelerate O<sub>2</sub> kinetics at high intensity level. As RIPC protocols differ from the occlusion technique previously studied, the aim of this study was to investigate how RIPC could affect O<sub>2</sub> uptake kinetics.

**Methods:** Fifteen healthy and active participants were randomly assigned in a cross-over design to a RIPC intervention (4 cycles of five minute ischemia and five minute reperfusion with a pressure cuff inflated at 50 mmHg above systolic blood pressure on the arm) and a control (CON) intervention before performing two consecutive bouts of eight minutes exercise at 75% and 115% of ventilatory threshold (VT) with 20 minutes of passive rest between exercises bouts followed by one week rest between the two interventions.

**Results:** The  $\tau_1$  at moderate and heavy intensity is significantly different between RIPC and control intervention. At 75 % of VT the mean  $\pm$  SD of  $\tau_1$  for RIPC is  $27.2 \pm 4.6$  seconds vs  $33.7 \pm 6.2$  seconds for CON ( $p < 0.001$ ). At 115 % of VT,  $\tau_1$  for RIPC is  $29.9 \pm$

4.9 seconds vs  $33.5 \pm 4.1$  seconds for CON ( $p < 0.01$ ). No significant differences were observed for all other analysed variables.

**Conclusion:** RIPC speeds the  $\dot{V}O_2$  kinetics at moderate and high intensity levels of exercise.

## Introduction

Ischemic preconditioning was first described as a brief period of ischemia of a local organ such as the heart followed by a reperfusion cycle (28). From that first experimental study, it was observed that ischemia/reperfusion cycles reduced infarct size, therefore providing cell protection. Later it was observed that the same protection against ischemia-reperfusion injury could be obtained remotely of the main organ and the concept was then known as remote ischemic preconditioning (RIPC) (32). Transient limb ischemia (23) using a pressure cuff that consists of 3-4 cycles of 5 minutes ischemia of a muscle and 5 minutes of reperfusion is a costless, well tolerated (26,35) and simple method to induce ischemic preconditioning (24). RIPC on human subjects was mainly investigated in cardiac surgery by reducing inflammatory markers such as troponin I and creatine kinase and the technique has also been used to reduce cardiac damage during emergency (31) ambulance transportation (5). Protection given by RIPC depends on different humoral and neural mechanisms such as the stimulation of adenosine and the opening of ATP-sensitive potassium (K-ATP) channels (30). Based on the fact that K-ATP channels could be involved in oxygen delivery to the muscles and improvement of mitochondrial metabolism during exercise, RIPC has been investigated in sports performance (2,10,21). All the research protocols that reported an increase in aerobic performance displayed raw results of maximal power output or better time trial results in different sports such as cycling, swimming and rowing (2,21,25). Only one study found that  $\dot{V}O_{2\max}$  improvement was associated to a better maximal power output (11). The subjects, however, in the previously cited studies (2,21,25) were asked to give their maximal effort that makes it difficult to understand the physiological explanation of

performance improvement following RIPC intervention. Even if there is progress in maximal power or better time trial results, it doesn't always involve  $\dot{V}O_{2\max}$  improvement (2,10,13,19). Nonetheless, as it is known, RIPC doesn't have any beneficial outcome on «anaerobic» or supra-maximal exercise (10,15,16,26) as well as on low to moderate intensity aerobic exercise (9). However, the literature actually speculates that RIPC may influence how  $O_2$  is utilised by the working muscles (3,11). Prior ischemia was studied in conjunction with oxygen uptake kinetics as a sport enhancement tool (22) to understand how  $O_2$  is delivered during submaximal exercise (7,18,20). It has been shown with near infrared-spectroscopy (NIRS) that blood flow restriction with a cuff elevates blood flow, reduces intramuscular  $PO_2$ , increases ADP and creatine levels upon cuff release that may be additional factors that could speed the  $O_2$  uptake kinetics (6,34). In fact, previous studies have investigated the effect of priming ischemia prior to exercise on  $O_2$  uptake kinetics (12,29,37). Paganelli et al. (29) performed an arm occlusion with a pressure cuff for one minute combined with contraction on a dynamometer as well as a three minutes occlusion protocol combined with arm cranking at 25 Watts. Both of those occlusion protocols failed to influence  $O_2$  kinetics. Nevertheless, in the same study, two protocols using a 5 to 10 minutes occlusion and the same occlusion time combined with moderate exercise resulted in the speeding of the  $\dot{V}O_2$  kinetics in subsequent heavy exercise (29). Walsh et al. (37) used a thigh occlusion of 5-10 minutes that is similar to RIPC protocol used by De Groot et al. (11) prior to cycling bouts of exercise and found that  $O_2$  uptake kinetics was accelerated only at the onset of heavy exercise (37). According to Walsh et al. (37), the enhanced  $PO_2$  gradient into the cell and a hyperaemia-induced increase in extracellular  $PO_2$  on cuff release may have led to the more rapid  $\dot{V}O_2$  response of the

local working muscle above the ventilatory threshold (37). Faisal et al. (12) investigated four different protocols on muscle oxygen uptake kinetics prior to subsequent heavy hand grip exercise. The first protocol was heavy exercise; the second was heavy exercise followed by a two minute occlusion; the third was 15 minutes occlusion and the last was a five minute occlusion combined with moderate handgrip exercise. It was found that prior occlusion slowed the  $O_2$  dynamics in the muscle in subsequent heavy exercise (12). Though, the ingestion of ibuprofen re-established the kinetics to normal, meaning that local damage induced to the muscle prior to exercise could slow the  $O_2$  muscle kinetics (8). In counterpart, Barbosa et al. found that RIPC intervention prior to handgrip exercise delayed the fatigue (4). Those studies (12,29,37), used different occlusion protocols (and sometimes combined with exercise) that are different from the RIPC methodology which consists of four cycles of five minute ischemia followed by five minute reperfusion prior to exercise. Furthermore, the occlusion protocol used in those previous studies were meant to investigate the effect of local ischemia of the working muscle (ex. forearm ischemia prior to handgrip exercise) whereas, RIPC induces a systemic effect upon the release of adenosine and possibly the opening of mitochondrial K-ATP channels that are involved in  $O_2$  delivery and metabolic demands of exercise. Thus the objective of the present study was to investigate how RIPC used as a priming protocol, could affect the  $\dot{V}O_2$  kinetics during moderate and intense exercise.

## Methods

**Participants.** The ethics committee, *comité d'éthique de la recherche en santé* (CERES) of the University of Montreal approved the project from August 2013 to September 2014 (Certificate number: 13-091-CERES-D). Based on sample sizes used in similar studies, a total of 15 participants were required to detect a significant difference on the exercise parameters selected for the study (10, 11, 21, 26). Eighteen healthy and physically active participants were enrolled in the research protocol: students from the kinesiology department of the University of Montréal and recreational triathletes who were affiliated to triathlon clubs registered by the provincial federation (Triathlon Québec). The inclusion criteria required that participants be healthy men and women, between 18 to 40 years old, without any diagnosed diseases, therefore they all scored negatively to the Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q) (36). The exclusion criteria were as follows; type 1 or 2 diabetes, high blood pressure (higher than 145/85 mmHg at rest), heart failure, angina, aortic stenosis, acute aortic dissection, myocardial infarct, kidney failure, asthma, cancer, chronic obstructive pulmonary diseases, metabolic syndrome, hypercholesterolemia, hepatic infection, general infection or physical handicap. Written, informed consent was reviewed and signed by the participants before entering the study.

**Protocol.** Based on sample sizes used in similar studies, a total of 15 participants were required to detect a significant difference on the exercise parameters selected for the study (10, 11, 21, 26). Eighteen healthy and physically active participants were enrolled in the research protocol: students from the kinesiology department of the University of Montréal and recreational triathletes who were affiliated to triathlon clubs registered by

the provincial federation (Triathlon Québec). The inclusion criteria required that participants be healthy men and women, between 18 to 40 years old, without any diagnosed diseases, therefore they all scored negatively to the Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q) (36). The exclusion criteria were as follows; type 1 or 2 diabetes, high blood pressure (higher than 145/85 mmHg at rest), heart failure, angina, aortic stenosis, acute aortic dissection, myocardial infarct, kidney failure, asthma, cancer, chronic obstructive pulmonary diseases, metabolic syndrome, hypercholesterolemia, hepatic infection, general infection or physical handicap. Written, informed consent was reviewed and signed by the participants before entering the study.

**Protocol.** Participants were randomly assigned to a sequence of procedures either starting with RIPC intervention or control (CON) intervention using a randomisation plan generated by <http://www.randomization.com> (Figure 1). Eighteen participants met the inclusion criteria and were invited to the exercise laboratory for three interventions. Subjects were asked to avoid smoking, drinking alcohol and coffee, and high intensity training (more than 7.5 METS or anaerobic intervals or strength training) during the week between tests procedures.

The first lab intervention goal was to go through a  $\dot{V}O_{2peak}$  and gas exchange threshold (GET) assessment on an ergocycle (Corival 906900, LODE B.V. Medical Technology, Groningen, The Netherland) using a breath-by-breath metabolic cart system (Ultima CardiO<sub>2</sub>, 790705-006, 12 lead ECG CPX Testing, Medgraphics Cardiorespiratory Diagnostics, St Paul, MI) (17), an ECG (Txxx Series Transmitter T12-60, Mortara Instruments Milwaukee, WI), and a blood pressure cuff (Suntech Tango + Stress BP,

Suntech Medical, Inc., Morrisville, NC). The gas analysers were calibrated with calibration gas (25% O<sub>2</sub> and balance N<sub>2</sub>; and 16% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub> and balance N<sub>2</sub>) and air volume before each test and before each intervention with a 3L syringe (Roxon). The software to display  $\dot{V}O_{2\max}$  and ECG was the Breeze Suite (ver. 7.2.0.52, 2001-2011, Medgraphics Corporation, St Paul, MI). Prior to testing, body weight and height were measured followed by collection of both resting blood pressure, resting heart rate. The five minute unloaded warm-up performed prior to the  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  test was a standard incremental procedure at a pedaling cadence of 60-90 rpm starting at 50 W followed by 25 W added each minute until exhaustion. The participants had to reach two criteria out of three of the following criteria in order to confirm  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ : a plateau in O<sub>2</sub> uptake despite of an increased workload, respiratory exchange ratio value >1.15, and when cadence could not be kept for 10 seconds. In order to obtain the moderate and heavy intensity domain, the ventilatory threshold (VT) or GET was visually determined by two of the laboratory team members, as the point during incremental exercise at which ventilatory equivalent for O<sub>2</sub> ( $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ ) increases without any change in ventilatory equivalent for CO<sub>2</sub> ( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ) (1).  $\dot{V}O_2$  kinetics protocol consisted of a light unloaded warm-up of five minutes, followed by an eight minute effort at 75% of VT (moderate exercise). During all warm-up and effort bouts, the participants were asked to maintain a pedal rate of 90 revolutions per minute (RPM). Then after 20 minutes of passive rest, subjects were asked to perform a second eight minute effort at 115% of VT (heavy exercise), followed by a five minute cool down period. The kinetics protocol was repeated twice: once with the RIPC intervention followed by the control intervention or vice versa depending on the randomised allocation (Figure 1). Participants were also



asked to rate their perceived exertion on a modified Borg scale (range from 0 to 10), at each minute during each of the eight minute exercise bouts (4). The RIPC intervention consisted of four cycles of five minutes of ischemia, with a pressure cuff (Standby Model, Baumanometer, W.A. Baum Co Inc., Copiague, NY) inflated at 50 mm Hg above systolic blood pressure on the right arm, followed by five minutes of reperfusion (21). Absence of a pulse during the occlusion phase was confirmed by palpation of the radial artery as a sign of ischemia. Participants were also asked to rate on a scale of 10 their perceived pain due to limb ischemia (33). The CON intervention consisted of four cycles, of five minutes each, of cuff insufflation at 10 mmHg followed by five minutes of reperfusion. In order to know if there could be a potential perception of RIPC on sports performance, participants were asked according to their knowledge if they thought that RIPC could help them perform better. The warm-up on the ergocycle started five minute after both interventions. The order of the two interventions was counterbalanced with one week between interventions to eliminate potential effects of the second window of protection (SWOP) (which may affect performance 24 to 72 hours after IPC) (27,40).

***Data reduction and analysis.*** Of the eighteen participants enrolled, one male subject was excluded from the statistical analysis because of artifact and outlying data and two other subjects (one male and one female) were excluded because they scored with very low  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  in their initial test not reflecting active healthy status.

Results of the 15 subjects were submitted to statistical analysis and are characterised by mean  $\pm$  SD: age of  $28.5 \pm 6.6$  years; height of  $1.73 \pm 0.07$  m; weight of  $74.5 \pm 17.3$  kg; body mass index (BMI)  $24.9 \pm 4$  and  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  of  $44.4 \pm 9.3$  ml/kg/min (Table 1).

The data of each bout of exercise was first examined in order to exclude potential outliers. Then, were fit to a curve having a one (moderate exercise) or two (heavy exercise) component exponential model. The first 20 seconds after the onset of exercise were excluded for the analysis (cardiodynamic phase was omitted) (39). The baseline was the measured value of the last 60 seconds of the unloaded warm-up. For the moderate exercise (below VT), a mono-exponential model was used and for heavy exercise (above VT), a bi-exponential model was used as follows, respectively (17):

$$[1] \Delta \dot{V}_{O_2}(t) = A_1 \left[ 1 - e^{-\frac{t-TD_1}{\tau_1}} \right]$$

$$[2] \Delta \dot{V}_{O_2}(t) = A_1 \left[ 1 - e^{-\frac{t-TD_1}{\tau_1}} \right] + A_2 \left[ 1 - e^{-\frac{t-TD_2}{\tau_2}} \right].$$

In those formulas,  $t$  is the time in seconds;  $A_1$  and  $A_2$  are the gain of the primary and slow components in L/min;  $\tau_1$  and  $\tau_2$  are the time constants of the primary and slow components in seconds;  $TD_1$  and  $TD_2$  are the time delays of primary and slow components in seconds (17). The amplitude of the slow component was additionally described as the amplitude of the slow component at eight min of exercise ( $G'_2$ ). The parameters of the models were determined by minimizing the sum of residual squares.

For each participant, there were five data entries on the Borg scale (0 to 10) per eight minutes bouts of exercises for the CON and the RIPC interventions. The mean of those five data entries was calculated for each subject prior to statistical analysis.

Each ECG was recorded with a sampling frequency of 250 Hz. Manual readings were made on a computer screen, using Breeze Suite software (version 7.2.0.52, 2001-2011, MedGraphics Corporation, St Paul, MI) for offline analysis with a display of

waveforms at 10 mm/mV and 25 mm/s. The time resolution of this approach based on Gravel et al., was  $\pm 4$  ms. All readings were made by the author (Maxime Caru) and revised by a single experienced observer (Hugo Gravel). Lead V3 was chosen for its large and reliable T wave. QT intervals were measured linearly, from the onset of the QRS complex to the end of the T wave (QT<sub>e</sub>). The end of the T wave was defined by the intersection of the tangent of the steepest slope of the T wave and the isoelectric line. QT intervals were also measured from the onset of QRS to the peak of the T wave (QT<sub>p</sub>) which is considered as a reliable parameter for QT analysis during exercise<sup>34</sup>. QT intervals (QT<sub>p</sub> and QT<sub>e</sub>) measurements were carried out every 30 sec (on an average tracing of the preceding 10 sec) during the last 3 min of baseline (2 min after the start of the warm-up) and during the first 3 min of exercise and recovery. RR intervals were subjected at the same process. The spatial and transmural dispersion in repolarization was calculated with TpTe interval and was defined as the interval from the peak of T wave to the end of T wave ( $TpTe = QT_e - QT_p$ ) (cette section représente une analyse supplémentaire de l'ECG qui a été soumis dans un autre journal) (Figure 5 et 6).

***Statistical analysis.*** Fifteen participants were required to detect a significant difference of 10% for the comparison “control versus intervention” in a crossover design (each participant serving as his own control), assuming a significance level of 5%, a power of 80% and an intraclass correlation of 50%. The number of participants enrolled in the study was increased by 10% in order to compensate for attrition. For qualitative parameters, the population size (N) and the percentage of the available data for each class of parameters is presented. Quantitative parameters are summarized by the population size (N) the mean and the standard deviation values. Statistical inference was performed

on all parameters without adjusting for multiplicity. The null hypothesis of no difference between the RIPC and CON interventions was tested using a significance tests (two-sided) of  $\alpha = 0.05$ . Computations for results were performed using SAS Version 8.2 (statistical power for subjects) and the IBM SPSS v.20 software. The main data were primarily submitted to a two way ANOVA for repeated measurements (for the comparison of RIPC vs CON at different intensity levels). Data were also submitted to a post hoc two-way ANOVA for repeated measurements but adjusting for the two cofounding variables sex and level of fitness (high  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  (n=9) vs moderate  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  (n=6) using the Cooper Institute of Health for Aerobics Research chart stratification).

## Results

***RIPC and CONTROL results on O<sub>2</sub> uptake kinetics.*** Data are summarised in Table 2 for the RIPC and the CON interventions according to the variables of the mono and bi- exponential model. At 75 % of VT,  $\tau_1$  was significantly lower for RIPC than for CON;  $27.2 \pm 4.6$  s and  $33.7 \pm 6.2$  s, respectively ( $p < 0.001$ ). At 115 % of VT,  $\tau_1$  for RIPC was  $29.9 \pm 4.9$  s and  $33.5 \pm 4.1$  s for CON ( $p < 0.01$ ). No significant difference was observed for all other variables that were analysed. When results were adjusted for sex or fitness level, there was no significant difference found between the two interventions.

***Perceived pain of muscle ischemia during RIPC.*** Under the RIPC intervention, the perceived pain scale (from 0 to 10) was of  $3.9 \pm 1.4$  and of  $0 \pm 0$  for the CON ( $p < 0.0001$ ).

***Participant's belief of RIPC on their performance.*** Out of 18 subjects, 6 (33.3%) thought that RIPC may help improve their performance, 9 (50 %) did not know or did not have a clear opinion and 3 (16.6 %) participants thought that RIPC would not improve their performance.

## Discussion

Our study is the first to assess the effect of a RIPC protocol on O<sub>2</sub> uptake kinetics. We observed that RIPC speeds the primary component of the O<sub>2</sub> kinetics therefore reducing the O<sub>2</sub> deficit. Our findings are consistent with the findings of Baily et al. (2) who demonstrated that RIPC decreases the blood lactate concentration in early stage of incremental test using RIPC, resulting in a lower use of the anaerobic glycolysis system. It could be suggested that the greater oxidative energy turnover during the initial stages of exercise might spare the initial utilization of anaerobic energy reserves, permitting a greater amount of high-intensity work to be completed (38). Another speculation made by Kjeld et al. (25) is that RIPC could activate hypoxic inducible factor (HIF) that may be implied in metabolism change at the onset of exercise by matching O<sub>2</sub> demands in the muscle instead of using glycolysis (14). This could provide an explanation to previous investigations that found an improvement in performance during aerobic time trial or maximal power output after RIPC intervention (2,10,11,21,25). When, we closely examine those better performances, we realized that they represent a little amount of saved seconds or gained power, which may be the improvement due to the sparing of aerobic metabolism presently characterised by a faster O<sub>2</sub> uptake kinetics. In counterpart, we did not record any change in O<sub>2</sub> amplitude at submaximal effort as well as on the slow component. This means that RIPC itself doesn't increase steady-state O<sub>2</sub> consumption and could be compared to other research groups who did not found any increase or submaximal  $\dot{V}O_2$  steady state effort or on  $\dot{V}O_{2max}$  test (2,10,13,19). Indeed, our results corroborate the findings of Clevidence and al. (9), who did not report any improvement of O<sub>2</sub> consumption at different intensity levels in a 5 minute steady state cycling exercise

(30 to 90 % of maximal power output). Also, De Groot et al. (11) did not observe any  $\dot{V}O_2$  increase at different intensity level in a 4 minute steady-state cycling test. Though, De Groot et al. (11) showed a 3 % increase of  $\dot{V}O_{2max}$  with the following exercise protocol: 4 minutes at 50 W for 4 min, followed by 4 min at 100 W and 4 min at 150 W and finally the test ended with a power output increased by 20 W/min until exhaustion. Our explanation with a metabolisms turnover at the onset of exercise induced by RIPC could explain De Groot's findings by the fact that cyclists may have more glycolytic energy at the end of their test which is characterised by an improvement in maximal power output but not of  $\dot{V}O_{2max}$  itself as it implies a change in oxidative metabolism. Furthermore, Crisafulli et al. (10) attributes the finding of De Groot. (11) to a time interval of  $O_2$  averaging of 1 minute which may lag from other data from studies who averaged  $O_2$  uptake at 15 seconds and therefore explain why they recorded a higher  $\dot{V}O_{2max}$ .

As reported by other research who analysed the effect of RIPC in short duration and supra maximal effort (less than 30 seconds), there was no significant improvement on performance meaning that RIPC does not interact in classical anaerobic activity (10,15,16,26). Therefore our finding explains the potential gap between short term exercise (less than one minute) and steady state effort at moderate to heavy intensities.

Crisafulli et al. (10) also raised a good question in their report in order to invite further studies to assess if there is a difference between highly trained and less trained individuals. In our statistical analysis, we adjusted our statistical models for fitness level in order to provide a potential explanation to that question. Our findings did not display

any differences between moderate  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  compared to high  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ . In both subgroups the time constant was accelerated at both intensity levels. As compared to other studies who investigated the effect of RIPC in sports, we also had a cohort of physically active subjects and not highly trained athletes; therefore we still need to investigate if there is a difference between the physically active subjects and elite athletes. Because, in the end on the field, the small performance increase that RIPC could provide should benefit more the elite athlete in their competition than amateur athletes.

Our participants were almost half men and women, therefore as mentioned by Gibson et al., few investigations on RIPC addressed if there could be a difference between sex (15). We proceeded to an adjusted analysis based on sex and did not report any differences as RIPC did speed  $O_2$  kinetics uptake.

As already reported in our previous studies, periods of limb ischemia of the upper limb are well tolerated by participants (mean  $\pm$  SD of  $4.35 \pm 1.29$  on a scale of 0 to 10) (26). In this study we also noticed that perceived pain due to ischemia of the subjects was at  $3.9 \pm 1.4$  on a scale of 0 to 10. Therefore, we think that the method is well tolerated by most of the subjects. Our findings corroborate with the conclusion of Sharma et al. (35) who concluded that RIPC on the upper limb is better tolerated than on the lower limbs. Compared to other studies on RIPC, we chose to use an upper limb ischemia as it is the most common method applied in surgery versus other reports that have used RIPC on the lower limbs (31).



**Limitations.** One limitation of our study is that we could not fully double-blind the subjects between the RIPC and the CON intervention because of the pain difference induced by the pressure cuff. In the literature, there are also different methods for inducing RIPC (with a cuff on the legs, arms or bilateral intervention). But as we know, the goal is to create ischemia upon a tissue in order to obtain a systemic response (31). But the question remains, there is a difference between different ischemia sites or even protocols (time of ischemia and time of reperfusion)? We asked the participants in the study if they thought, upon their knowledge, if RIPC could have a positive influence on their performance and 50 % of the subjects did not have any favourable or negative opinion about RIPC, meaning that half of subjects did not strongly believe in the procedure. Another limitation to our study was that it was conducted in the off season time for the active subjects who practiced triathlon and in the class attendance period for the students (October to December). We may have recorded a higher  $\dot{V}O_{2peak}$  for each of them in the summer. Therefore, our sample of participants is best described as physically active subjects.

## **Conclusion**

This is the first investigation that demonstrates that RIPC, a well-tolerated method, accelerates O<sub>2</sub> uptake kinetics in both moderate and heavy exercise. Based on our findings, we attribute the effect of RIPC in sports performance with a smaller oxygen deficit area until steady-state is reached. From what is now known, further studies may identify potential sports disciplines that could benefit from RIPC as a warm-up method. Even if the use of RIPC with a pressure cuff is simple, well tolerated and costless, we recommend further investigation on elite athletes in order to define a precise use of this performance enhancing method.

## **Aknowledgments**

François Lalonde received a PhD. grant from the department of kinesiology and the *faculté des études supérieures et postdoctorals* (FESP) of the University of Montreal; and a scholarship from the *Mouvement Desjardins*.

We would like to give special thanks to Yves Lalonde, MSc and senior statistician for his help with the data analysis and for revising the text in English language.

## **Conflict of interest**

There are no companies or manufacturers that will benefits from the results of this study. Publication of this present study does not constitute endorsement by ASCM.

## References

1. Amann M, Subudhi AW, Walker J, Eisenman P, Shultz B, Foster C. An evaluation of the predictive validity and reliability of ventilatory threshold. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(10):1716-22.
2. Bailey TG, Jones H, Gregson W, Atkinson G, Cable NT, Thijssen DH. Effect of Ischemic Preconditioning on Lactate Accumulation and Running Performance. *Med Sci Sports Exerc.*, vol. 44, n° 11, novembre 2012, p.2084-9.
3. Barbosa TC, Machado AC, Braz ID, et al. Remote ischemic preconditioning delays fatigue development during handgrip exercise. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 2014; Apr 15. doi: 10.1111/sms.12229.
4. Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine.* 1970;2(2):92-8.
5. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9716):727-34.
6. Boushel R, Pott F, Madsen P et al. Muscle metabolism from near infrared spectroscopy during rhythmic handgrip in humans. *European journal of applied physiology and occupational physiology.* 1998;79(1):41-8.
7. Busso T, Robbins PA. Evaluation of estimates of alveolar gas exchange by using a tidally ventilated nonhomogenous lung model. *J Appl Physiol (1985).* 1997;82(6):1963-71.

8. Carlsson I, Sollevi A, Wennmalm A. The role of myogenic relaxation, adenosine and prostaglandins in human forearm reactive hyperaemia. *J Physiol*. 1987;389:147-61.
9. Clevidence MW, Mowery RE, Kushnick MR. The effects of ischemic preconditioning on aerobic and anaerobic variables associated with submaximal cycling performance. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(10):3649-54.
10. Crisafulli A, Tangianu F, Tocco F et al. Ischemic preconditioning of the muscle improves maximal exercise performance but not maximal oxygen uptake in humans. *J Appl Physiol*. 2011;111(2):530-6.
11. de Groot PC, Thijssen DH, Sanchez M, Ellenkamp R, Hopman MT. Ischemic preconditioning improves maximal performance in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108(1):141-6.
12. Faisal A, Dyson, KS, Hughson RL. Prolonged ischaemia impairs muscle blood flow and oxygen uptake dynamics during subsequent heavy exercise *J Physiol*. 2010; 588(10) :3785–3797.
13. Foster GP, Giri PC, Rogers DM, Larson SR, Anholm JD. Ischemic preconditioning improves oxygen saturation and attenuates hypoxic pulmonary vasoconstriction at high altitude. *High altitude medicine & biology*. 2014;15(2):155-61.
14. Fukuda R, Zhang H, Kim JW, Shimoda L, Dang CV, Semenza GL. HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells. *Cell*. 2007;129(1):111-22.
15. Gibson N, Mahony B, Tracey C, Fawkner S, Murray A. Effect of ischemic preconditioning on repeated sprint ability in team sport athletes. *Journal of sports sciences*. 2015; 4 (11):1182-8.

16. Gibson N, White J, Neish M, Murray A. Effect of ischemic preconditioning on land-based sprinting in team-sport athletes. *International journal of sports physiology and performance*. 2013;8(6):671-6.
17. Gimenez P, Busso T. Implications of breath-by-breath oxygen uptake determination on kinetics assessment during exercise. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2008;162(3):238-41.
18. Grassi B, Poole DC, Richardson RS, Knight DR, Erickson BK, Wagner PD. Muscle O<sub>2</sub> uptake kinetics in humans: implications for metabolic control. *J Appl Physiol (1985)*. 1996;80(3):988-98.
19. Hittinger EA, Maher JL, Nash MS et al. Ischemic preconditioning does not improve peak exercise capacity at sea level or simulated high altitude in trained male cyclists. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015; 40(1):65-71.
20. Hughson RL. Oxygen uptake kinetics: historical perspective and future directions. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009;34(5):840-50.
21. Jean-St-Michel E, Manlhiot C, Li J et al. Remote Preconditioning Improves Maximal Performance in Highly-Trained Athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2011; 43(7):1280-6.
22. Jones AM, Burnley M. Oxygen uptake kinetics: an underappreciated determinant of exercise performance. *International journal of sports physiology and performance*. 2009;4(4):524-32.
23. Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation*. 2002;106(23):2881-3.

24. Kharbanda RK, Nielsen TT, Redington AN. Translation of remote ischaemic preconditioning into clinical practice. *Lancet*. 2009;374(9700):1557-65.
25. Kjeld T, Rasmussen MR, Jattu T, Nielsen HB, Secher NH. Ischemic preconditioning of one forearm enhances static and dynamic apnea. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(1):151-5.
26. Lalonde F, Curnier D. Can Anaerobic Performance Be Improved by Remote Ischemic Preconditioning? *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association*. 2015; 29(1):80-5.
27. Lalonde F, Poirier P, Sylvestre MP, Arvisais D, Curnier D. Exercise-induced ischemic preconditioning detected by sequential exercise stress tests: A meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*. 2015; 22(1):100-12.
28. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-36.
29. Paganelli W, Pendergast DR, Koness J, Cerretelli P. The effect of decreased muscle energy stores on the VO<sub>2</sub> kinetics at the onset of exercise. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1989;59(5):321-6.
30. Pang CY, Neligan P, Xu H et al. Role of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in ischemic preconditioning of skeletal muscle against infarction. *Am J Physiol*. 1997;273(1 Pt 2):H44-51.
31. Pilcher JM, Young P, Weatherall M, Rahman I, Bonser RS, Beasley RW. A systematic review and meta-analysis of the cardioprotective effects of remote ischaemic preconditioning in open cardiac surgery. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2012;105(10):436-45.

32. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. 1993;87(3):893-9.
33. Puntillo KA, White C, Morris AB et al. Patients' perceptions and responses to procedural pain: results from Thunder Project II. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses*. 2001;10(4):238-51.
34. Sahlin K. Non-invasive measurements of O<sub>2</sub> availability in human skeletal muscle with near-infrared spectroscopy. *Int J Sports Med*. 1992;13 Suppl 1:S157-60.
35. Sharma V, Cunniffe B, Verma AP, Cardinale M, Yellon D. Characterization of acute ischemia-related physiological responses associated with remote ischemic preconditioning: a randomized controlled, crossover human study. *Physiological reports*. 2014;2(11) pii: e12200.
36. Thomas S, Reading J, Shephard RJ. Revision of the Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q). *Canadian journal of sport sciences = Journal canadien des sciences du sport*. 1992;17(4):338-45.
37. Walsh ML, Takahashi A, Endo M, Miura A, Fukuba Y. Effects of ischaemia on subsequent exercise-induced oxygen uptake kinetics in healthy adult humans. *Experimental physiology*. 2002;87(2):227-35.
38. Wells GD, Selvadurai H, Tein I. Bioenergetic provision of energy for muscular activity. *Paediatric respiratory reviews*. 2009;10(3):83-90.
39. Whipp BJ, Ward SA, Lamarra N, Davis JA, Wasserman K. Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1982;52(6):1506-13.

40. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev.* 2003;83(4):1113-51.



**Table 1.** Characteristics of the included subjects, N=15 are presented in mean  $\pm$  SD or percentage.

Participants characteristics	
Women, <i>n</i> (%)	7 (46.6)
Men, <i>n</i> (%)	8 (53.3)
Age, (yr)	28.5 $\pm$ 6.6
Height, (m)	1.73 $\pm$ 0.07
Weight, (kg)	74.5 $\pm$ 17.3
Body mass index,	24.9 $\pm$ 4.7
Resting heart rate in the lab, (beat per min)	69 $\pm$ 12
Resting systolic blood pressure, (mm Hg)	116 $\pm$ 11.1
Resting diastolic blood pressure, (mm Hg)	73.2 $\pm$ 7.1
$\dot{V}O_2$ max, (ml/O <sub>2</sub> /kg)	44.4 $\pm$ 9.3
Power at $\dot{V}O_2$ max, (Watts)	286 $\pm$ 51
$\dot{V}O_2$ at Ventilatory threshold (VT), (ml/kg/min)	26 $\pm$ 12.1
Power at VT, (Watts)	182 $\pm$ 43
Power at 75 % of VT, (Watts)	136 $\pm$ 29
Power at 115 % of VT, (Watts)	203 $\pm$ 48

**Table 2:** Results from all included subjects (N=15) are presented in mean  $\pm$  SD. Data obtained from the mono- and bi exponential model. \* shows a significant difference with RIPC 115% VT; \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  \*\*\*  $p < 0.001$ .

	<b>Control</b>	<b>RIPC</b>
<b><u>Mono-exponential model</u></b>		
<b>Baseline <math>\dot{V}O_2</math> (L/min)</b>	0.82 $\pm$ 0.14	0.82 $\pm$ 0.16
<b><math>\tau_1</math> (s)</b>	33.7 $\pm$ 6.2	27.2 $\pm$ 4.6***
<b><math>D_1</math> (s)</b>	19.6 $\pm$ 6.7	17.4 $\pm$ 4.1
<b><math>G_1</math> (L/min)</b>	1.17 $\pm$ 0.26	1.12 $\pm$ 0.27
<b>RPE</b>	3.42 $\pm$ 1.50	2.76 $\pm$ 1.33
<b><u>Bi-exponential model</u></b>		
<b>Baseline <math>\dot{V}O_2</math> (L/min)</b>	0.38 $\pm$ 0.12	0.42 $\pm$ 0.16
<b><math>\tau_1</math> (s)</b>	33.5 $\pm$ 4.1	29.9 $\pm$ 4.9 **
<b><math>D_1</math> (s)</b>	11.3 $\pm$ 7.6	7.79 $\pm$ 8.1
<b><math>G_1</math> (L/min)</b>	2.24 $\pm$ 0.42	2.09 $\pm$ 0.42
<b><math>\tau_2</math> (s)</b>	299 $\pm$ 9.7	299 $\pm$ 8.0
<b><math>D_2</math> (s)</b>	163 $\pm$ 36.4	171 $\pm$ 44.3
<b><math>G_2</math> (L/min)</b>	0.39 $\pm$ 0.17	0.53 $\pm$ 0.20
<b><math>G'_2</math> (L/min)</b>	0.29 $\pm$ 0.12	0.35 $\pm$ 0.15
<b>RPE</b>	6.17 $\pm$ 2.00	6.22 $\pm$ 1.84

## Legends

**Figure 1.** Randomisation protocol for participants enlisted in the research protocol.

**Figure 2.** RIPC and exercise protocol at 75 and 115 % of VT, respectively, separated by 20 minutes passive rest.

**Figure 3.** Example of O<sub>2</sub> kinetics of one subject at moderate intensity for the RIPC and CON intervention. The RIPC intervention is represented by black dot and control by white dot. The filled lines represent the best fit curve.

**Figure 4.** Example of O<sub>2</sub> kinetics of one subject at high intensity for the RIPC and CON intervention. The RIPC intervention is represented by black dot and control by white dot. The filled lines represent the best fit curve.

Figure 1.

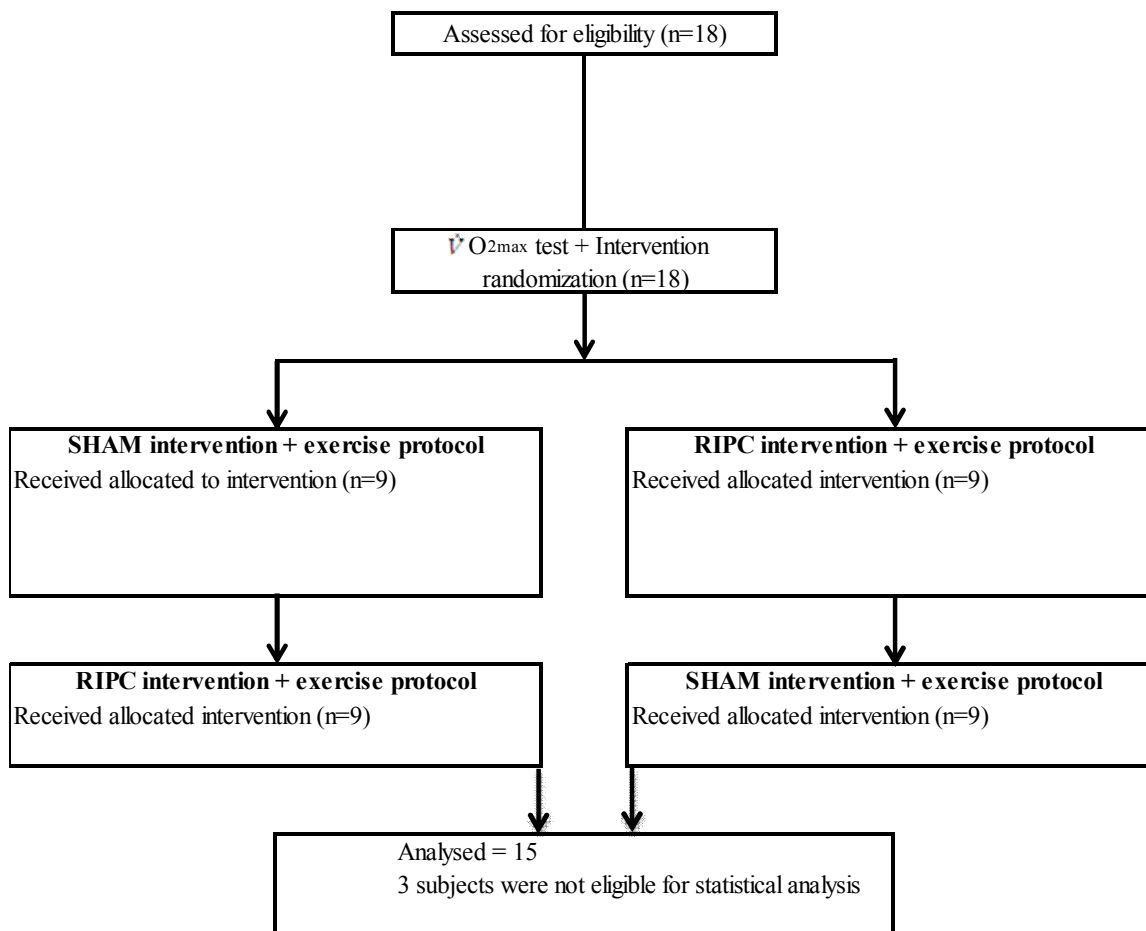


Figure 2.

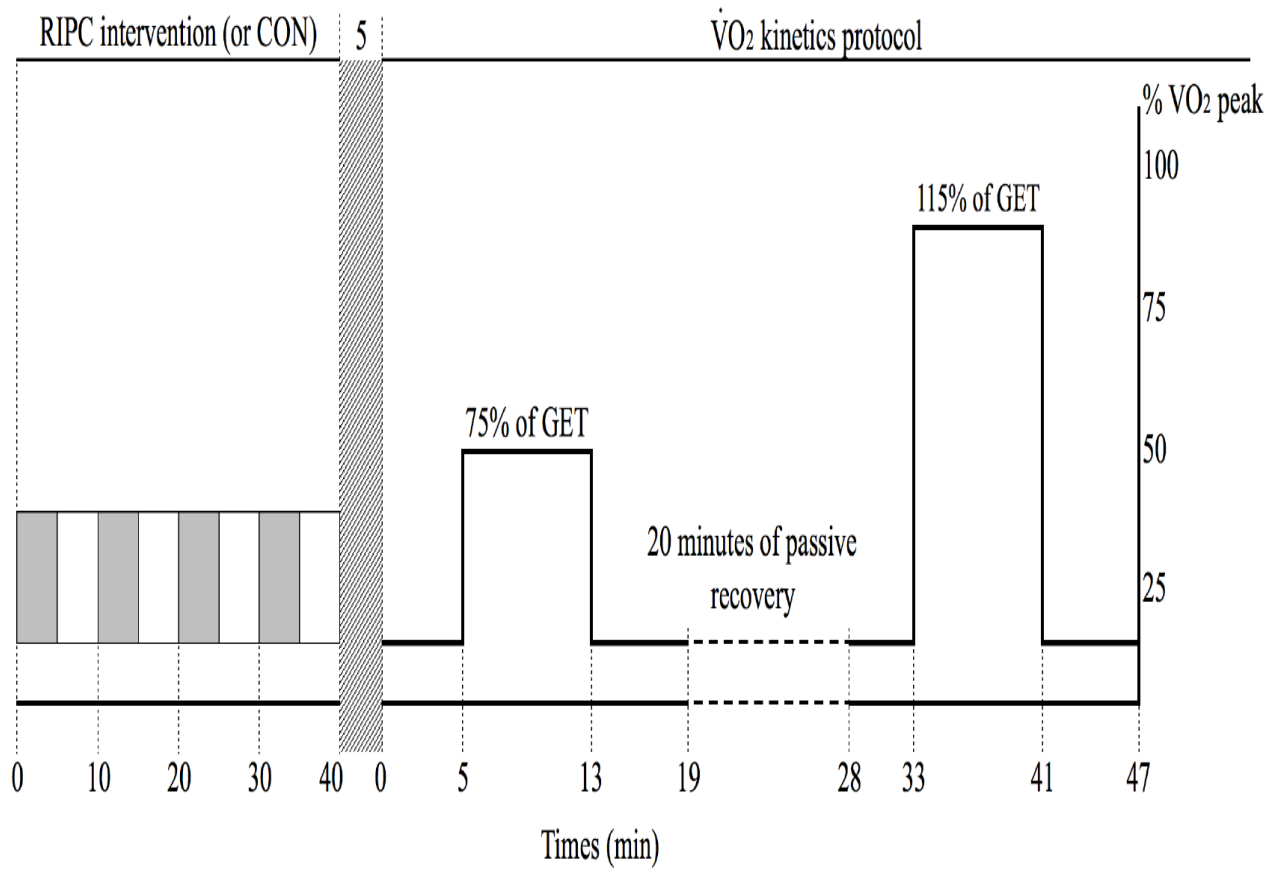


Figure 3.

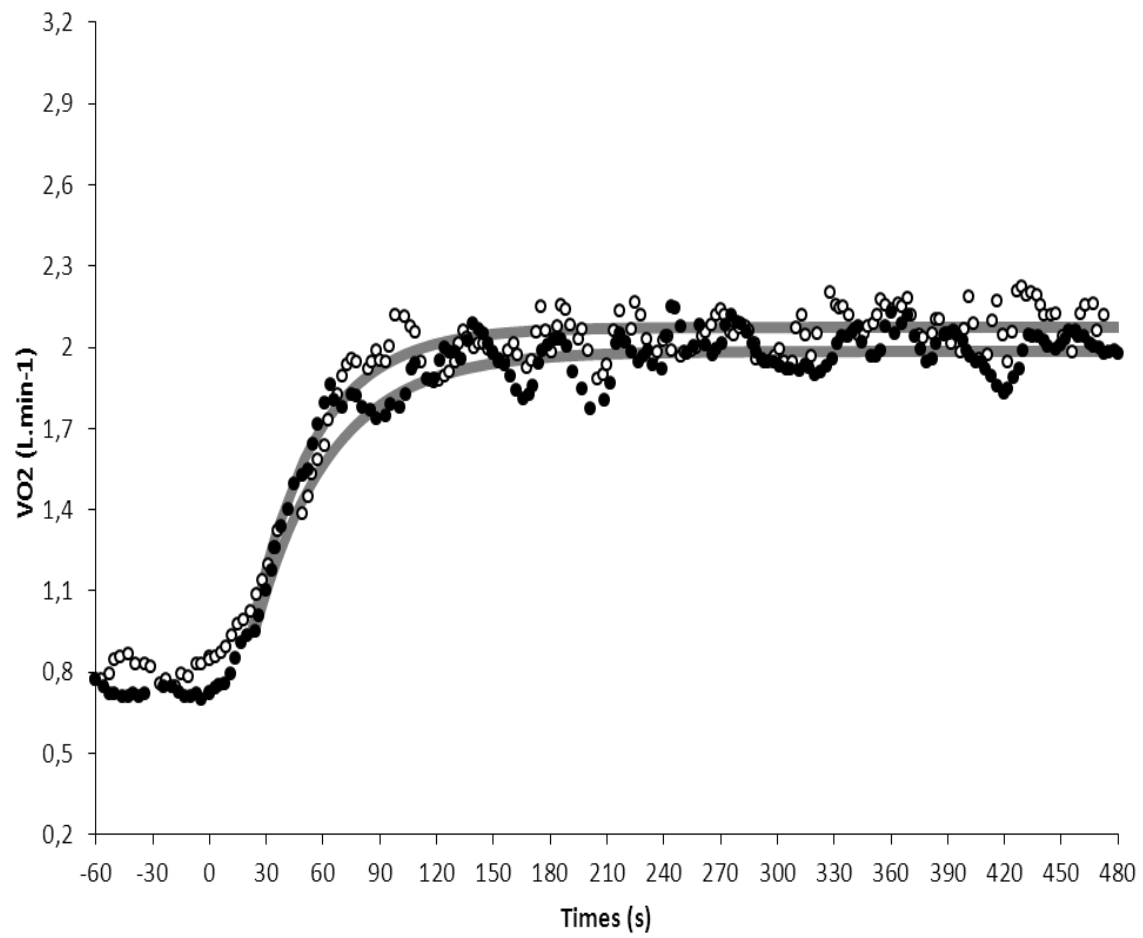
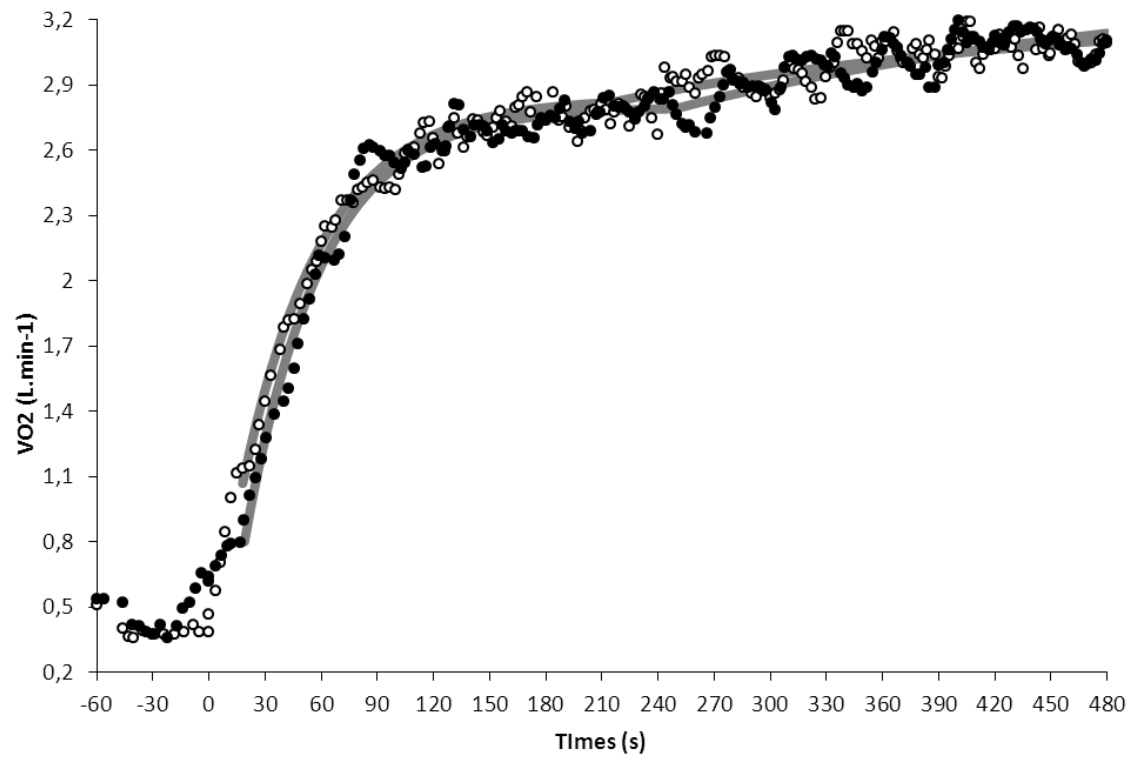


Figure 4.



**CHAPITRE 4: Publication 3****Titre:**

Exercise-induced ischemic preconditioning detected by sequential exercise stress tests: a meta-analysis.

**Auteurs :**

François Lalonde, Denis Arvisais, Marie-Pierre Sylvestre, Paul Poirier et Daniel Curnier

**Référence de publication :**

Eur J Prev Cardiol. 2015 Jan; 22(1):100-12. doi: 10.1177/2047487313502447. Epub 2013 Aug 27.

Received 29 July 2013; accepted 1 August 2013.

**Facteur d'impact:** 2,688

**Publication autorisée par The European Journal of Preventive Cardiology**



## Exercise-induced ischemic preconditioning detected by sequential exercise stress tests: A meta-analysis

François Lalonde<sup>1,2</sup>, Paul Poirier<sup>3</sup>, Marie-Pierre Sylvestre<sup>2,4</sup>, Denis Arvisais<sup>1</sup> and Daniel Curnier<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de physiopathologie de l'exercice, Département de kinésiologie, Université de Montréal, Canada

<sup>2</sup>Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Montréal, Canada

<sup>3</sup>Faculté de Pharmacie, Université Laval, Canada; Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, Canada

<sup>4</sup>Département de Médecine préventive et sociale, Université de Montréal, Canada

**Short Title:** Exercise IPC and stress test

**Kew words:** Ischemic preconditioning, exercise, coronary heart disease, stress test, angina, ST-depression, meta-analysis.

## Abstract

**Objectives:** Exercise-induced ischemic preconditioning (IPC) can be assessed with the second exercise stress test during sequential testing. Exercise-induced IPC is defined as the time to 1mm ST segment depression (STD), the rate-pressure product (RPP) at 1mm STD, the maximal ST depression and the rate-pressure product at peak exercise. The purpose of this meta-analysis is to validate the parameters used to assess exercise-induced IPC in the scientific community.

**Design:** A literature search was performed using electronic database. The main key words were limited to human studies, which were (a) ischemic preconditioning, (b) warm-up phenomenon, and (c) exercise. Meta-analyses were performed on the study-specific mean difference between the clinical measures obtained in the two consecutive stress tests (second minus first test score). Random effect models were fitted with inverse variance weighting to provide greater weight to studies with larger sample size and more precise estimates.

**Results:** The search resulted in 309 articles of which 34 were included after revision (1053 patients). Results are: (a) time to 1mm ST segment depression increased by 91 s (95% confidence interval (CI): 75-108),  $p < 0.001$ ; (b) peak ST depression decreased by -0.38mm (95% CI: - 0.66 to - 0.10),  $p < 0.01$ ; and (c) rate-pressure product at 1mm STD increased by  $1.80 \times 10^3$  mmHg (95% CI: 1.0-2.0),  $p < 0.001$ .

**Conclusion:** This is the first meta-analysis to set clinical parameters to assess the benefit of exercise-induced ischemic preconditioning in sequential stress testing. The results of this first meta-analysis on the sequential stress test confirm what is presented in the literature by independent studies on exercise-induced ischemic preconditioning. From

now on, the results could be used in further research to set standardized parameters to assess the phenomenon.

## Introduction

The electrocardiogram (ECG) exercise stress test is mainly used to confirm the diagnosis and evaluate the prognosis of patients with coronary artery disease (CAD). It is also used to assess the metabolic equivalent of task (MET) value and ischemic threshold required to safely prescribe exercise in the setting of a cardiac rehabilitation program. The exercise stress test induces a cardioprotection to the patient via the opening of ATP-sensitive potassium channels (K-ATP channels) known as ischemic preconditioning (IPC).<sup>1</sup> IPC is characterized by brief episodes of ischemia with intermittent periods of reperfusion<sup>2</sup>. Sequential stress testing is one method to assess IPC.<sup>3</sup> The time of interruption between sequential stress tests is determined by the period during which there is a molecular pathway of protection enabling adenosine to successfully reach the mitochondria, commonly referred to as a 'window of protection'. The first window of protection (FWOP) occurs 10–60 min between tests and the second window of protection (SWOP), 24–96 h between tests.<sup>4,5</sup> Exercise-induced IPC is indicated by a significant improvement of ECG signals of myocardial ischemia on the second stress test.<sup>6</sup> The most prevalent signals used as indicators of IPC are: (a) time until the patient reaches a 1mm ST segment depression (STD) in an ECG print out, (b) rate-pressure product (RPP; heart rate (HR) x systolic blood pressure (SBP)) at 1mm STD, (c) improved time to angina pectoris, (d) maximal STD, (e) RPP at peak exercise, and (f) total exercise time.<sup>1,6</sup> The purpose of this meta-analysis is to confirm validity of the parameters used to assess exercise-induced IPC in the scientific literature. The goal is to be able to set a standard in the assessment of exercise-induced IPC for both physicians and researchers.

## Methods

**Literature search.** The meta-analysis was performed using PubMed (1949–April 2013), Embase (1980–April 2013), CINAHL Plus with Full Text (1937–April 2013), and Web of Science (1979–April 2013) database. A combination of descriptors and keywords was used to identify potentially relevant papers limited to human studies. Descriptors and keywords included: (a) ischemic preconditioning, (b) warm-up phenomenon, (c) exercise, (d) ischemic, (e) myocardial, and (f) preconditioning. Reference lists of selected studies were searched to identify additional articles. The last search was performed 23 April 2013.

**Inclusion criteria.** All articles were included if they fulfilled the following selection criteria; (a) exercise-induced IPC as evidenced by numeric data measuring signals of ischemia such as, time to 1mm STD on an ECG print out, RPP and the overall magnitude of STD; (b) the study protocol was performed in humans, (c) the selected patients had coronary heart disease angiographically documented, a history of myocardial infarction or signals of ischemia induced by a maximal or submaximal exercise stress test, (d) data from the FWOP and the SWOP were included for statistical analysis, (e) the study was published in a peer-reviewed journal, and (f) the full text was available in English or in French.

**Exclusion criteria.** Studies that did not meet the inclusion criteria, such as case studies, reviews, theses, meeting abstracts, letters, editor's notes, proceeding papers and corrections were not included in the meta-analysis. Studies that reported numerical results but did not report test statistics, p-values or confidence intervals (CIs) from which the individual difference between the two sequential stress tests could be inferred, were not

considered in the meta-analysis. Exercise stress tests that used a time between tests that did not qualify for the FWOP and/or SWOP were not included in the analysis.

**Quality assessment and risk of bias.** Two independent researchers reviewed the articles for eligibility and validity. We used the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias for non-randomized controlled trials (NRCTs), focusing on the following four criteria: (a) was there a comparison? (b) were participants allocated to groups; (c) were parts of the study prospective?; (d) on what variables was comparability between groups assessed. Each NRCT was classified as "high quality," "moderate quality," or "low quality" for each criterion.<sup>7,8</sup> Disagreements between the two researchers (DC and FL) were resolved by a third independent reviewer (DA).

**Outcome.** The ECG and exercise parameters considered in the analyses were expressed as individual differences between the first exercise test and the second exercise test with respect to the following ECG parameters, (a) total exercise time, (b) time to 1mm STD, (c) RPP at 1mm STD, (d) maximal STD, (e) peak RPP, and (f) time between stress tests. The FWOP and the SWOP were analyzed separately.

**Statistical analysis.** The analysis was performed on the study-specific mean difference between clinical measures obtained during the two consecutive stress tests (second test score minus first test score). Random effect models were fitted with inverse variance weighting to provide greater weight to studies with larger sample sizes and more precise estimates. For a given clinical outcome, most studies reported mean and standard deviation (SD) obtained after the first and second stress tests (respectively  $m_1$  and  $SD_1$ , and  $m_2$  and  $SD_2$ ). For each study, we computed the mean first and second test difference score ( $d$ ) by subtracting  $m_2$  from  $m_1$ . Next, we computed  $v_2$ , the sampling variance of  $d$

required for the inverse variance weighting in the meta-analysis. As  $v^2$  was not reported in any of the studies, we calculated this data from the  $p$ -value that was reported for the paired  $t$ -test of the difference between clinical outcomes in the two consecutive tests. The  $t$  statistic, which corresponds to,  $\frac{d}{v^2/\sqrt{n}}$  was computed from the  $p$  value and  $d$ . The sample size  $n$  was inserted into the equation to obtain  $v^2$ . Consequently, only the studies that reported a  $t$  statistic,  $p$ -value or confidence interval for  $d$  could be included in this meta-analysis. When the study did not report the exact  $p$ -value for a given test, but reported intervals such as  $p < 0.05$ , we took a conservative approach and used the upper bound of the interval i.e.  $p = 0.05$ . Analyses were performed using R and the metaphor package (Vienna, Austria, 2012) for meta-analyses.<sup>9,10</sup>

## Results

*Selection of studies.* The electronic database search generated 309 potential articles. After careful review, 34 articles (a total of 1053 patients) were deemed eligible for inclusion in the meta-analysis. All studies used a crossover design. For the five studies excluded due to a lack of appropriate reporting, the authors of the meta-analysis attempted to contact the authors (by e-mail and by phone) without any responses. Results of the electronic database literature search are presented in Figure 1, and the studies' list included in the meta-analysis (n=34) is presented in Table 1. Quality assessment for all the included studies is presented in Table 2. The majority of the studies were non-randomized controlled trials where the patient was tested in a cross-over design. When there was a comparison for medication, we analyzed the data as cross-over design because patients were always compared to themselves for the stress test results. A number of quality points were considered (Table 2): (a) all studies made a comparison of results for each sequential stress test. Sometimes, different times between stress tests were also compared. (b) participants were always allocated to a different intervention (cross-over design) by time between stress test, or the use of medication, or more rarely to different kinds of protocol; (c) the prospective parts of each study were the selected outcomes and an assessment of baseline to intervention was also done for each study; (d) the variable of comparability was the baseline assessment of outcome variables of the first stress test (which is also used to trigger IPC) compared to a subsequent stress test. Thereby, all selected studies were considered as moderate to high quality.



***Results of meta-analysis.***

***Time to 1 millimeter ST segment depression during sequential stress tests.***

Twenty-two studies were included in the FWOP analysis<sup>1,4,11-30</sup> (Table 1). The difference between the first and second stress test for 1mm STD, as estimated by the meta-analysis, was 91s (95% CI: 75–108),  $p < 0.001$  (Figure 2(a)). The test for heterogeneity was significant,  $Q (df=25) = 781.30$ ,  $p < 0.0001$ . Five studies were included in the SWOP analysis.<sup>4,23,28,31,32</sup> The difference between the first and second stress test for 1mm STD was 71.34 s (95% CI: 22–121),  $p < 0.01$  and the test for heterogeneity was also significant,  $Q (df=4) = 109.4422$ ,  $p < 0.0001$ .

***Maximal ST segment depression during sequential stress tests.*** Seventeen studies assessed maximal STD for the FWOP<sup>1,11,12,14,18,19,21,22,25,29,33-39</sup> (Table 1). The difference between the first and second stress test for maximal STD was -0.38mm (95% CI: -0.66 to -0.10),  $p < 0.01$  (Figure 2(b)) and the test for heterogeneity was nonsignificant,  $Q (df=21) = 43.2$ ,  $p = 1.000$ . Four studies assessed maximal STD for the SWOP<sup>31,32,39,40</sup> and the results showed a difference of -0.78mm (95% CI: -1.43 to -0.14),  $p < 0.05$ , and the test for heterogeneity was a non-significant,  $Q (df=3) = 0.23$ ,  $p = 0.97$ .

***Rate pressure-product at 1 millimeter ST depression during sequential stress tests.*** Eighteen studies were included in the FWOP analysis regarding RPP at 1mm STD<sup>1,4,13,14,16,17,19-21,23,25-30,34,36</sup> (Table 1). The difference between the first and the second stress test regarding the RPP at 1mm STD was  $1.80 \times 10^3$  mm Hg (HR x SBP) (95% CI: 1.20–2.41),  $p < 0.001$  (Figure 3(a)) and the test for heterogeneity was nonsignificant,  $Q (df=23) = 12.21$ ,  $p = 0.967$ . For the three studies included in the SWOP analysis<sup>4,23,32</sup> the difference between the first and the second stress test for the RPP at 1mm STD was 1.80

$\times 10^3$  mm Hg (HR  $\times$  SBP) (95% CI: 1.20–2.41),  $p < 0.05$  and the test for heterogeneity was non-significant,  $Q (df=2) = 0.9327$ ,  $p = 0.627$ .

**Peak rate pressure-product.** Seventeen studies were included in the FWOP analysis<sup>1,4,11,12,14,20,21,24,26–29,33–35,39,41</sup> (Table 1). The difference between the first and the second stress test for peak RPP was  $1.65 \times 10^3$  mm Hg (95% CI: 0.93–2.38),  $p < 0.001$  and the test for heterogeneity was non-significant,  $Q (df=18) = 5.03$ ,  $p = 0.999$ . No results are presented for the SWOP because only two studies could have been eligible for analysis.<sup>31,32</sup>

**Total exercise stress test time. Fifteen studies recorded total FWOP exercise time**<sup>1,11–15,20,22–24,26,27,33–35</sup> (Table 1). The difference between the first and the second stress test for the total exercise time was 50 s (95% CI: 36–64),  $p < 0.001$  (Figure 3(b)). The test for heterogeneity was significant,  $Q (df=17) = 261.56$ ,  $p < 0.0001$ . No results are presented for the SWOP because only two studies were eligible for analysis.<sup>23,32</sup>

**Time between sequential stress testing.** The mean time of interruption before resuming a second stress test for the FWOP was  $26 \pm 24$  min and before resuming a second stress test for the SWOP was  $24 \pm 2$  h.

## Discussion

The current meta-analysis confirms that prior exercise for patients with CAD induces a significant improvement in time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, peak RPP, maximal STD and total exercise time on sequential stress tests separated by the FWOP ( $26 \pm 24$  min between stress tests). Given that FWOP ranged from 10–60 min, with a mean (SD) of 26 (24) min, this shows that there was significant variability in the studies for the timing of the second stress test. This raises the question of what is the optimal time between exercise stress tests. Furthermore, did time between tests have an impact on the key outcomes? Until this the question is answered we recommend using the time for the classical preconditioning reported in the literature.<sup>5</sup> The weight (as a percentage) was similar across studies for the FWOP (Figures 2a, 2b, 3a, 3b) as the results of each individual study show little deviation from the mean. Our data also suggest that the SWOP (24 h between stress tests) can be documented in patients with CAD. The limited number of studies included in the SWOP calculation prohibits drawing clinically relevant conclusions regarding that data.

Our results are consistent with Uchida et al.<sup>6</sup> who reports clear, simple and clinically relevant criteria with an ischemic score. To our knowledge, this is the only other article that attempts to standardize the criterion in the field of exercise-induced IPC assessment.<sup>6</sup> The ischemic score for exercise-induced IPC is based on the magnitude, morphology and timing of the ST segment deviations produced on the ECG during serial exercise stress testing. The most common clinical manifestation of exercise-induced myocardial ischemia is STD. The standard criterion for this type of abnormal response is ST-segment down sloping of 1mm STD, or more. Uchida et al. reported that an increase of 30 s before the appearance of 1mm STD was a significant improvement sign for

exercise-induced IPC.<sup>6</sup> Our data supports the delay proposed by Uchida et al.<sup>6</sup> (91 s (75–108),  $p < 0.001$ ) showing a three-fold improvement between stress tests for the FWOP and a two-fold improvement (71 s (22–121),  $p < 0.001$ ) for the SWOP. However, a direct comparison here would suggest that Uchida et al.'s limit of 30 s is too low and that a limit around 90 s would better represent the data. Of note, 30 s does not seem to even fall within the 95% CI's of the present meta-analysis. That being said, without some kind of direct clinical outcome of importance, it is hard to draw a "line in the sand" of where the clinical level is. Furthermore, because of the significant heterogeneity across both FWOP and SWOP results, we must be cautious when discussing findings that the time to reach 1mm of STD is a good clinical signal of exercise-induced IPC. The magnitude of this effect is still unclear. The minimum level of exercise in these stress tests is indeed capable of providing the preconditioning stimulus when 1mm STD is achieved by the patient regardless of the type of exercise.<sup>35</sup> RPP is a score used to estimate the burden of myocardial oxygen demand (HR\_SBP). A higher RPP indicates a higher cardiac workload because of greater demand for oxygen.<sup>42</sup> RPP at 1mm STD is considered a valid and constant parameter of ischemic threshold in terms of patient diagnosis and prognosis as well as in the assessment of exercise-induced IPC.<sup>42–44</sup> Our data confirm that a preconditioned patient can attain a higher cardiac workload on a second stress test at 1mm STD and at maximal STD. RPP is a direct indication, and thus a good clinical measure, of the heart's energy consumption that can be improved with exercise-induced IPC.

Diminution of ATP (ischemia) activates the heart's K-ATP channels in order to maintain the hyperpolarised resting potential of the cells and to prevent cell death.<sup>5</sup> The

mitochondrial K-ATP channels are activated by adenosine that stimulates a G-coupled receptor protein transmitting the signal to a protein kinase C.<sup>47</sup> The role of K-ATP channels in exercise-induced IPC has been validated through studies that blocked the K-ATP channels.<sup>25</sup> This molecular cascade may explain the protection provided by exercise-induced ischemia. The role of nitric oxide (NO) may also be significant in the protection provided by exercise-induced IPC. Zdrenghea et al. demonstrated that exercise-induced IPC can be up-regulated by NO.<sup>38,46</sup> Venous and arterial vasodilatation might increase coronary blood flow by several mechanisms like reduced filling pressures in the supplying arteries and recruitment of latent collaterals. The role of exercise-induced IPC could be an explanation of the improvement of flow dilatation in CAD undergoing an exercise program.<sup>48</sup>

**Limitations.** Five studies were excluded from the current meta-analysis because the original publication did not report the needed statistics in order to be included in our meta-analysis (Figure 1).<sup>38,43,46-48</sup> Nevertheless, sample sizes, and the general and specific results, were comparable to the studies included in the current analysis. Therefore, we do not feel that these exclusions would significantly impact our results, although we could not quantitatively and statistically verify this since data was only available on the percentage of improvement. The current analysis is also limited by the fact that only six studies reported results specific to the SWOP. Finally, the meta-analyses for the time to 1mm STD, for both FWOP and SWOP, and total exercise stress test time detected heterogeneity in the results. However, the vast majority of the studies that included these two outcome variables report a positive difference between the means of the first and

second test. Thus, it is possible that the magnitude of the mean difference is not as well estimated as the other three outcomes included in this meta-analysis, for which there was no heterogeneity. Whether heterogeneities were due to the different type of exercise (cycle ergometer and treadmill) and/or to differences in the exercise protocols used (Bruce, ergocycle protocol, Naughton and National Institutes of Health (NIH) protocol) may be explored by the authors by further analysis of their data. Exercise-induced IPC can be triggered by any mode and/or exercise protocol as long as patients achieve an intensity that will induce myocardial ischemia<sup>35</sup> (Table 1). Another factor that could explain the heterogeneity of this specific outcome is that the studies performed by Tomai et al. recorded their results at 1.5mm of the STD.<sup>26-28</sup> Although 1mm STD is commonly used to assess ischemia in all the other studies, the 1.5mm STD used by Tomai et al. remains a methodologically valid criterion to verify his hypothesis and could not be excluded to limit heterogeneity. The final explanation for heterogeneity is that not all the studies reported the exempt number of patient who had a coronary angiogram or Computed Tomography (CT) performed for documenting significant CAD. Furthermore, ischemia was not documented with perfusion studies or stress echocardiography in the included studies. Even if the majority of the included studies were not randomized controlled trials (RCTs), we were able to collect data from moderate to high quality NRCTs. From the actual state of science, it does not seem possible to process the assessment of exercise-induced IPC in an RCT fashion because there is no placebo or sham effect that could be used instead of exercise. Even if an RCT is considered as the highest proof of evidence, our data from NRCTs are still considered as progress in that field of science.

## **Conclusion**

This meta-analysis demonstrated that exercise-induced IPC in patients with CAD has positive outcomes on ECG features during sequential exercise stress tests. Patients increase time before 1mm STD, RPP (maximal and at 1mm STD) and total exercise time, while patients decreased maximal STD, when there is an interruption between sequential stress tests within the time allowed by the FWOP or the SWOP. Our analysis confirms that those parameters are statistically relevant in the assessment of exercise-IPC in sequential exercise stress testing. As there are no straight guidelines in the literature to assess exercise-induced IPC, the parameters used in this meta-analysis could be used to standardize the assessment of the phenomenon by physicians and researchers.

## **Conflict of interest**

None declared.

## **Funding**

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

1. Maybaum S, Ilan M, Mogilevsky J, et al. Improvement in ischemic parameters during repeated exercise testing: A possible model for myocardial preconditioning. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1087–1091.
2. Murry CE, Jennings RB and Reimer KA. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124–1136.
3. Waters DD, McCans JL and Crean PA. Serial exercise testing in patients with effort angina: Variable tolerance, fixed threshold. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1011–1015.
4. Lambiase PD, Edwards RJ, Cusack MR, et al. Exercise induced ischemia initiates the second window of protection in humans independent of collateral recruitment. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1174–1182.
5. Yellon DM, Alkhulaifi AM and Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993; 342: 276–277.
6. Uchida A, Moffa P, Hueb W, et al. [Electrocardiographic score: Application in exercise test for the assessment of ischemic preconditioning.]. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(4): 486–492.
7. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the Metafor package. *J Stat Softw* 2010; 36: 1–48.
8. R Core Team. A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2012. Available at: [http:// www.R-project.org](http://www.R-project.org).
9. Bogaty P, Kingma JG Jr, Robitaille NM, et al. Attenuation of myocardial ischemia with repeated exercise in subjects with chronic stable angina: Relation to myocardial contractility, intensity of exercise and the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1665–1671.
10. Bogaty P, Poirier P, Boyer L, et al. What induces the warm-up ischemia/angina phenomenon: Exercise or myocardial ischemia? *Circulation* 2003; 107: 1858–1863.
11. Edwards RJ, Redwood SR, Lambiase PD, et al. Antiarrhythmic and anti-ischaemic effects of angina in patients with and without coronary collaterals. *Heart* 2002; 88: 604–610.



12. Ferreira BM, Moffa PJ, Falcao A, et al. The effects of glibenclamide, a K(ATP) channel blocker, on the warmup phenomenon. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 356–362.
13. Hueb W, Uchida AH, Gersh BJ, et al. Effect of a hypoglycemic agent on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and stable angina pectoris. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 55–59.
14. Kelion AD, Webb TP, Gardner MA, et al. The warm-up effect protects against ischemic left ventricular dysfunction in patients with angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 705–710.
15. Kelion AD, Webb TP, Gardner MA, et al. Does a selective adenosine A(1) receptor agonist protect against exercise induced ischaemia in patients with coronary artery disease? *Heart* 2002; 87: 115–120.
16. Li JJ, Huang CX, Jiang H, et al. Ischemic preconditioning detected by treadmill exercise tests in patients with stable angina. *Angiology* 2003; 54: 45–50.
17. Longobardi G, Abete P, Ferrara N, et al. Warm-up'' phenomenon in adult and elderly patients with coronary artery disease: Further evidence of the loss of ''ischemic preconditioning'' in the aging heart. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M124–M129.
18. Lupi A, Lanza GA, Lucente M, et al. The ''warm-up'' phenomenon occurs in patients with chronic stable angina but not in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1998; 81: 123–127.
19. Michaelides AP, Andrikopoulos GK, Oikonomou EV, et al. Improved myocardial performance during repetitive exercise testing: The role of extracellular superoxide dismutase activity in a model of exercise-induced myocardial preconditioning. *Am Heart J* 2003; 146: 160–167.
20. Okazaki Y, Kodama K, Sato H, et al. Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1597–1604.
21. Paraskevaïdis IA, Iliodromitis EK, Mavrogeni S, et al. Repeated exercise stress testing identifies early and late preconditioning. *Int J Cardiol* 2005; 98: 221–226.

22. Rinaldi CA, Masani ND, Linka AZ, et al. Effect of repetitive episodes of exercise induced myocardial ischaemia on left ventricular function in patients with chronic stable angina: Evidence for cumulative stunning or ischaemic preconditioning? *Heart* 1999; 81: 404–411.
23. Stewart RA, Simmonds MB and Williams MJ. Time course of “warm-up” in stable angina. *Am J Cardiol* 1995; 76: 70–73.
24. Tomai F, Crea F, Danesi A, et al. Mechanisms of the warm-up phenomenon. *Eur Heart J* 1996; 17: 1022–1027.
25. Tomai F, Danesi A, Ghini AS, et al. Effects of K(ATP) channel blockade by glibenclamide on the warm-up phenomenon. *Eur Heart J* 1999; 20: 196–202.
26. Tomai F, Perino M, Ghini AS, et al. Exercise-induced myocardial ischemia triggers the early phase of preconditioning but not the late phase. *Am J Cardiol* 1999; 83: 586A587–588–A588.
27. Tuomainen P, Vanninen E, Halonen P, et al. Characterization of the warm-up phenomenon in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144: 870–876.
28. Ylitalo K, Jama L, Raatikainen P, et al. Adaptation to myocardial ischemia during repeated dynamic exercise in relation to findings at cardiac catheterization. *Am Heart J* 1996; 131: 689–697.
29. Iliodromitis EK, Koutelou M, Paraskevaidis IA, et al. Treadmill exercise test with dual isotope scintigraphy documents the second window of preconditioning in humans. *Atherosclerosis* 2008; 198: 122–128.
30. Michaelides AP, Furlas CA, Andrikopoulos GK, et al. Correlation of modification of heart rate recovery with adaptation to myocardial ischemia in a model of sequential exercise testings. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008; 13: 364–370.
31. Bogaty P, Kingma JG, Guimond J, et al. Myocardial perfusion imaging findings and the role of adenosine in the warm-up angina phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 463–469.
32. Edwards RJ, Redwood SR, Lambiase PD, et al. The effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a K<sub>p</sub>(ATP) channel opener on warm up angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 598–606.

33. Kay P, Kittelson J and Stewart RA. Relation between duration and intensity of first exercise and “warm up” in ischaemic heart disease. *Heart* 2000; 83: 17–21.
34. Marinaccio L, Lanza GA, Niccoli G, et al. Effect of low doses of alcohol on the warm-up phenomenon in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2008; 102: 146–149.
35. Napoli C, Liguori A, Cacciatore F, et al. Warm-up” phenomenon detected by electrocardiographic ambulatory monitoring in adult and older patients. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 1114–1117.
36. Tzivoni D and Maybaum S. Attenuation of severity of myocardial ischemia during repeated daily ischemic episodes. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 119–124.
37. Zdrengeha D, Ilea M, Predescu D, et al. Ischemic preconditioning during successive exercise testing. *Rom J Intern Med* 1998; 36: 161–165.
38. Zdrengeha D, Bodizs G, Ober MC, et al. Ischemic preconditioning by repeated exercise tests involves nitric oxide up-regulation. *Rom J Intern Med* 2003; 41: 137–144.
39. Jaffe MD and Quinn NK. Warm-up phenomenon in angina pectoris. *Lancet* 1980; 2: 934–936.
40. Gobel FL, Norstrom LA, Nelson RR, et al. The rate pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation* 1978; 57: 549–556.
41. Robinson BF. Relation of heart rate and systolic blood pressure to the onset of pain in angina pectoris. *Circulation* 1967; 35: 1073–1083.
42. Starling MR, Moody M, Crawford MH, et al. Repeat treadmill exercise testing: Journal of Statistical Software variability of results in patients with angina pectoris. *Am Heart J* 1984; 107: 298–303.
43. Bilinska M, Potocka J, Korzeniowska-Kubacka I, et al. ‘Warm-up’ phenomenon in diabetic patients with stable angina treated with diet or sulfonylureas. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 455–462.
44. Bilinska M, Rudnicki S and Beresewicz A. Delayed attenuation of myocardial ischemia with repeated exercise in subjects with stable angina: a possible model for the second window of protection? *Basic Res Cardiol* 2000; 95: 418–423.

45. Zdrenghea D, Bodizs G, Ober MC and Ilea M. Plasma nitric oxide metabolite levels increase during successive exercise stress testing -A link to delayed ischemic preconditioning? *Exp Clin Cardiol* 2003; 8: 26–28.
46. Rahmi RM, Uchida AH, Rezende PC, et al. Effect of hypoglycemic agents on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and symptomatic coronary artery disease. *Diabetes Care* 2012; 36(6): 1654–1659.
47. Sadigh B, Quintana M, Sylven C, et al. The ischemic preconditioning effect of adenosine in patients with ischemic heart disease. *Cardiovasc Ultrasound* 2009; 7: 52–59.
48. Luk TH, Dai YL, Siu CW, et al. Effect of exercise training on vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease: A randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19: 830–839.

**Table 1.** Studies included in the analyses. The first column is the first author's name and date of publication. The second column reports the number of patients included in each study. The third column describes patients in the study. Column four represents mode of exercise and protocol used. The fifth column shows the time between the stress tests. The sixth column represents all the parameters used to identify ischemic preconditioning (IPC). Abbreviations: RPP, rate-pressure product; STD, ST segment depression; MET, metabolic equivalent task; yrs: years old. \*= Studies included in the exercise time outcome analysis for FWOP; # = Studies include in the time to 1 mm STD outcome analysis for FWOP; += Studies included in the peak RPP outcome analysis for FWOP; €= Studies included in the peak STD outcome for FWOP; ¥= Studies included in the RPP at 1 mm STD outcome for FWOP; α= Studies include in the time to 1 mm STD outcome analysis for SWOP; β= Studies included in the peak STD outcome for SWOP; §= Studies included in the RPP at 1 mm STD outcome for SWOP.

<i>First author and date</i>	<b>N</b>	<b>Patients description</b>	<b>Methods</b>	<b>Number of tests and time between them</b>	<b>Outcome Measures</b>
<i>Bogaty et al. 1998*</i> ,#,+,€	24	Stable angina (class 1 and 2 Canadian cardiovascular society)	Treadmill, Naughton protocol.	2 tests with 15 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, MET, time to angina, Max STD, Peak RPP, total ischemic time, recovery time.
<i>Bogaty et al. 2001*</i> ,+,€	24	Stable angina and CAD patients.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 10 minutes rest in between.	Total exercise time, MET, time to angina, Max STD, Peak RPP, total ischemic time, recovery time.
<i>Bogaty et al. 2003*</i> ,#,+,€	12	CAD patients	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 10 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, MET, time to angina, Max STD, Peak RPP, recovery time.
<i>Edwards et al. 2002*</i> ,#,¥	33	Stable angina 61 yrs range: 46-77 yrs. 29 men/ 4 women	Treadmill, Bruce protocol.	3 tests with 15 and 105 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD.

<b>Edwards et al. 2005*</b> ,+,€,¥	20	Age: 61 ± 3 yrs. 18 men and 2 women.	Treadmill, Bruce protocol.	3 tests with 15 and 90 min. rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1 mm STD, time to angina, Max STD, Peak RPP, total ischemic time, recovery time.
<b>Ferreira et al. 2005*</b> ,#,,€,¥	20	Stable angina without diabetes. Age: 59.8 ± 11.6 yrs. 17 men and 3 women.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 30 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, Peak RPP.
<b>Hueb et al. 2007*</b> ,#	42	Stable angina diabetes included. Age: 61 ± 9.3 yrs. 47 men and 5 women.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 10 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, Peak RPP.
<b>Iodromitis et al. 2008 α,β</b>	19	CAD patients without diabetes. Age: 67 ± 7 yrs. 19 men, no woman.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 30 hours rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, Max STD, Peak RPP.
<b>Jaffe et al. 1980 +</b>	34	Stable angina 25 men, 9 women	Cycle ergometer Step test	2 tests with 20 minutes rest in between.	Peak RPP.
<b>Kay et al. 2000*</b> ,+,€	18	Stable angina. Age: 58 ± 6.1. 14 men and 4 women	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 10 minutes rest in between.	Total exercise time, Max STD, Peak RPP.
<b>Kelion et al. 2001 #,¥</b>	32	Stable angina. Age: 64 ± 7 yrs. 28 men and 4 women.	Cycle ergometer	2 tests with 30 minutes rest in between.	Time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, Peak RPP.
<b>Kelion et al. 2002 #,¥</b>	25	Stable angina without diabetes. Age: 63 ± 7 yrs. 22 men and 3 women.	Supine ergometer	2 tests with 30 minutes rest in between.	Time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, Peak RPP.
<b>Lambiase et al. 2003 #,+,¥, α,§</b>	30	Patients with stable angina. Group 1: 58 ± 9 yrs, 14 men/ 1 woman. Group 2: 58 ± 12 yrs 12 men/ 3 women. No diabetes in both groups.	Treadmill, Bruce protocol.	Group 1: 3-tests with 15 and 90 minutes rest in between. Group 2: 5 test with 15, 90 minutes and 24 hours followed by 15 min minutes in between.	Total exercise time, RPP at 1mm STD, Peak RPP.

<i>Li et al. 2003</i> #, €	29	Stable angina for both groups. Group 1: 14 men/ 1 woman. Age: mean 59 yrs. Range: 43 to 71 yrs. Group 2: 13 men/ 1 woman. Age: mean 57 yrs. Range: 40 to 73 yrs.	Treadmill, Bruce protocol.	Group 1: 2-tests with 10 minutes rest in between. Group 2: 2 test with 60 minutes in between.	Time to 1mm STD, Max STD.
<i>Longobardi et al. 2000</i> #, €, ¥	36	Chronic stable angina Group 1: 15 men and 3 women. Mean age: 55 yrs. Group 2: 12 men and 3 women. Mean age: 73 yrs.	Treadmill, Bruce protocol.	3 tests with 10 and 30 minutes rest in between.	Time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, Peak RPP and recovery time.
<i>Lupi et al. 1998</i> *, #, +, ¥	14	Stable angina vs syndrome X patients. Age : 59 ±16 yrs. 11 men and 3 women.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 10 minutes rest in between.	Time to 1mm STD and RPP at 1 mm STD.
<i>Marinaccio et al. 2008</i> €, ¥	45	Stable angina 64 ± 9 yrs 9 had diabetes.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 10 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, Peak RPP.
<i>Maybaum et al. 1996</i> *, #, +, €, ¥	26	CAD patients. 26 men/ 2 women.	Treadmill, NIH augmented modified protocol.	3 tests with 30 and 60 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, time to angina, max STD, total ischemic time, Peak RPP and recovery time.
<i>Michaelides et al. 2003</i> , #, +, €, ¥	50	Stable angina Mean age: 58 yrs range: 48-72 yrs. 42 men/ 8 women.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 24 hour in between.	Time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, Peak RPP.
<i>Michalides et al. 2008</i> α, β, §	128	CAD patients. Age: 69 ± 9 yrs.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 24 hours rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, Peak RPP.
<i>Okazaki et al. 1993</i> *, #, €	13	CAD patients with stable angina. 9 men, 4 women.	Supine ergometer	2 tests with 15 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD,

		Mean age of 54 yrs ranging from 44 to 64 yrs.			Max STD.
<i>Paraskevaïdis et al. 2005</i> #,¥, a,§	25	CAD patients , stable angina (class 2-3 in Canadian cardiovascular society) Mean age: 60 yrs	Treadmill, Bruce protocol.	4 tests with 30, 240 minutes and 24 hours rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, MET, recovery time.
<i>Rinaldi et al. 1999</i> *,#,+	42	CAD patients with stable angina. Only men. Mean age: 58 yrs.	Treadmill, Bruce protocol.	Group 1: 2 tests with 30 and 90 minutes rest in between. Group 2: 2 tests with 60 minutes in between. Group 3: 2 test with 120 minutes in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, Peak RPP, Max STD and MET.
<i>Stewart et al. 1995</i> #,€,¥	18	Stable angina. All men. Mean age: 62 yrs ranging from 51 to 74 yrs.	Treadmill, Bruce protocol.	Group 1: 2 tests with 10 minutes rest in between. Group 2: 2 test with 30 minutes in between.	Time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, peak RPP and angina score.
<i>Tomai et al. 1996</i> *,#,+,¥	15	Stable angina. 13 men; 2 women. Mean age 62 yrs ranging from 47 to 73.	Treadmill, Bruce protocol.	3 tests with 10 and 120 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD and peak RPP and recovery time.
<i>Tomai et al. 1999</i> *,#,+,¥, a	15	Stable angina.	Treadmill, Bruce protocol.	3 tests with 10 minutes and 24 hours rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD and peak RPP and recovery time.
<i>Tomai et al. 1999</i> #,+,¥	26	Stable angina. 24 men and 2 women. Mean age: 60 yrs ranging from 36 to 71 yrs.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 15 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD and recovery time.
<i>Tuomainen et al. 2002</i> #,+,€,¥	52	Type 2-3 New York Hearth association stable angina. 48 men and 4 women. Mean age: 59 yrs.	Cycle ergometer	Group 1: 2 tests with 15 and 90 minutes rest in between. Group 2: 2 tests with 30 minutes in between.	Time to 1mm STD, RPP at 1 mmSTD, Peak RPP, Max STD and MET.



<i>Ylitalo et al. 1996</i> , ¥	21	Type 2-3 New York Heart association stable angina. 17 men; 4 women. Mean age: 57 yrs.	Cycle ergometer	Group 3: 2 test with 60 minutes in between. Group 4: 2 test with 120 minutes in between. 2 tests with 10 minutes rest in between.	Time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, MET, recovery time.
<i>Zdrengeha et al. 1998</i> +, €	26	Myocardial infarction or stable angina. 19 men and 7 women. Age ranging from 42 to 72 yrs.	Cycle ergometer	2 tests with 60 minutes rest in between.	Max STD and Peak RPP.
<i>Zdrengeha et al. 1999</i> β	19	Myocardial infarction or stable angina.	Cycle ergometer	2 tests with 24 hours rest in between.	Max STD and Peak RPP.
<i>Zdrengeha et al. 2003</i> β	22	CAD patients. 18 men and 4 women. Age ranging from 41 to 74 yrs with mean of 56 yrs.	Cycle ergometer	2 tests with hours rest in between.	Max STD and Peak RPP.
<i>Napoli et al. 1999</i> , €	77	CAD patients, stable angina. 38 patients with mean age of 51 yrs and 39 patients of mean age of 76 yrs.	15 minutes walking with Holter.	2 tests with 5 minutes rest in between.	Max STD.
<i>Tzivoni et al. 1997</i> , €	21	CAD patients. 20 men and 1 woman.	15 minutes walking with Holter.	3 tests with 5 and 5 minutes rest in between.	Max STD.

**Table 2.** Most studies are cross-over design of high quality. The exception is Michaelides et al. 2008 which is a cohort study and Kelion et al. 2002 which is a double-blind randomised controlled trial.

Studies	Was there a comparison?	Were participants allocated to different group?	Is parts of the study were prospective?	Was a variable comparably between groups assessed?	Quality of non-randomised trials
<i>Bogaty et al. 1998</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Bogaty et al. 2001</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Bogaty et al. 2003</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Edwards et al. 2002</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Edwards et al. 2005</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Ferreira et al. 2005</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Hueb et al. 2007</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Iodromitis et al. 2008</i>	Yes	No	Yes	Yes	Medium
<i>Jaffe et al. 1980</i>	Yes	No	Yes	Yes	Medium
<i>Kay et al. 2000</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Kelion et al. 2001</i>	Yes	No	Yes	Yes	Medium
<i>Kelion et al. 2002</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Lambiase et al. 2003</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Li et al. 2003</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Longobardi et al. 2000</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Lupi et al. 1998</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Marinaccio et al. 2008</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Maybaum et al. 1996</i>	Yes	No	Yes	Yes	Medium
<i>Michaelides et al. 2003</i>	Yes	No	Yes	Yes	Medium
<i>Michaelides et al. 2008</i>	Yes	No	Yes	Yes	Medium
<i>Okazaki et al. 1993</i>	Yes	No	Yes	Yes	Medium
<i>Paraskevaidis et al. 2005</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Rinaldi et al. 1999</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Stewart et al. 1995</i>	Yes	No	Yes	Yes	Medium
<i>Tomai et al. 1996</i>	Yes	No	Yes	Yes	Medium
<i>Tomai et al. 1999</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Tomai et al. 1999</i>	Yes	No	Yes	Yes	Medium
<i>Tuomainen et al. 2002</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Ylitlo et al. 1996</i>	Yes	No	Yes	Yes	Medium
<i>Zdrengeha et al. 1998</i>	Yes	No	Yes	Yes	Medium
<i>Zdrengeha et al. 1999</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>Zdrengeha et al. 2003</i>	Yes	No	Yes	Yes	Medium
<i>Napoli et al. 1999,</i>	Yes	No	Yes	Yes	Medium

## Legends

**Figure 1.** Flow chart of study selection and exclusion criteria. Abbreviation: IPC, ischemic preconditioning.

**Figure 2A.** Forest graph for the differences between test one and two for the FWOP for the time to 1 mm STD parameter expressed in seconds. \* Tomai recorded his result at 1.5 mm STD. The pointed line represents 0 as no effect<sup>26,27</sup>.

**Figure 2B.** Forest graph for the differences between test one and two for the FWOP for the maximal STD expressed in millimetres. Napoli and Tzivoni used a Holter. The pointed line represents 0 as no effect<sup>37,38</sup>.

**Figure 3A.** Forest graph for the differences between test one and two for the FWOP for the RPP at 1 mm STD parameter expressed mmHg x 10<sup>3</sup>. \* Tomai recorded his result at 1,5 mm STD. The pointed line represents 0 as no effect<sup>27,28</sup>.

**Figure 3B.** Forest graph for the differences between test one and two for the FWOP for the total exercise time parameter expressed in seconds. The pointed line represents 0 as no effect.

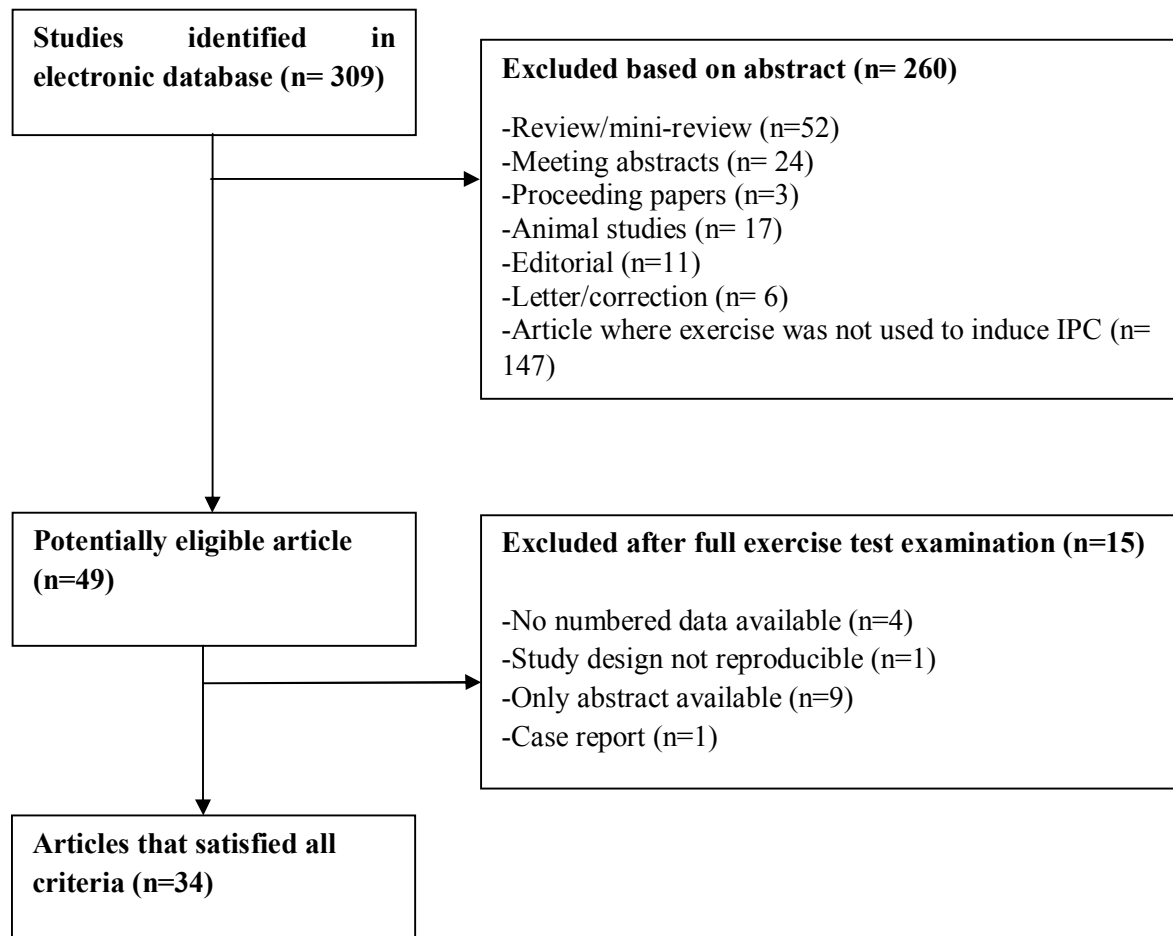
**Figure 1.**

Figure 2A.

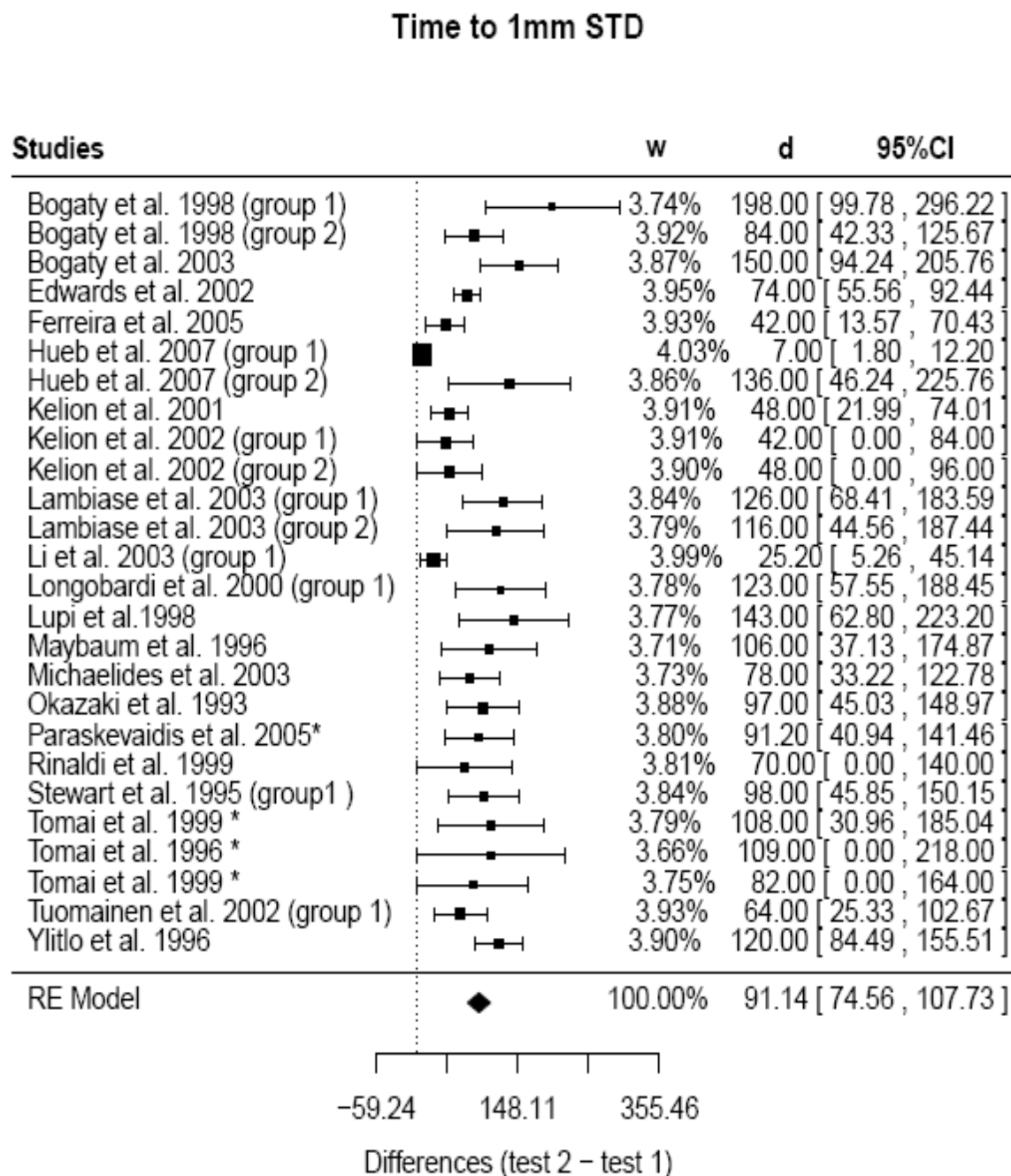


Figure 2B.

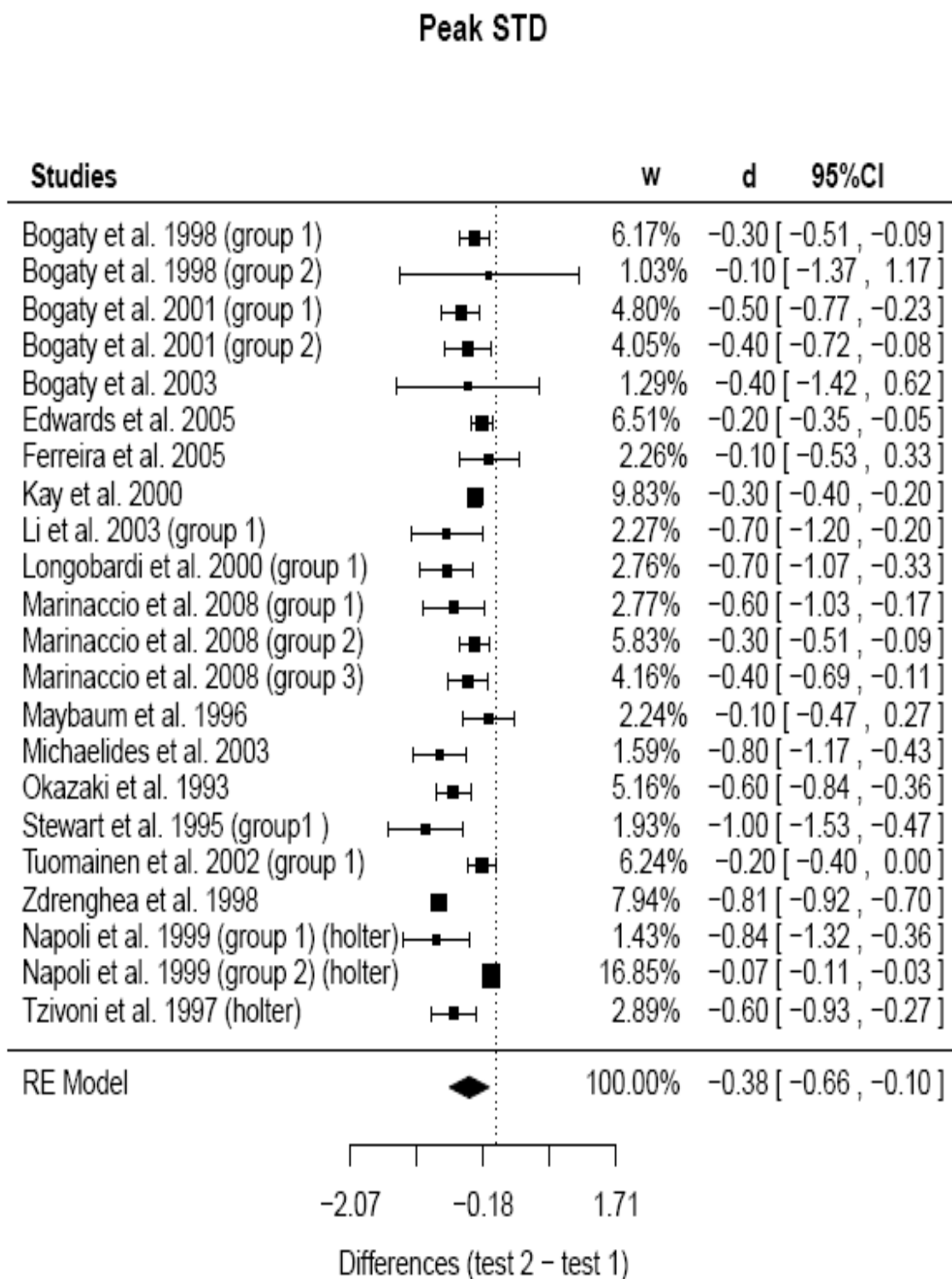


Figure 3A.

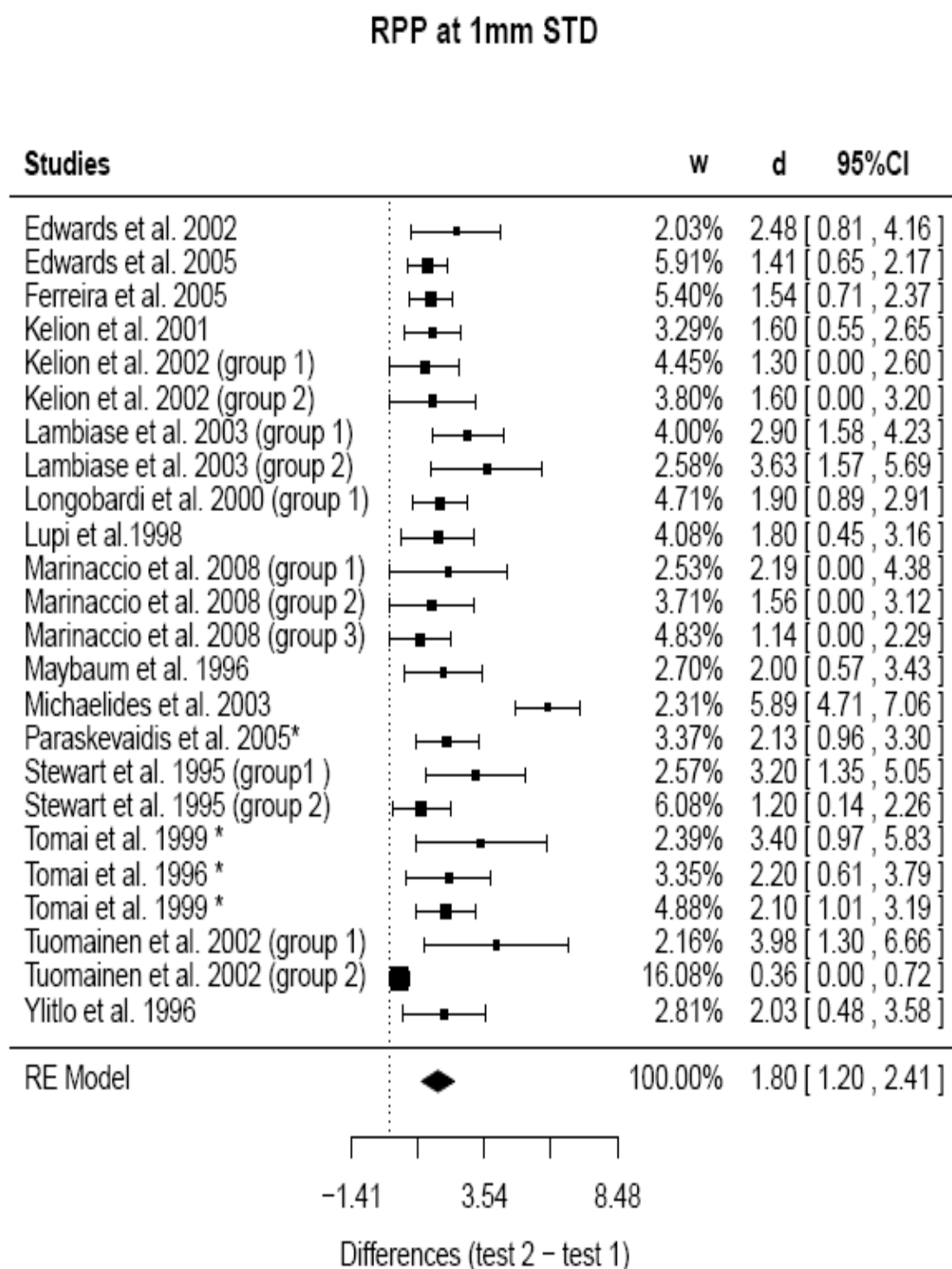
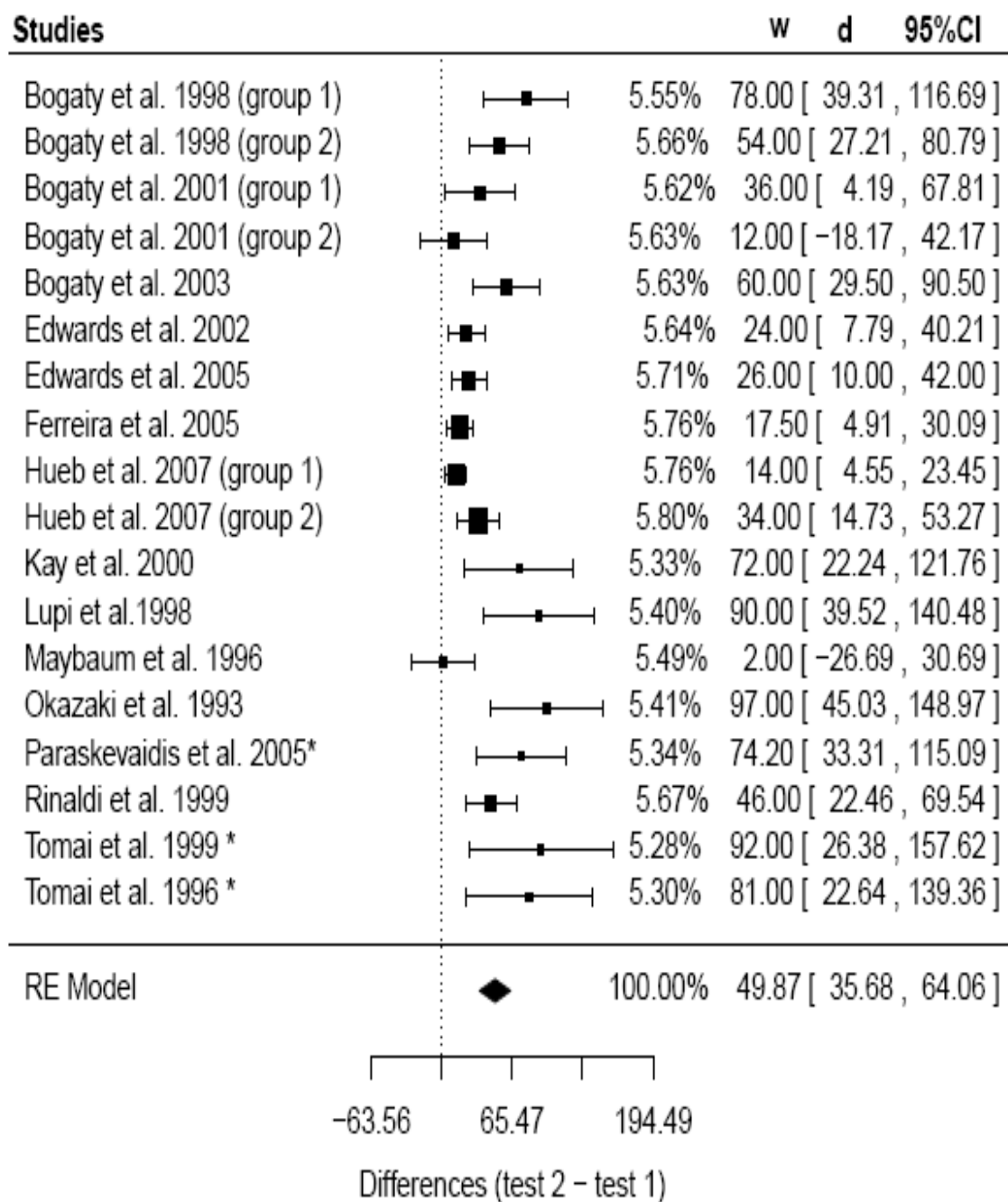


Figure 3B.

## Exercise Time





**CHAPITRE 5: Publication 4****Titre:**

Exercise-induced ischemic preconditioning and the potential application to cardiac rehabilitation: a systematic review.

**Auteurs :**

François Lalonde, Denis Arvisais, Paul Poirier et Daniel Curnier

**Référence de publication :**

Journal of Cardiopulmonary Prevention and Rehabilitation (JCRP)

J Cardiopulm Rehabil Prev 2015 Mar-Apr; 35(2):93-102. doi:  
10.1097/HCR.0000000000000099.

**Facteur d'impact :** 1,679

**Publication autorisée par JCRP**

## Exercise-Induced Ischemic Preconditioning and the Potential Application to Cardiac Rehabilitation: a systematic review

François Lalonde<sup>1,2</sup>, Paul Poirier<sup>3</sup>, Denis Arvisais<sup>1</sup> and Daniel Curnier<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de physiopathologie de l'exercice, Département de kinésiologie, Université de Montréal, Canada

<sup>2</sup>Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Montréal, Canada

<sup>3</sup>Faculté de Pharmacie, Université Laval, Canada; Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, Canada

**Key words:** coronary heart disease, exercise testing, ischemic preconditioning, ST depression, systematic review.

## Abstract

**Objective:** Exercise-induced ischemic preconditioning (IPC) can be assessed by the results of the second of sequential exercise tests. Exercise-induced IPC is quantified by using the time to 1-mm ST-segment depression, the rate-pressure product at 1-mm ST-segment depression, the maximal ST-segment depression, and the rate-pressure product at the peak of exercise. Few studies reported whether exercise-induced IPC could be used in cardiovascular rehabilitation.

**Methods:** A systematic review of the literature limited to human studies was performed using electronic databases, and the main key words were ischemic preconditioning, warm-up phenomenon, and exercise. After careful review, 38 articles were included in the systematic review.

**Conclusion:** This review summarizes the molecular pathways of IPC and describes the first window of protection induced by sequential exercise tests, as well as the effect of medication on exercise-induced IPC. A section on the exercise protocol, mode of exercise, and intensity provides understanding as to what is needed for clinicians to induce IPC with sequential stress tests. The final section of the review is a discussion of the potential use of exercise-induced IPC in a cardiovascular rehabilitation setting. Even if exercise-induced IPC is a well-documented phenomenon, additional studies are needed in order to more fully understand its use in rehabilitation.

## Introduction

Sequential exercise testing provides cardioprotection by inducing ischemic preconditioning (IPC).<sup>1</sup> Exercise-induced IPC originates from the *warm-up phenomenon* and the concept of *walk-through angina* that occurs after acute exercise in patients with coronary heart disease.<sup>2,3</sup> The warm-up phenomenon occurs when angina is induced by exercise, which is subsequently attenuated by an interruption (or rest period) of the exercise, before the patient resumes the same exercise at a similar or even greater intensity.<sup>4-6</sup> The term “exercise-induced ischemic preconditioning” is used because the warm-up phenomenon and IPC are traced to the same molecular pathway.<sup>7-9</sup> A recent meta-analysis by Lalonde et al<sup>10</sup> described IPC using sequential exercise tests and demonstrated that this produced the following significant changes during the second test: (1) an increase in time before the onset of 1 mm of ST-segment depression (STD); (2) a decrease in the maximal STD; (3) an increase in total exercise time; and (4) an increase in the rate-pressure product (RPP) at 1-mm STD ( Figure 1 ).

The goal of this systematic review is to discuss the potential application of exercise-induced IPC in a cardiovascular rehabilitation setting. We briefly review the molecular pathway of IPC, describe the first and second windows of protection, and review the clinical application of exercise-induced IPC in rehabilitation.

## Methods

**Literature Search.** The systematic review searched PubMed (1949 to April 2013), Embase (1980 to April 2013), CINAHL Plus with Full Text (1937 to April 2013), and Web of Science (1979 to April 2013). Descriptors and keywords used to identify potentially relevant articles limited to humans of any age included ischemic preconditioning, warm-up phenomenon, exercise, ischemic, myocardial, and preconditioning. Reference lists of selected studies were searched to identify additional articles. The last search was completed on April 23, 2013. Two of the researchers independently reviewed the articles for eligibility and validity.

**Inclusion Criteria.** Articles were included if they fulfilled the following selection criteria: (1) exercise-induced IPC as evidenced by numeric data measuring signals of ischemia, such as time to 1-mm STD on the electrocardiogram, RPP, and the overall magnitude of STD; (2) the study involved humans; (3) patients had angiographically documented coronary artery disease (CAD), a history of myocardial infarction, or signs of ischemia induced by a maximal or submaximal exercise stress test; (4) the study involved related research (including animal studies) that explains the mechanisms of IPC; (5) the study was published in a peer-reviewed journal; and (6) the full text was available in either English or French.

**Exclusion Criteria.** Studies that did not meet the inclusion criteria, such as case studies, reviews, theses, meeting abstracts, letters, editor's notes, proceeding papers, and corrections, were not included in the review.

*Selection of Studies.* The electronic database search generated 309 potential articles. After careful review, 76 articles were determined to be eligible for inclusion in the systematic review. Out of those 76 studies, 38 studies described exercise-induced IPC specifically, whereas the others served to further elucidate the subject. Results of the electronic database literature search are presented in Figure 2, and the studies of exercise-induced IPC (n = 38) that are included in the systematic review are presented in Table 1. The authors provided their recommendations on the basis of higher weight of evidence and study quality.<sup>10</sup>

## Discussion

**Molecular Pathway of IPC.** IPC occurs in 2 phases: the first window of protection (FWOP or classical preconditioning) and the second window of protection (SWOP). These 2 phases are triggered by different molecular pathways. The FWOP begins when a stimulus induces ischemia, thereby initiating the release of adenosine.<sup>11</sup> Adenosine stimulates a G-coupled receptor protein that transmits a signal to a protein kinase C, leading to activation of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels (K-ATP). An increase in the intracellular ADP/ATP ratio (because of ischemia) activates K-ATP channels of the heart to maintain the resting membrane potential of the cells and prevent cell death.

The SWOP phase is more complex because it is a polygenic phenomenon that requires the activation of multiple stress-responsive genes.<sup>12</sup> The initial transient ischemia generates molecules such as nitric oxide, adenosine, and reactive oxygen species leading to *de novo* (the synthesis of complex molecules from simple molecules) cardioprotective proteins, such as nitric oxide synthase, cyclo-oxygenase-2, and superoxide dismutase.<sup>13</sup> The exact molecular pathway of the SWOP is not fully understood. Exercise-induced IPC can trigger both the FWOP and the SWOP by an improved exercise/ischemic tolerance in patients.<sup>10</sup>

The effect of the FWOP is known to last about 60 minutes, and this is why the second stress test must be performed within this period. As an example, Maybaum et al<sup>8</sup> used a sequence of 3 stress tests separated by 30 minutes each, and Stewart et al<sup>14</sup> suggested that the effect of the warm-up phenomenon disappears within 30 minutes. In contrast, Tomai et al<sup>15</sup> recorded that the effect of the warm-up phenomenon completely

disappears in 2 hours and the effects were positive if the time between exercise stress tests was 10 minutes. Lalonde et al<sup>10</sup> also reported in their meta-analysis that the mean time between stress tests is  $26 \pm 24$  minutes between stress tests for the SWOP. In brief, the FWOP can be assessed when sequential stress testing is separated by 10 to 60 minutes and  $24 \pm 2$  hours for the SWOP.<sup>10</sup> Beyond those timelines, the effects of preconditioning fade to baseline result

**Medications and Exercise-Induced IPC.** In the review, patients who underwent the exercise-induced IPC protocol were asked to stop antianginal medication such as nitrates and calcium-channel blockers 4 days before the exercise test and  $\beta$ -blockers for either 5 days,<sup>16–22</sup> 48 hours,<sup>8, 14, 23–27</sup> or 24 hours before exercise testing.<sup>28, 29</sup> Opening of the mitochondrial K-ATP channel leads to depolarization of the inner mitochondrial membrane, which reduces calcium load and increases ATP.<sup>30</sup> Medications affecting the K-ATP channel could have a negative outcome with regard to triggering IPC.<sup>31</sup>

Patients with diabetes using sulfonylureas might not be able to precondition for this reason. Bilinska et al<sup>31</sup> investigated the effect of diet, glibenclamide, and gliclazide on exercise-induced IPC. They found that the warm-up phenomenon is preserved in patients with CAD and those with type 2 diabetes treated with diet, partially preserved in those treated with gliclazide, and abolished by the presence of glibenclamide. In contrast, some studies reported that patients with type 2 diabetes showed signs of exercise-induced IPC although they were treated with low doses of glibenclamide.<sup>24, 32</sup> Other studies that included patients with type 2 diabetes show positive outcomes based on electrocardiogram parameters such as Hueb et al<sup>33</sup> and Rahmi et al<sup>34</sup> who demonstrated that repaglinide eliminates IPC in patients with CAD and type 2 diabetes. Repaglinide is



a short-duration medication used to block ATP-sensitive K-ATP channels that promote insulin secretion and lower blood glucose. By blocking K-ATP channels, repaglinide stops the early phase of IPC.<sup>35</sup> Vilgagliptin might be an alternative treatment in this population because it does not prevent exercise-induced IPC.<sup>34</sup> Effect of this type of medication on exercise-induced IPC seems to be dose-dependent. Although diabetes by itself does not prevent IPC from occurring, the absence of this phenomenon in a patient with diabetes is potentially explained by the presence of sulfonylureas. Studies in this area are limited by trial design issues, sample size, and lack of comparative data across different oral hypoglycemic agents.

***Effect of Caffeine.*** Acute, local, and systemic hemodynamic effects of caffeine consumption inhibit the effects of adenosine. Ischemic preconditioning is mediated by adenosine receptor stimulation, and it is suggested that coffee derived caffeine, energy drinks, chocolate, tea, and soft drinks counteract the manifestation of IPC.<sup>36, 37</sup> The results of an *in vitro* double-blind randomized study demonstrated that 2 to 4 cups of coffee blunt the protection provided by IPC.<sup>38</sup> Riksen et al<sup>39</sup> report that caffeine has an acute detrimental effect when coronary events are initially triggered, reduces IPC effects, and increases infarct size in patients with CAD. Another side effect of acute caffeine consumption is an increase in blood pressure.<sup>40</sup> Systolic blood pressure is used when calculating the RPP, a clinical sign of exercise-induced IPC, and, therefore, to ensure accurate blood pressure measurements, caffeine should not be used before an evaluation of exercise-induced IPC.

***Effect of Age.*** Age is a possible factor that may influence exercise-induced IPC. It has been shown that the effect of exercise-induced IPC is reduced in patients older than 70 years as compared with younger patients with a mean age of 51 and 55 years.<sup>18,22</sup> Other studies that have included elderly patients ( $\geq 70$  years) in their intervention group showed significant results regarding exercise-induced IPC.<sup>14,19,21,23,28,41-44</sup> Age may be a source of heterogeneity in these types of studies, and further investigations are needed to determine whether age is really a factor that may affect exercise-induced IPC. We cannot conclude for now that age is a limiting factor to exercise-induced IPC.

***Mode of Exercise and Exercise Protocol.*** The treadmill is used most often in the exercise testing protocols across the literature, followed by the cycle ergometer. Maximum oxygen uptake and maximal heart rate are greater on the treadmill when compared with the cycle ergometer, but the RPP and STD are similar in patients with CAD.<sup>45</sup> Accordingly, both modes of exercise could be used to trigger exercise-induced IPC because maximal STD and RPP are used to quantify the phenomenon.

The most common exercise test protocol used to induce IPC is the Bruce protocol. Other studies included different treadmill protocols such as the Naughton<sup>24</sup> and the National Institute of Health modified augmented protocol<sup>8</sup> or a personalized protocol.<sup>46</sup> Exercise intensity is the key to trigger IPC and, therefore, it is likely that any exercise modality or protocol reaching maximal intensity would induce IPC.<sup>46</sup> Clinicians need to also consider the patient's ability to walk on the treadmill. The exercise potential of patients with certain musculoskeletal or neurological issues may be limited by using a treadmill. These patients might only achieve their full exercise capacity potential on the cycle ergometer.

The cycle ergometer is the second most often used modality in studies of exercise testing and IPC. The protocols for the cycle ergometer are progressive in that the number of watts (resistance level) is increased at different stages. Usually, patients start pedaling at 25 W with a 25-W increase every 3 minutes,<sup>6, 29, 44, 47-49</sup> 20 W with an increase of 20 W each minute<sup>21</sup> or at 40 W increased by 10 W each minute.<sup>50</sup>

Other exercise modalities include a step test such as that used by Jaffe and Quinn,<sup>6</sup> and a free walk test with a Holter (ambulatory electrocardiogram recording) was used in 2 other studies.<sup>22, 51</sup> There were no studies at the time of this review that compared 2 different modes of exercise to induce IPC using a randomized protocol. However, Jaffe and Quinn<sup>6</sup> assessed exercise-induced IPC in 2 groups of patients, one group that rode a cycle ergometer and another who performed a 2-step test. Both modes of exercise induced IPC using electrocardiogram signs. Thus, it seems that IPC is not dependent on the exercise protocol or modality used to induce ischemia. Clinicians should consider the mode or exercise protocol that best suits their patients to induce IPC.

***Application to the Practice of Cardiac Rehabilitation.*** Heart protection induced by a second stress test could possibly be used as an advantage in cardiac rehabilitation. Nevertheless, few studies have assessed whether either the occurrence of IPC in rehabilitation programs or exercise-induced IPC could benefit a patient enrolled in these programs. Zdrengeha et al<sup>52</sup> were the first to assess whether IPC occurs in patients with CAD undergoing cardiac rehabilitation. They compared 2 groups, the first group trained 4 to 5 times per week for 56 to 60 minutes at 70% to 80% of maximal heart rate and the second group did not attend a structured cardiac rehabilitation program. The structured

group increased their exercise power output ( $80.26 \pm 7.2$  W vs  $93.42 \pm 8.3$  W;  $P < .05$ ) and decreased their maximal STD ( $1.52 \pm 0.23$  mm vs  $0.736 \pm 0.12$  mm;  $P < .05$ ), demonstrating support for exercise-induced IPC. Zdrenghea et al<sup>52</sup> were also the first to conclude that exercise-induced IPC occurs during cardiac rehabilitation.

Korzeniowska-Kubacka et al<sup>53</sup> conducted a study to assess the influence of warm-up ischemia before exercise training conducted either at or below the ischemic threshold in patients with stable angina. Participants were divided into 2 groups, one of which used exercise-induced IPC before training and one that did not. The exercise-IPC group improved their time to 1-mm STD, total workload, exercise duration, and walking distance. The only variable that did not improve was maximal STD. The beneficial effect of training on exercise-induced IPC was maintained for up to 10 days and increased physical capacity for up to 1 month. The group that did not have IPC did not improve their time to 1-mm STD, but they improved their physical capacity with training under the ischemic threshold. As Figure 1 suggests, one of the benefits of exercise-induced IPC is a delayed time to 1-mm STD after an exercise test. The results of Korzeniowska-Kubacka et al<sup>53</sup> suggest that this major benefit can be obtained with exercise training that induces IPC. The time to 1-mm STD may be the link in IPC between the exercise test and the response to exercise training.

Daily walking around the home is often recommended to patients in a cardiac rehabilitation setting. Ischemic preconditioning could possibly be triggered during activities of daily life or simply by walking at a greater intensity. As an example, Tzivoni and Maybaum<sup>51</sup> and Napoli et al<sup>22</sup> assessed patients for exercise-induced IPC, using Holter monitoring during activities of daily life, and observed an attenuation of

myocardial ischemia with an attenuation of maximal STD. As is known, daily activity is important in rehabilitation and it may be interesting to identify which daily activities could trigger IPC for patients. The few studies presented are not sufficient to develop conclusions, but it may be interesting in further studies to use a Holter to identify IPC signs such as time to 1-mm STD or maximal STD depression induced by daily activities.

Properly used, IPC could delay the onset of angina and allow patients who have classic angina during submaximal exertion to exercise to a higher intensity and attain the level of exercise recommended to maximize possible health benefits.<sup>54</sup> Exercise training beyond the ischemic threshold could also be used to generate exercise-induced IPC and benefit the health of a patient.<sup>53</sup> Training under the ischemic threshold is not enough to induce IPC because there is no ischemic stress placed on the myocardium and stress is required to induce IPC. Because IPC is triggered near maximal effort during exercise testing, it is reasonable to assume that it would also be triggered in high-intensity exercise training near or above the ischemic threshold. However, this type of training requires supervision by qualified clinicians. If IPC is recorded with training above the ischemic threshold, the patient should benefit of the IPC intervention within the following hours. In other words, the patient could safely train at a higher intensity after IPC. Before using the IPC concepts in rehabilitation, it must be known whether the patient is able to perform exercise above the ischemic threshold and to assess whether there is health benefit to use this type of intervention.

The potential use of exercise-induced IPC in rehabilitation programs is yet to be explored. Should it be used acutely to help a patient for a single bout of exercise or should it be part of regular training programs? If the patient will undergo high-intensity

training in contrast to low-intensity exercise, the cardioprotection of exercise-induced IPC should be considered. Because low-intensity exercise has a lower myocardial demand than high-intensity exercise, the cardioprotection of exercise-induced IPC is less needed.

It is also possible to extrapolate the short-term advantages of IPC to chronic benefits. For example, when the Duke score<sup>55</sup> is used, the STD parameters included in the equation have specific importance. If the Duke score is calculated after IPC, the estimated time to mortality will be reduced. This hypothetical demonstration must be validated because the Duke score was developed *a posteriori* from a sample of patients who did not use IPC. Figure 3 represents a possible model of exercise-induced IPC in a cardiac rehabilitation setting.

***Recommendations for Further Studies.*** Future research needs to assess how exercise-induced IPC could be used in cardiac rehabilitation programs. Exercise-induced IPC in rehabilitation programs could provide cardioprotection that will help patients achieve a higher-intensity workload safely or simply provide the possibility of training at an efficient intensity level. Future studies could investigate whether there is a better timing at which to introduce exercise-induced IPC in a different macrocycle phase of the training programs of the patients. This could benefit patients with angina by delaying the onset of myocardial ischemia, increasing their possible exercise intensity (metabolic equivalents), and, eventually, increasing their overall physical fitness.

The SWOP seems to have the most potential to achieve this because its effects last for 24 to 96 hours and this could also be investigated in future research. As an example of

the SWOP effect, patients could safely perform daily activities and be protected between sessions of physical training during cardiac rehabilitation programs (2 or 3 times a week). Further research should also investigate the mechanism of exercise-induced IPC for the FWOP and the SWOP; investigate the use of IPC in patients with CAD to increase possible metabolic equivalents; and determine whether ambulatory electrocardiographic monitoring should be performed to confirm the presence of exercise-induced IPC in cardiac rehabilitation programs or daily life activities.

## **Summary**

This is the first systematic review of exercise-induced IPC. Exercise-induced IPC is observed during sequential stress testing by assessing the time to 1-mm STD, RPP (maximal and at 1-mm STD), maximal STD, and total exercise time. Clinicians should be careful with patients taking sulfonylureas and choose an exercise mode and protocol that is well tolerated by their patients in order to induce IPC during exercise. Exercise-induced IPC also occurs during rehabilitation and therefore enhances the patient safety during high intensity exercise or for high-risk patients by acting as a form of cardioprotection. More research is needed before exercise-induced IPC can be recommended to be included in cardiac rehabilitation programs.



## References

1. Waters DD , McCans JL , Crean PA . Serial exercise testing in patients with effort angina: variable tolerance, fixed threshold. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 6 : 1011 – 1015.
2. Wenckebach KF . A lecture on angina pectoris and the possibilities of Its surgical relief: Delivered before the royal college of physicians of London on May 5th . *Br Med J* . 1924 ; 1 : 809 – 815.
3. Rizi HR , Kline RC , Besozzi MC , et al. Walk-through angina phenomenon demonstrated by graded exercise radionuclide ventriculography: possible coronary spasm mechanisms . *Am Heart J* . 1982 ; 103 : 292 – 295.
4. Wayne EJ , La Place L . Observations on angina of effort. *Clin Sci*. 1933; 1: 103–129.
5. MacAlpin RN , Weidner WA , Kattus AA , Jr, Hanafee WN . Electrocardiographic changes during selective coronary cineangiography . *Circulation*. 1966 ; 34 : 627 – 637.
6. Jaffe MD , Quinn NK . Warm-up phenomenon in angina pectoris. *Lancet*. 1980; 2: 934 – 936.
7. Tomai F. Warm up phenomenon and preconditioning in clinical practice. *Heart*. 2002; 87 : 99 – 100.
8. Maybaum S, Ilan M, Mogilevsky J , Tzivoni D . Improvement in ischemic parameters during repeated exercise testing: a possible model for myocardial preconditioning. *Am J Cardiol* . 1996; 78: 1087 – 91.
9. Williams DO, Bass TA, Gewirtz H , Most AS . Adaptation to the stress of tachycardia in patients with coronary artery disease: insight into the mechanism of the warm-up phenomenon. *Circulation*. 1985 ; 71 : 687 – 692.
10. Lalonde F, Poirier P, Sylvestre MP, Arvisais D , Curnier D . Exercise-induced ischemic preconditioning detected by sequential exercise stress tests: a meta-analysis [published online ahead of print September 11, 2013]. *Eur J Prevent Cardiol*. 2013.
11. Yellon DM, Downey JM . Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* . 2003; 83: 1113 – 1151.
12. Bolli R . The late phase of preconditioning. *Circ Res*. 2000; 87: 972 – 983.

13. Guo Y , Bao W , Wu WJ , Shinmura K , Tang XL , Bolli R . Evidence for an essential role of cyclooxygenase-2 as a mediator of the late phase of ischemic preconditioning in mice. *Basic Res Cardiol* . 2000; 95 : 479 – 484.
14. Stewart RA , Simmonds MB , Williams MJ . Time course of “warm-up” in stable angina. *Am J Cardiol* . 1995 ; 76 : 70 – 73.
15. Tomai F , Perino M , Ghini AS , et al. Exercise-induced myocardial ischemia triggers the early phase of preconditioning but not the late phase . *Am J Cardiol* . 1999 ; 83 : 586 – 588 , A7–8.
16. Paraskevaïdis IA, Iliodromitis EK , Mavrogeni S , et al. Repeated exercise stress testing identifies early and late preconditioning. *Int J Cardiol*. 2005 ; 98 : 221 – 226.
17. Iliodromitis EK, Koutelou M , Paraskevaïdis IA , et al. Treadmill exercise test with dual isotope scintigraphy documents the second window of preconditioning in humans. *Atherosclerosis* . 2008; 198 : 122 – 128.
18. Longobardi G , Abete P , Ferrara N , et al. “Warm-up” phenomenon in adult and elderly patients with coronary artery disease: further evidence of the loss of “ischemic preconditioning” in the aging heart . *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* . 2000 ; 55 : M124 – M129.
19. Tomai F , Crea F , Danesi A , et al. Mechanisms of the warm-up phenomenon . *Eur Heart J* . 1996 ; 17 : 1022 – 1027 .
20. Tomai F , Danesi A , Ghini AS , et al. Effects of K(ATP) channel blockade by glibenclamide on the warm-up phenomenon . *Eur Heart J* . 1999 ; 20 : 196 – 202.
21. Tuomainen P , Vanninen E , Halonen P , Peuhkurinen K . Characterization of the warm-up phenomenon in patients with coronary artery disease . *Am Heart J* . 2002; 144 : 870 – 876.
22. Napoli C , Liguori A , Cacciatore F , Rengo F , Ambrosio G , Abete P . “Warm-up” phenomenon detected by electrocardiographic ambulatory monitoring in adult and older patients . *J Am Geriatr Soc* . 1999 ; 47 : 1114 – 1117.
23. Lambiase PD , Edwards RJ , Cusack MR , Bucknall CA , Redwood SR , Marber MS . Exercise-induced ischemia initiates the second window of protection in humans independent of collateral recruitment. *J Am Coll Cardiol* . 2003; 41: 1174 – 1182.

24. Bogaty P , Kingma JG , Jr. Robitaille NM , et al. Attenuation of myocardial ischemia with repeated exercise in subjects with chronic stable angina: relation to myocardial contractility, intensity of exercise and the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel . *J Am Coll Cardiol* . 1998 ; 32 : 1665 – 1671.
25. Bogaty P , Kingma JG , Guimond J , et al. Myocardial perfusion imaging findings and the role of adenosine in the warm-up angina phenomenon. *J Am Coll Cardiol* . 2001 ; 37 : 463 – 469.
26. Bogaty P , Poirier P , Boyer L , Jobin J , Dagenais GR . What induces the warm-up ischemia/angina phenomenon: exercise or myocardial ischemia ? *Circulation* . 2003 ; 107 : 1858 – 1863.
27. Rinaldi CA , Masani ND , Linka AZ , Hall RJ . Effect of repetitive episodes of exercise induced myocardial ischaemia on left ventricular function in patients with chronic stable angina: evidence for cumulative stunning or ischaemic preconditioning ? *Heart*. 1999 ; 81 : 404 – 411 .
28. Li JJ , Huang CX , Jiang H , et al. Ischemic preconditioning detected by treadmill exercise tests in patients with stable angina . *Angiology*. 2003; 54: 45 – 50.
29. Okazaki Y , Kodama K , Sato H , et al. Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up phenomenon . *J Am Coll Cardiol* . 1993 ; 21 : 1597 – 1604 .
30. Minners J , Lacerda L , McCarthy J , Meiring JJ , Yellon DM , Sack MN . Ischemic and pharmacological preconditioning in Girardi cells and C2C12 myotubes induce mitochondrial uncoupling. *Circ Res*. 2001 ; 89 : 787 – 792.
31. Bilinska M , Potocka J , Korzeniowska-Kubacka I , Piotrowicz R . “Warm-up” phenomenon in diabetic patients with stable angina treated with diet or sulfonylureas. *Coron Artery Dis* . 2007; 18: 455 – 462 .
32. Correa SD , Schaefer S . Blockade of K (ATP) channels with glibenclamide does not abolish preconditioning during demand ischemia. *Am J Cardiol* . 1997 ; 79 : 75 – 78 .
33. Hueb W , Uchida AH , Gersh BJ , et al. Effect of a hypoglycemic agent on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and stable angina pectoris . *Coron Artery Dis* . 2007; 18: 55 – 59.

34. Rahmi RM , Uchida AH , Rezende PC , et al. Effect of hypoglycemic agents on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and symptomatic coronary artery disease . *Diabetes Care* . 2013; 36 : 1654 – 1659.
35. Plosker GL , Figgitt DP . Repaglinide: a pharmacoeconomic review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* . 2004 ; 22 : 389 – 411.
36. Smits P , Boekema P , De Abreu R , Thien T , van't Laar A . Evidence for an antagonism between caffeine and adenosine in the human cardiovascular system. *J Cardiovasc Pharmacol* . 1987 ; 10 : 136 – 143.
37. Smits P , Lenders JW , Thien T . Caffeine and theophylline attenuate adenosine-induced vasodilation in humans . *Clin Pharmacol Ther* . 1990; 48 : 410 – 418.
38. Riksen NP , Zhou Z , Oyen WJ , et al. Caffeine prevents protection in two human models of ischemic preconditioning . *J Am Coll Cardiol* . 2006; 48 : 700 – 707.
39. Riksen NP , Rongen GA , Smits P . Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: implications for coronary heart disease . *Pharmacol Ther* . 2009; 121: 185 – 191.
40. Nurminen ML , Niittynen L , Korpela R , Vapaatalo H . Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review . *Eur J Clin Nutr* . 1999; 53: 831 – 839.
41. Edwards RJ , Redwood SR , Lambiase PD , Tomset E , Rakhit RD , Marber MS . Antiarrhythmic and anti-ischaemic effects of angina in patients with and without coronary collaterals . *Heart*. 2002; 88: 604 – 610.
42. Marinaccio L , Lanza GA , Niccoli G , et al. Effect of low doses of alcohol on the warm-up phenomenon in patients with stable angina pectoris . *Am J Cardiol* . 2008 ; 102 : 146 – 149.
43. Michaelides AP , Fourlas CA , Andrikopoulos GK , et al. Correlation of modification of heart rate recovery with adaptation to myocardial ischemia in a model of sequential exercise testings . *Ann Noninvasive Electrocardiol* . 2008 ; 13 : 364 – 370.
44. Zdrengea D , Ilea M , Predescu D , Potang E . Ischemic preconditioning during successive exercise testing . *Rom J Intern Med* . 1998 ; 36 : 161 – 165.
45. Wicks JR, Sutton JR , Oldridge NB , Jones NL . Comparison of the electrocardiographic changes induced by maximum exercise testing with treadmill and cycle ergometer . *Circulation* . 1978; 57 : 1066 – 1070.

46. Kay P, Kittelson J , Stewart RA . Relation between duration and intensity of first exercise and “warm up” in ischaemic heart disease . *Heart* . 2000; 83 : 17 – 21.
47. Bilinska M , Rudnicki S , Beresewicz A . Delayed attenuation of myocardial ischemia with repeated exercise in subjects with stable angina: a possible model for the second window of protection ? *Basic Res Cardiol* . 2000 ; 95 : 418 – 423.
48. Kelion AD , Webb TP , Gardner MA , Ormerod OJ , Shepherd GL , Banning AP . Does a selective adenosine A(1) receptor agonist protect against exercise induced ischaemia in patients with coronary artery disease ? *Heart* . 2002; 87: 115 – 120.
49. Zdrenghea D , Bodizs G , Ober MC , Ilea M . Ischemic preconditioning by repeated exercise tests involves nitric oxide upregulation . *Rom J Intern Med* . 2003 ; 41 : 137 – 144.
50. Ylitalo K , Jama L , Raatikainen P , Peuhkurinen K . Adaptation to myocardial ischemia during repeated dynamic exercise in relation to findings at cardiac catheterization . *Am Heart J* . 1996; 131: 689 – 697.
51. Tzivoni D , Maybaum S . Attenuation of severity of myocardial ischemia during repeated daily ischemic episodes . *J Am Coll Cardiol* . 1997; 30 : 119 – 124.
52. Zdrenghea D , Potang E , Timis D , Bogdan E . Does ischemic preconditioning occur during rehabilitation of ischemic patients ? *Rom J Intern Med* . 1999; 37: 201 – 206.
53. Korzeniowska-Kubacka I , Bilinska M , Rydzewska E , Wolszakiewicz J , Pyszno-Prokopowicz D , Piotrowicz R . Influence of warmup ischemia on the effects of exercise training in patients with stable angina. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* . 2012; 122 : 262 – 269.
54. Braverman DL . Cardiac rehabilitation: a contemporary review. *Am J Phys Med Rehabil* . 2011; 90 : 599 – 611.
55. Mark DB , Shaw L , Harrell FE, Jr , et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease . *N Engl J Med* . 1991 ; 325 : 849 – 853.
56. Edwards RJ, Redwood SR, Lambiase PD, et al. The effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a K(ATP) channel opener on warm up angina. *Eur Heart J* . 2005;26:598–606.

57. Ferreira BM, Moffa PJ, Falcao A, et al. The effects of glibenclamide, a K(ATP) channel blocker, on the warm up phenomenon. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10:356–362.
58. Kelion AD, Webb TP, Gardner MA, et al. The warm-up effect protects against ischemic left ventricular dysfunction in patients with angina. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:705–710.
59. Lupi A, Lanza GA, Lucente M, et al. The “warm-up” phenomenon occurs in patients with chronic stable angina but not in patients with syndrome X. *Am J Cardiol.* 1998;81:123–127.
60. Michaelides AP, Andrikopoulos GK, Oikonomou EV, et al. Improved myocardial performance during repetitive exercise testing: The role of extracellular superoxide dismutase activity in a model of exercise-induced myocardial preconditioning. *Am Heart J.* 2003; 146:160–167.

**Table 1.** Studies included in the systematic review. The first column is the first author's name and date of publication. The second column reports the number of patients included in each study. The third column describes patients in the study. Column four represents mode of exercise and protocol used. The fifth column shows the time between the stress tests. The sixth column represents all the parameters used to identify ischemic preconditioning (IPC). Abbreviations: RPP, rate-pressure product; STD, ST segment depression; MET, metabolic equivalent task; yrs: years old. \*= Studies included in the exercise time outcome analysis for FWOP; # = Studies include in the time to 1 mm STD outcome analysis for FWOP; += Studies included in the peak RPP outcome analysis for FWOP; €= Studies included in the peak STD outcome for FWOP; ¥= Studies included in the RPP at 1 mm STD outcome for FWOP; α= Studies include in the time to 1 mm STD outcome analysis for SWOP; β= Studies included in the peak STD outcome for SWOP; §= Studies included in the RPP at 1 mm STD outcome for SWOP.

<i>First author and date</i>	N	Patients description	Methods	Number of tests and time between them	Outcome Measures
<i>Bogaty et al. 1998</i> *,#,+ ,€	24	Stable angina (class 1 and 2 Canadian cardiovascular society)	Treadmill, Naughton protocol.	2 tests with 15 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, MET, time to angina, Max STD, Peak RPP, total ischemic time, recovery time.
<i>Bogaty et al. 2001</i> *,+ ,€	24	Stable angina and CAD patients.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 10 minutes rest in between.	Total exercise time, MET, time to angina, Max STD, Peak RPP, total ischemic time, recovery time.
<i>Bogaty et al. 2003</i> *,#,+ ,€	12	CAD patients	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 10 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, MET, time to angina, Max STD, Peak RPP, recovery time.

<i>Bilinska, et al. 2000</i> *,#,+,€,¥	48	Stable angina (class 1 or 2, Canadian cardiovascular society)	Bicycle 25 W + 25 W each 3 minutes.	1 baseline test Group 1: 24 hours rest. Group 2: 48 hours rest. Group 3: 72 hours rest. Group 4: 96 hours rest	Time to 1 mm STD, exercise time, maximal STD, Max RPP.
<i>Bilinska, et al. 2007</i> *,#,+,€,¥	64	Type 2 diabetic patients with stable angina (class 1 or 2, Canadian cardiovascular society) Age: 54+/-5 years 64 men.	Bicycle 50 W + 50 W each 3 minutes.	2 test with 30 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, , time to angina, Max STD, Peak RPP
<i>Edwards et al. 2002</i> *,#,¥	33	Stable angina 61 yrs range: 46-77 yrs. 29 men/ 4 women	Treadmill, Bruce protocol.	3 tests with 15 and 105 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD.
<i>Edwards et al. 2005</i> *,+,€,¥	20	Age: 61 ± 3 yrs. 18 men and 2 women.	Treadmill, Bruce protocol.	3 tests with 15 and 90 min. rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1 mm STD, time to angina, Max STD, Peak RPP, total ischemic time, recovery time.
<i>Ferreira et al. 2005</i> *,#,+,€,¥	20	Stable angina without diabetes. Age: 59.8 ± 11.6 yrs. 17 men and 3 women.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 30 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, Peak RPP.
<i>Hueb et al. 2007</i> *,#	42	Stable angina diabetes included. Age: 61 ± 9.3 yrs. 47 men and 5 women.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 10 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, Peak RPP.
<i>Iodromitis et al. 2008</i> α,β	19	CAD patients without diabetes. Age: 67 ± 7 yrs. 19 men, no woman.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 30 hours rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, Max STD, Peak RPP.
<i>Jaffe et al. 1980</i> +	34	Stable angina 25 men, 9 women	Cycle ergometer Step test	2 tests with 20 minutes rest in between.	Peak RPP.
<i>Kay et al. 2000</i> *,+,€	18	Stable angina. Age: 58 ± 6.1. 14 men and 4 women	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 10 minutes rest in between.	Total exercise time, Max STD, Peak RPP.
<i>Kelion et al.</i>	32	Stable angina.	Cycle	2 tests with 30	Time to 1mm



<b>2001 #,¥</b>		Age: 64 ± 7 yrs. 28 men and 4 women.	ergometer	minutes rest in between.	STD, RPP at 1mm STD, Max STD, Peak RPP.
<b>Kelion et al. 2002 #,¥</b>	25	Stable angina without diabetes. Age: 63 ± 7 yrs. 22 men and 3 women.	Supine ergometer	2 tests with 30 minutes rest in between.	Time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, Peak RPP.
<b>Korzeniowska-Kubacka et al. 2012#,*,€</b>	18	After myocardial infarction, with stable angina Age: 56 +/-8 yrs 18 men	Treadmill Modified Bruce protocol	Training protocol on 8 weeks 2 tests with 30 minutes rest between	Walking distance, maximal STD, time to 1 mm STD, maximal workload
<b>Lambiase et al. 2003 #,+,¥, α,§</b>	30	Patients with stable angina. Group 1: 58 ± 9 yrs, 14 men/ 1 woman. Group 2: 58 ± 12 yrs 12 men/ 3 women. No diabetes in both groups.	Treadmill, Bruce protocol.	Group 1: 3-tests with 15 and 90 minutes rest in between. Group 2: 5 test with 15, 90 minutes and 24 hours followed by 15 min minutes in between.	Total exercise time, RPP at 1mm STD, Peak RPP.
<b>Li et al. 2003#,€</b>	29	Stable angina for both groups. Group 1: 14 men/ 1 woman. Age: mean 59 yrs. Range: 43 to 71 yrs. Group 2: 13 men/ 1 woman. Age: mean 57 yrs. Range: 40 to 73 yrs.	Treadmill, Bruce protocol.	Group 1: 2-tests with 10 minutes rest in between. Group 2: 2 test with 60 minutes in between.	Time to 1mm STD, Max STD.
<b>Longobardi et al. 2000 #,€,¥</b>	36	Chronic stable angina Group 1: 15 men and 3 women. Mean age: 55 yrs. Group 2: 12 men and 3 women. Mean age: 73 yrs.	Treadmill, Bruce protocol.	3 tests with 10 and 30 minutes rest in between.	Time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, Peak RPP and recovery time.
<b>Lupi et al. 1998*,#,+,¥</b>	14	Stable angina vs syndrome X patients. Age : 59 ±16 yrs. 11 men and 3 women.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 10 minutes rest in between.	Time to 1mm STD and RPP at 1 mm STD.

<i>Marinaccio et al. 2008</i> €,¥	45	Stable angina 64 ± 9 yrs 9 had diabetes.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 10 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, Peak RPP.
<i>Maybaum et al. 1996</i> *,#,+,€,¥	26	CAD patients. 26 men/ 2 women.	Treadmill, NIH augmented modified protocol.	3 tests with 30 and 60 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, time to angina, max STD, total ischemic time, Peak RPP and recovery time.
<i>Michaelides et al. 2003</i> , #,+,€,¥	50	Stable angina Mean age: 58 yrs range: 48-72 yrs. 42 men/ 8 women.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 24 hour in between.	Time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, Peak RPP.
<i>Michalides et al. 2008</i> α,β, §	128	CAD patients. Age: 69 ± 9 yrs.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 24 hours rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, Peak RPP.
<i>Okazaki et al. 1993</i> *,#,€	13	CAD patients with stable angina. 9 men, 4 women. Mean age of 54 yrs ranging from 44 to 64 yrs.	Supine ergometer	2 tests with 15 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD.
<i>Paraskevaidis et al. 2005</i> #,¥, α,§	25	CAD patients , stable angina (class 2-3 in Canadian cardiovascular society) Mean age: 60 yrs	Treadmill, Bruce protocol.	4 tests with 30, 240 minutes and 24 hours rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, MET, recovery time.
<i>Rahmi et al. 2013</i> #,+	96	Patients with type 2 diabetes and CAD	Treadmill	2 tests	Time to 1mm STD, Maximal RPP
<i>Rinaldi et al. 1999</i> *,#,+	42	CAD patients with stable angina. Only men. Mean age: 58 yrs.	Treadmill, Bruce protocol.	Group 1: 2 tests with 30 and 90 minutes rest in between. Group 2: 2 tests with 60 minutes in between. Group 3: 2 test with 120 minutes in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, Peak RPP, Max STD and MET.
<i>Stewart et al. 1995</i> #,€,¥	18	Stable angina. All men. Mean age: 62 yrs ranging from 51 to 74 yrs.	Treadmill, Bruce protocol.	Group 1: 2 tests with 10 minutes rest in between. Group 2: 2	Time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, peak RPP and angina score.

<i>Tomai et al. 1996*</i> ,#,+,\\$,€	15	Stable angina. 13 men; 2 women. Mean age 62 yrs ranging from 47 to 73.	Treadmill, Bruce protocol.	test with 30 minutes in between. 3 tests with 10 and 120 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD and peak RPP and recovery time.
<i>Tomai et al. 1999*</i> ,#,+,\\$,€	15	Stable angina.	Treadmill, Bruce protocol.	3 tests with 10 minutes and 24 hours rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD and peak RPP and recovery time.
<i>Tomai et al. 1999</i> #,+,\\$,€	26	Stable angina. 24 men and 2 women. Mean age: 60 yrs ranging from 36 to 71 yrs.	Treadmill, Bruce protocol.	2 tests with 15 minutes rest in between.	Total exercise time, time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD and recovery time.
<i>Tuomainen et al. 2002</i> #,+,\\$,€	52	Type 2-3 New York Hearth association stable angina. 48 men and 4 women. Mean age: 59 yrs.	Cycle ergometer	Group 1: 2 tests with 15 and 90 minutes rest in between. Group 2: 2 tests with 30 minutes in between. Group 3: 2 test with 60 minutes in between. Group 4: 2 test with 120 minutes in between.	Time to 1mm STD, RPP at 1 mmSTD, Peak RPP, Max STD and MET.
<i>Ylitlo et al. 1996</i> #,\\$,€	21	Type 2-3 New York Hearth association stable angina. 17 men; 4 women. Mean age: 57 yrs.	Cycle ergometer	2 tests with 10 minutes rest in between.	Time to 1mm STD, RPP at 1mm STD, Max STD, MET, recovery time.
<i>Zdrengha et al. 1998</i> +,\\$,€	26	Myocardial infarction or stable angina. 19 men and 7 women. Age ranging from 42 to 72 yrs.	Cycle ergometer	2 tests with 60 minutes rest in between.	Max STD and Peak RPP.
<i>Zdrengha et al. 1999</i> $\beta$	19	Myocardial infarction or stable angina.	Cycle ergometer	2 tests with 24 hours rest in between.	Max STD and Peak RPP.
<i>Zdrengha et al. 2003</i> $\beta$	22	CAD patients. 18 men and 4 women	Cycle ergometer	2 tests with hours rest in between.	Max STD and Peak RPP.

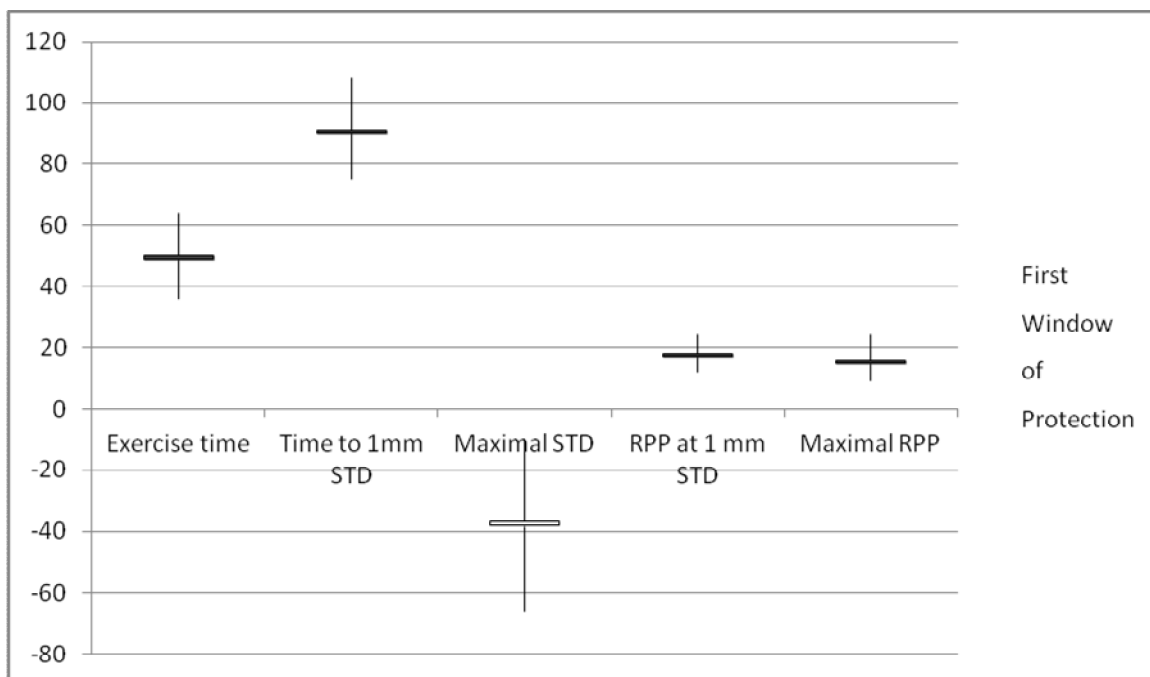
<i>Napoli et al.</i> <i>1999, €</i>	77	Age ranging from 41 to 74 yrs with mean of 56 yrs. CAD patients, stable angina. 38 patients with mean age of 51 yrs and 39 patients of mean age of 76 yrs.	15 minutes walking with Holter.	2 tests with 5 minutes rest in between.	Max STD.
<i>Tzivoni et al.</i> <i>1997, €</i>	21	CAD patients. 20 men and 1 woman.	15 minutes walking with Holter.	3 tests with 5 and 5 minutes rest in between.	Max STD.

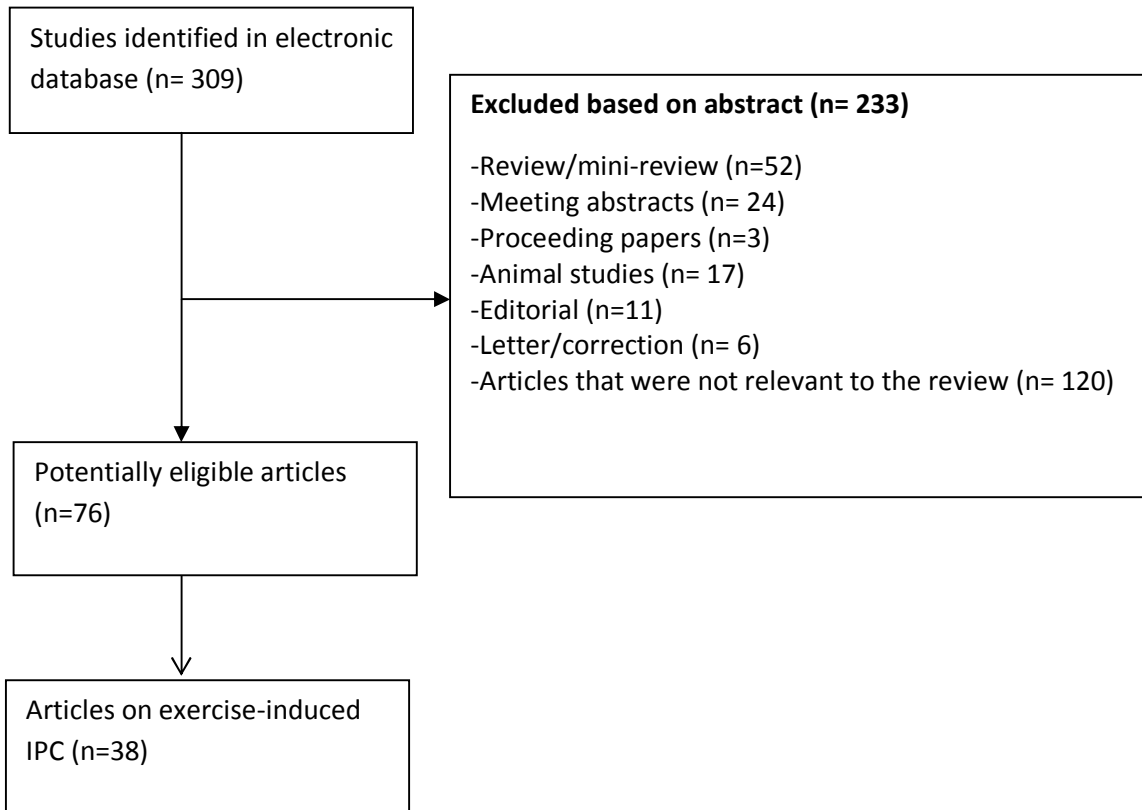
## Legends

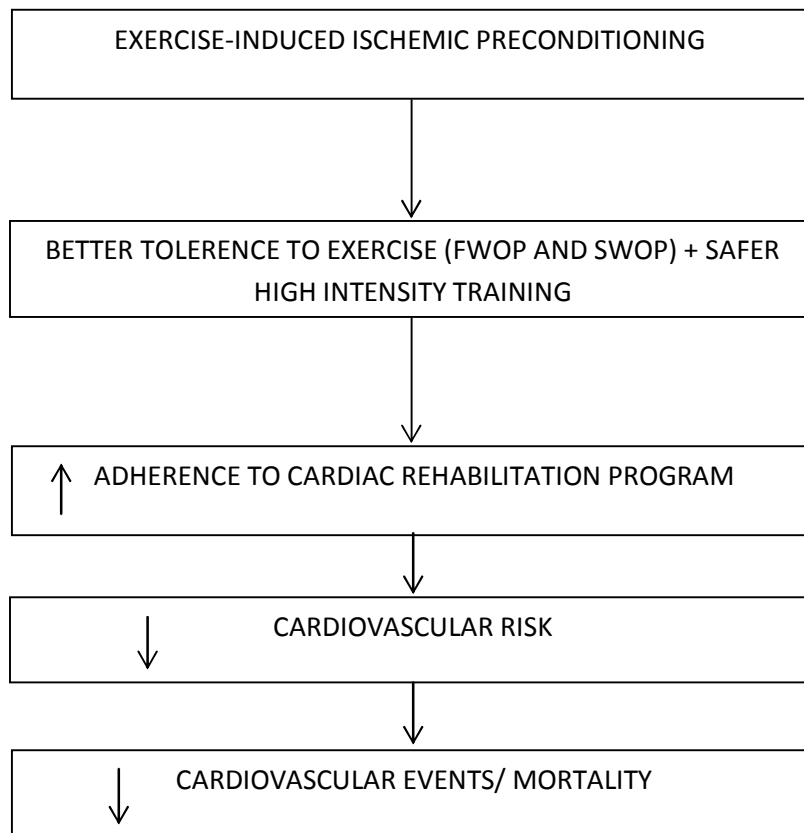
**Figure 1.** The difference between the first and second stress test for 1mm ST depression, as estimated by the meta-analysis, was 91 seconds (95% CI: 75–108),  $p < 0.001$ ; The difference between the first and second stress test for maximal STD was -0.38mm (95% CI: -0.66 to -0.10),  $p < 0.01$ ; The difference between the first and the second stress test regarding the RPP at 1mm STD was  $1.80 \times 10^3$  mm Hg (HR\*SBP) (95% CI: 1.20–2.41),  $p < 0.001$ ; The difference between the first and the second stress test for peak RPP was  $1.65 \times 10^3$  mm Hg (95% CI: 0.93–2.38),  $p < 0.001$ ; The difference between the first and the second stress test for the total exercise time was 50 s (95% CI: 36–64),  $p < 0.001$ .

**Figure 2.** Flow chart of study selection and exclusion criteria. Abbreviation: IPC= ischemic preconditioning.

**Figure 3.** Model for exercise-induced ischemic preconditioning in rehabilitation.

**Figure 1.**

**Figure 2.**

**Figure 3.**



## **Chapitre 6 : Discussion et conclusion**

## **Chapitre 6 : Discussion**

Les chapitres précédents, portant sur les différents projets de recherche, incluaient chacun une section de discussion par rapport à leur contenu. Cette discussion générale sera le fruit de la réflexion a posteriori de ces projets d'études. Les sujets abordés sont :

1- une synthèse sur la technique du PCID en contexte sportif et 2- l'avancement des connaissances obtenues par les différents projets relatifs à la littérature.

### **Synthèse sur la technique de PCID avec un brassard**

L'utilisation du brassard comme stimulus pour induire le PCI est largement étudiée dans les études expérimentales et dans un grand nombre d'études cliniques (Pilcher et coll. 2012). Toutefois, l'utilisation de cette technique en milieu sportif est investiguée depuis seulement cinq ans. L'application de la technique elle-même soulève encore plusieurs questions quant à son application. En voici quelques exemples :

1- Quel est le nombre optimal de cycles d'ischémie/reperfusion?

Pour le moment, la plupart des études sur le RIPC et l'activité physique ont utilisé quatre cycles d'ischémie (Jean-St-Michel et coll. 2010; Foster et coll. 2011; Crisafulli et coll. 2011; Bailey, Jones, et coll. 2012; Kjeld et coll. 2014; Foster et coll. 2014; Hittinger et coll. 2015; Kraus 2015) tout comme dans les deux projets décrits ci-dessus (Lalonde and Curnier 2015). Toutefois, trois groupes de recherches ont utilisé trois cycles (de Groot et al. 2010; Clevidence, Mowery, et Kushnick 2012; Gibson et coll. 2013; Gibson et coll. 2015). Malgré tout, il serait prématuré de conclure qu'il y a une différence entre trois et quatre cycles de PCID puisqu'aucune étude dans le domaine sportif ne s'est penchée sur la question. En se fiant aux études expérimentales, il avait été démontré que

plus de 4 cycles n'apportaient pas de bénéfices supplémentaires (Li et coll. 1990) et que moins de 3 cycles n'enclenchaient pas le seuil de protection du PCI (Van Winkle DM 1991). De plus, les études cliniques en cardiologie utilisent généralement entre trois et quatre cycles d'ischémie/reperfusion (Pilcher et coll. 2012) tout comme les études sur les performances sportives détaillées dans les tableaux I et II. Pour le moment, il est recommandé d'utiliser trois à quatre cycles et ultimement d'étudier si y pourrait y avoir une différence. Par exemple, s'il y a autant d'avantages à faire trois cycles que quatre, il serait possible de couper dix minutes sur le protocole avant de faire l'activité physique.

## 2- Peut-on diminuer les temps d'ischémie? Et le temps de reperfusion?

Tout comme le nombre de cycles, aucune étude n'a, pour le moment, tenté de savoir si les mêmes effets d'améliorations de performance pouvaient être obtenus en diminuant le temps de la phase d'ischémie ou de la phase de reperfusion. Le ratio cinq minutes d'ischémie pour cinq minutes de reperfusion est unanime dans toutes les études portant sur le PCID et les performances sportives (tableaux I et II). Tout comme le nombre de cycles, le temps est issu des études expérimentales à cinq minutes par phase. Il serait intéressant d'étudier si le temps de chacune des phases du PCID pourrait être réduit tout en obtenant des résultats similaires. Encore une fois, l'objectif est de réduire le temps et d'optimiser l'intervention.

## 3- Quelle est la pression optimale durant la phase d'ischémie? Peut-on confirmer la présence d'ischémie?

L'objectif ici est de diminuer l'inconfort face aux cycles d'ischémie chez les participants sans compromettre les effets bénéfiques du PCID. Jusqu'à présent, aucune

évidence scientifique ne permet de déterminer la pression requise pour créer les cycles d'ischémie à l'aide d'un brassard. Les études répétaient simplement les modèles de leurs prédécesseurs, soit une pression moyenne de 200 mm Hg autant sur le bras que sur la cuisse (Sharma et al. 2014). Selon les tableaux I et II, beaucoup de projets sur le PCID en sports utilisent une pression entre 200 et 220 mm Hg. La seconde méthode utilisée est une pression d'ischémie basée sur la pression artérielle systolique en y ajoutant de 10 à 50 mm Hg de plus. Dans le premier projet, la pression d'ischémie moyenne sur le bras était donc de  $158 \pm 11$  mm Hg et dans notre second projet de  $166 \pm 11$  mm Hg. Selon une récente publication de l'équipe de Sharma et coll., la pression optimale sur le bras est d'environ 30 mm Hg de plus que la pression artérielle systolique de repos (Sharma et coll. 2014). La pression optimale pour le PCID sur les cuisses serait d'environ 55 mm Hg de plus que la pression artérielle systolique de repos. Les différentes intensités d'ischémie évaluées à la cuisse et au bras par l'équipe de Sharma et coll. étaient de 150, 160 et 180 mm Hg, ce qui correspond aux moyennes que nous avons utilisées dans nos projets. La même équipe a observé une diminution de la moyenne de saturation d'oxygène (en %) et de la pression d'oxygène ( $PO_2$ ) et du pH aux trois intensités pour le bras et seulement à 180 mm Hg pour les deux variables à la cuisse à l'aide d'une prise de sang. Ce phénomène avait également été noté par l'équipe de Kjeld et coll. avec l'utilisation du NIRS (diminution de la saturation d' $O_2$ ) (Kjeld et coll. 2014). Le même groupe a également observé une augmentation de la pression de  $CO_2$  et de lactate. Ces résultats ont été observés à tous les niveaux d'intensité sur le bras, mais seulement à 180 mm Hg sur la cuisse. Tous ces changements étaient réversibles dans les cinq minutes de reperfusion. Ces mesures devraient également être prises dans des études ultérieures afin de savoir si

les valeurs reviennent à la normale avec moins de temps de reperfusion. L'équipe d'Andreas et coll. a également exploré les effets du PCID sur le muscle squelettique lors de la phase d'ischémie et de reperfusion chez des humains avec l'outil de la résonance magnétique (Andreas et al. 2011). Ils ont démontré que le PCID influence positivement le métabolisme du muscle durant la phase de reperfusion, qui se traduit par une augmentation de la créatine phosphate et une meilleure consommation d'oxygène. L'équipe de Jean-St-Michel a démontré la présence de facteur biologique issu du PCID lorsque le sang des athlètes été transférer dans un cœur Langerdoff (Jean-St-Michel et coll. 2010). La présence d'ischémie induite par le PCID n'était pas vraiment abordée dans les études qui n'ont pas mesuré les effets physiologiques. Cliniquement parlant, la présence d'ischémie peut être confirmé par l'aspect bleuâtre du membre (figure 3A du chapitre 3) (Lalonde et Curnier 2015), par une altération du pouls (Hittinger et coll. 2015), le NIRS (Kjeld et coll. 2014) ou en utilisant un thermomètre (Kraus 2015). À la lumière de ce qui est présenté, il faudrait standardiser la présence d'ischémie lors de l'intervention PCID selon des critères précis.

4- Y-a-t-il une différence entre les sites de préconditionnement (ex. : cuisse vs bras)?  
Unilatérale vs bilatérale?

Curieusement, la majorité des études portant sur le PCID ont appliqué un protocole sur la cuisse comparativement au bras comme dans le monde de la chirurgie (Pilcher et al. 2012). Dans les études, le cycle d'ischémie/reperfusion ont été effectués sur une cuisse (Foster et coll. 2011; Foster et coll. 2014), les deux cuisses simultanément (de Groot et coll. 2010; Bailey, Jones, et coll. 2012; Gibson et coll. 2013; Hittinger et coll. 2015; Gibson et coll. 2015), les deux cuisses en alternance (Clevidence, Mowery, et

Kushnick 2012), un bras (Jean-St-Michel et coll. 2010; Lalonde and Curnier 2015; Kraus 2015), deux bras simultanément (Kraus 2015) et l'avant-bras (Kjeld et coll. 2014). Dans les différentes publications, les auteurs se référaient au protocole de De Groot et coll. afin d'établir leur protocole de PCID. Toutefois, comme mentionné dans les études expérimentales, l'effet du PCID est systémique, alors peu importe le site d'ischémie choisi, les effets du PCID devraient être présents. Néanmoins, est-ce que le fait d'utiliser une intervention de PCID sur le groupe musculaire qui sera majoritairement à l'effort aura des effets délétères (par exemple : utiliser le PCID sur la cuisse avant un effort sur ergo cycle) (Kraus 2015)? Il serait prématuré d'affirmer cette prémisse en raison du nombre d'études qui ont utilisé ce type de protocole ayant observé des améliorations de performance. La question a toutefois été adressée par l'équipe de Kraus et coll. en utilisant le bras comme cible de PCID avant un effort supramaximal sur ergocycle en se basant sur les effets systémiques de la technique. Elle conclut que des cycles de PCID aux bras simultanés améliorent la puissance sur un test de Wingate, alors que l'intervention sur un bras n'améliore pas la performance sur le même test. Toutefois, cette étude comporte un biais majeur puisque deux groupes de participants complètement différents ont été sélectionnés pour les deux types d'intervention. Dans l'intervention utilisant le PCID sur un bras, il y avait 14 participants et pour l'intervention à deux brassards, il y avait 29 différents sujets (Kraus 2015). Il est donc difficile de comparer les deux types d'intervention. Toutefois, la notion de créer une ischémie simultanée contre une ischémie d'un seul membre peut se poser. De plus Kraus et coll. n'ont pas indiqué quel était la pression utilisée dans le cycle d'ischémie. Pour augmenter le confort des participants, il est évident qu'un protocole sur un membre devrait être mieux toléré si les

résultats finaux sont similaires. En outre, les résultats de Sharma et coll. suggèrent que le PCID au bras est mieux toléré et est associé à moins d'inconfort que le PCID à la cuisse (Sharma et al. 2014). À cela s'ajoute l'étude de Barbosa et coll. qui ont démontré que le PCID appliqué aux cuisses repoussait les signaux de fatigue lors d'un test de force de préhension, démontrant ainsi l'effet croisé (membre supérieur vs membre inférieur) du PCID (Barbosa et coll. 2014). En ce sens, nous croyons que nous avons utilisé un protocole de PCID qui se justifie très bien avec cet argumentaire dans nos projets de recherche.

5- Est-ce que la technique est bien tolérée par les participants?

À l'exception de l'équipe de Sharma et coll. qui s'est intéressée à la tolérance des sujets par rapport à l'intervention du PCID (Sharma et coll. 2014). Hormis l'équipe de Jean-St-Michel et coll., qui rapporte que la méthode est bien tolérée et qu'elle n'a pas créé d'effets négatifs sur les participants, aucune étude n'a toutefois quantifié cette douleur (Jean-St-Michel et al. 2010). Nous avons noté ce manque dans la préparation de nos projets et c'est pour cette raison que nous avons quantifié la douleur provoquée par le PCID lors de la période d'ischémie dans nos deux projets. Nous avons donc utilisé une échelle de douleur (de 0 à 10) pour quantifier la douleur perçue par les participants (Puntillo et coll. 2001). Les résultats de nos deux projets démontrent que les participants ressentent une douleur modérée (environ 4 sur une échelle de 10), mais qui est soutenable. De plus, nous avons demandé aux participants de décrire comment ils se sentaient durant l'intervention (non publié). Voici quelques commentaires : sensation de picotement, d'inconfort, de chaleur et de pression. Nous leur avons également demandé s'ils étaient prêts à refaire l'expérience pour augmenter leur performance advenant le cas

où la technique soit profitable. La réponse a été majoritairement en faveur de cette affirmation démontant ainsi que la méthode est bien tolérée. On peut spéculer qu'un athlète de haut niveau n'aurait pas vraiment d'hésitation à subir cette procédure si des résultats étaient garantis.

#### 6- Comment pallier la problématique de l'intervention contrôle?

La limitation commune de toutes les études sur le PCID en sports est la difficulté de trouver une intervention contrôle adéquate. Toutes les études sur cette thématique ont utilisé un protocole d'allocation au hasard de type croisé. La procédure de contrôle consistait à créer 4 cycles de cinq minutes de fausses ischémies avec un brassard légèrement insufflé (pas assez pour créer de l'ischémie) entre 10 et 50 mm Hg selon le site (cuisse ou bras) suivis de cinq minutes de « reperfusion ». Nous avons également demandé à nos participants de nous indiquer leur perception de douleur lors de la phase de fausse ischémie. Ils ont attribué un score de 0 sur une échelle de 10 dans les deux projets. Ceci démontre une différence significative entre les deux interventions. De plus, les participants distinguaient facilement l'intervention expérimentale. Par la nature de l'intervention, il demeure presque impossible, pour le moment, d'utiliser une intervention contrôle adéquate. La solution pourrait être de déterminer le seuil précis de pression qui provoque une ischémie et le PCI et d'utiliser une pression en deçà de ce seuil comme intervention contrôle. L'autre solution pourrait être de vérifier les effets de l'intervention chez les patients coronariens. On pourrait alors comparer les effets du PCID et du PCI induit par le test d'effort sur un exercice subséquent.



7- Quel est le temps optimal entre la fin de l'intervention et le début de l'activité principale, et ce, en excluant la période d'échauffement?

Selon les études expérimentales, les effets du PCI durent entre 60 et 120 minutes après le stimulus (Yellon et Baxter 1995). Selon ce constat, l'effort principal devrait donc être mesuré dans cet espace de temps. Toutefois, le temps entre la fin du PCID et le début de l'effort varie d'une étude à l'autre. De plus, une période d'échauffement de cinq à dix minutes est souvent allouée aux participants avant d'entreprendre l'effort qui sera sujet aux mesures expérimentales. Par exemple, l'équipe d'Hittinger et coll. a commencé l'effort 45 minutes après le PCID. Il s'agit de l'équipe de recherche qui a attendu la plus longue période de temps avant d'entreprendre l'effort (Hittinger et coll. 2015). La majorité des études des tableaux I et II ont débuté l'effort cinq minutes après les cycles de PCID à l'exception des travaux de Foster et coll. qui ont attendu 90 minutes (Foster et coll. 2011) et quatre heures après les cycles de RIPC (Foster et coll. 2014). Cependant, dans les travaux de Foster et coll. en 2014, il faut rappeler que les participants avaient subi des cycles de PCID sur cinq jours consécutifs incluant la journée même de l'effort. Probablement que, dans ce cas, les améliorations de Foster et coll. sont attribuables à la deuxième fenêtre de protection du PCI. Les autres chercheurs, qui ont publié des études sur les effets du PCID en contexte sportif, semblent avoir oublié cette deuxième fenêtre de protection puisqu'aucun auteur n'y fait référence. Dans nos projets, même si nous n'étudions pas cette phase, nous nous sommes toutefois assurés qu'il y avait une semaine entre les interventions afin de ne pas confondre les résultats avec la phase de protection tardive qui dure de 24 à 96 heures. Ironiquement, la semaine entre les efforts des autres études a été répétée, mais uniquement pour des raisons de récupération. Par contre,

l'équipe de Kjeld et coll. a seulement attendu 24 heures entre les interventions (alternance entre le PCID et contrôle), alors il est difficile d'attribuer leurs résultats seulement à la première phase de protection (Kjeld et coll. 2014). Ultimement, les effets de la deuxième phase de protection devraient être clairement étudiés puisque les effets du PCID pourraient être obtenus au moins 24 heures avant l'effort, ce qui ferait économiser du temps aux athlètes avant une compétition. De plus, il faut également savoir s'il y a une différence entre la FWOP et la SWOP quant à la puissance de l'intervention en sports et s'il y a un effet additif des deux fenêtres.

Il faut également noter que l'équipe de Crisafulli et coll. a étudié le protocole de PCID avant l'échauffement et que le test par rapport au PCID qui a été effectué suite à l'échauffement (durée de cinq minutes) (Crisafulli et coll. 2011). Dans les deux protocoles, le groupe de chercheurs a observé des résultats similaires sur la performance principale, ce qui veut dire que l'intervention du PCID peut être effectuée avant ou après un léger échauffement. Toutefois, pour des fins de logistique, il est plus pratique d'effectuer le PCID avant l'échauffement.

8- Y a-t-il des effets délétères potentiels sur la performance?

Aucune contre-performance n'a été rapportée dans les études des tableaux I et II dans le sens où aucune diminution de performance significative n'a été observée. Au contraire, plusieurs études, dont notre premier projet, ont observé de légères améliorations de performance sans toutefois être statistiquement significatives (Foster et coll. 2011; Lalonde et Curnier 2015; Hittinger et coll. 2015). Seule l'équipe de Gibson et coll. a démontré une contre-performance sur un 30 m de sprint chez les sujets féminins

(Gibson et coll. 2013). Toutefois, la contre-performance n'a pas été observée lors de son étude subséquente sur les cinq fois six secondes d'effort supra maximal (Gibson et coll. 2015). Ayant un échantillon (9 hommes et 8 femmes) similaire à celui de Gibson et coll. (9 femmes et 7 hommes), nous avons, a posteriori, fait des tests pour vérifier s'il pouvait y avoir une différence entre les sexes dans notre premier projet. Les résultats pour nos tests ajustés en fonction des sexes sont présentés sur le tableau VI pour le test explosif de six secondes.

<b>Sexe</b>	<b>Puissance moyenne</b>	<b>Puissance maximale</b>	<b>Borg (0-10)</b>
<b>Test de 6 secondes</b>			
Femme PCID	695 ± 95 W	792 ± 125 W	6,4 ± 1,5
Femme CON	690 ± 88 W	773 ± 117 W	7,3 ± 1,4
Homme PCID	756 ± 93 W	883 ± 119 W	7,7 ± 1,5
Homme CON	757 ± 106 W	880 ± 143 W	8,1 ± 1,6
<b>Test de Wingate</b>			
Femme PCID	474 ± 67 W	719 ± 151 W	9 ± 0,7
Femme CON	462 ± 70 W	707 ± 132 W	9,4 ± 0,3*
Homme PCID	568 ± 69 W	842 ± 136 W	9 ± 0,7
Homme CON	561 ± 84 W	831 ± 130 W	9.3 ± 0.6

Tableau VI. Analyses des données du premier projet selon les sexes. Aucun résultat significatif n'est observé chez les deux sexes. CON= contrôle; W= Watts; PCID=préconditionnement ischémique à distance.\* : p= 0,0207.

Nous avons également ajusté nos résultats en fonction du sexe dans notre deuxième projet sans y observer de différence significative, sauf pour une diminution de l'échelle de Borg chez les femmes lors du Wingate. Peut-être que ce résultat peut se traduire par le fait que Gibson et coll. ont trouvé une concentration de lactate plus faible chez les femmes (Gibson et coll. 2013)? Malgré le fait qu'il y ait plus d'hommes que de femmes dans le projet des tableaux I et II, il ne semble pas y avoir d'effets entre les sexes.

#### 9. Comment assurer la sécurité de l'intervention?

L'utilisation du PCID doit être réalisée sous la supervision de personnel qualifié. Toutefois, aucun règlement ne régit son utilisation pour le moment. Il faut toutefois éviter des procédures extrémistes utilisées par des entraîneurs ou athlètes n'ayant pas les connaissances requises en croyant que plus, c'est mieux. De ce fait, il faut s'en tenir aux recommandations actuelles discutées ci-dessus. Andreas et coll. recommandent de ne pas excéder ces recommandations afin de ne pas créer de la douleur, du dommage tissulaire et même une aggravation de certains mécanismes pathologiques (Andreas et coll. 2011). Aussi, dans le cadre d'études expérimentales sur les êtres humains, il faut bien informer les sujets et le comité éthique de la nature du projet. C'est pour cette raison que l'on ne peut pas cacher la nature de l'intervention aux participants avant qu'ils ne s'engagent dans le projet d'étude.

#### **L'apport à la communauté scientifique des effets du PCID en performance sportive**

La performance sportive se traduit sur le terrain par une amélioration de temps pour les activités de contre-la-montre tels la natation, le cyclisme et la course à pied. Les exercices en laboratoire permettent de mieux comprendre les mécanismes physiologiques

expliquant une amélioration de performance. C'est dans cette optique que nos deux premiers projets ont contribué à l'avancement des connaissances dans la compréhension des effets physiologiques du PCID avant un effort. Voici quelques points résumant ce que nos projets ont apporté à la science.

A priori, le choix des protocoles d'effort ainsi que les différentes intensités d'effort doivent être bien décrits afin que tous les groupes de recherche parlent le même langage. Il peut donc y avoir des tests de terrain et des tests en laboratoire. Comme expliqué au premier chapitre, le test d'effort sert de référence afin de déterminer les intensités d'effort. À leur tour, ces intensités d'effort possèdent des mécanismes métaboliques dominants. Donc, l'effort supramaximal (l'effort explosif de moins de six secondes et les efforts intenses de moins de 1 minute) reflète les composantes du métabolisme anaérobie alactique et lactique. Les efforts d'endurance de plus d'une minute font donc principalement référence au système oxydatif. Toutefois, les efforts sous-maximaux peuvent être catégorisés comme étant faibles, modérés ou intenses dépendamment du seuil ventilatoire. La majorité des études qui a exploré les effets du PCID sur le métabolisme oxydatif a utilisé un test d'effort incrémenté sur ergocycle (de Groot et coll. 2010; Crisafulli et coll. 2011; Hittinger et coll. 2015) ou tapis roulant (Bailey, Jones, et coll. 2012). Il a été clairement établi que le PCID n'augmente pas la consommation d'oxygène maximale. Seule l'équipe de Groot et coll. aurait abondé dans le sens inverse, mais fut ensuite critiquée par l'équipe de Crisafulli et coll. (de Groot et coll. 2010; Crisafulli et coll. 2011). De plus, certaines études ont démontré que le PCID n'augmentait pas les performances ni la consommation d'oxygène lors d'un effort sous-maximal (de Groot et coll. 2010; Clevidence, Mowery, et Kushnick 2012; Bailey, Jones,

et coll. 2012; Hittinger et coll. 2015). Seule l'équipe de Clevidence et coll. a évalué la consommation d'oxygène lors de différents efforts sous-maximaux de manière indépendante (Clevidence, Mowery, et Kushnick 2012). Les autres études citées à ce sujet ont intégré une période dite sous-maximale à l'intérieur même de leur test maximal. L'équipe de Clevidence et coll. a déterminé l'intensité des efforts en fonction d'un pourcentage de la puissance atteint à capacité aérobie maximal dans un test ultérieur. De ce fait, la notion d'intensité en fonction du seuil ventilatoire n'a pas été respectée dans ces protocoles. Malgré le fait que ces équipes ont observé les données sur le PCID en laboratoire, aucun changement physiologique n'a été observé. Il demeure que les tests de terrain ou de contre-la-montre enregistrent une petite amélioration de performance ou de puissance (entre 1 et 4 %) (Jean-St-Michel et coll. 2010; Foster et coll. 2011; Crisafulli et coll. 2011; Bailey, Jones, et coll. 2012; Foster et coll. 2014; Kjeld et coll. 2014). Ces améliorations doivent alors avoir une explication; l'hypothèse du métabolisme anaérobie étant écartée par plusieurs projets, dont l'un des nôtres (Crisafulli et coll. 2011; Gibson et coll. 2013; Gibson et coll. 2015; Lalonde et Curnier 2015; Kraus 2015). En ce sens, nos projets ont clairement délimité les types d'effort étudiés dans le continuum des voies métaboliques à l'effort en y ajoutant l'analyse de la cinétique de consommation d'oxygène pour les efforts sous-maximaux. Nos résultats ont donc fait le lien entre les études de terrain et de laboratoire en donnant comme hypothèse que l'accélération des cinétiques de consommation d'oxygène diminue le déficit d'oxygène en début d'effort épargnant ainsi l'énergie provenant de la filière anaérobie qui pourra à son tour être utilisée en fin d'effort. Cela se traduit par une meilleure performance dans un effort de type contre-la-montre. Comme le mentionnent plusieurs études, le PCID ne semble pas

affecter le système de transport d'oxygène via des altérations du débit cardiaque (FC et volume d'éjection systolique) (de Groot et coll. 2010; Hittinger et coll. 2015) et la différence artério-veineuse (Crisafulli et coll. 2011). Dans ce cas, l'hypothèse de l'amélioration de performance s'explique probablement par une meilleure utilisation de l'oxygène au niveau du muscle par rapport au transport, ce qui peut être validé par les cinétiques de consommation d'oxygène. Une récente étude vient de démontrer que le PCID pouvait stimuler une activation du système sympathique qui a pour effet améliorer l'oxygénation des tissus vasculaires à l'effort (sur dynamomètre) par la mesure de l'hémoglobine et de la myoglobine par spectroscopie à infrarouge (Horiuchi, Endo, et Thijssen 2015). De leur côté, l'auteur de cette étude justifie par cette explication les améliorations de performance observée par ses prédécesseurs. Cette hypothèse vient donc renforcer la théorie sur une meilleure utilisation de l'oxygène suite au PCID. Cependant, il peut y avoir d'autres mécanismes pouvant expliquer ce phénomène qui devront être étudiés.

### **L'apport à la communauté scientifique des effets du PCI induit par un test d'effort**

Nous sommes le premier groupe à établir une synthèse de la littérature et à élaborer un concept sur l'utilisation du PCI induit par un test d'effort chez les patients coronariens (Lalonde, Poirier, Arvisais, et coll. 2015). De nombreuses études sur le sujet utilisaient différentes données cliniques pour établir la présence du PCI à l'effort. Comme le suggérait l'équipe d'Uchida et coll., la communauté clinique et scientifique devrait clairement établir ces critères à l'aide de l'ECG (Uchida et coll. 2010). C'est ce que nous avons réussi à faire en tenant compte tous les études sur les sujets à travers une méta-analyse (Lalonde, Poirier, Sylvestre, et coll. 2015). Nos travaux viennent renforcer les

points soulignés par certaines études qui démontrent l'importance de l'exercice à haute intensité dans le domaine de la réadaptation cardiaque (Gielen et coll. 2015). De plus, l'équipe de Noël et coll. a déjà démontré que l'entraînement au-delà du seuil ischémique peut être sécuritaire s'il est bien supervisé (Noel et coll. 2007). La valeur ajoutée du PCID induit par un test d'effort est donc d'offrir une protection du myocarde supplémentaire aux patients lorsqu'ils effectuent des efforts à haute intensité. Toutefois, l'application de ce concept requiert beaucoup de supervision et un monitoring constant des patients. Le lien entre mes projets converge donc à ce point.

1-Est-ce que le PCID pourrait offrir des améliorations cliniques telles qu'observées dans notre méta-analyse chez les patients coronariens? En ce sens, on pourrait éventuellement comparer les effets du PCID et du PCI induit par un test d'effort sur un exercice subséquent. Une étude a déjà démontré que le PCID que la distance de marche chez des patients avec claudication intermittente (Saes et coll. 2013). Cliniquement, le PCID pourrait donc avoir des effets potentiellement intéressants en réadaptation.

2- En suivant les nouvelles recommandations de test à l'effort chez les patients coronariens qui incluent les analyses d'échange gazeux et suite à nos résultats, il serait intéressant d'étudier comment le PCID agit sur les cinétiques de consommation d'oxygène chez les patients coronariens (Guazzi et coll. 2012). En ce sens, il a été démontré que les cinétiques de consommation d'oxygène étaient ralenties lors d'un effort sous maximal chez les patients coronariens (Koike, Yajima, et coll. 1995) et chez les patients souffrants d'insuffisance cardiaque (Sietsema et coll. 1994; Zhang et coll. 1993; Cohen-Solal et coll. 1995). Pour pallier à ce problème, il a été démontré que l'angioplastie (Adachi et coll. 2000) et des vasodilatateurs (Koike, Hiroe, et coll. 1995)



pouvaient accélérer la cinétique de consommation d'oxygène. Ayant des effets dilatateurs via la stimulation de l'adénosine et de la NO, on pourrait alors investiguer si le PCID et même le PCI induit par un test d'effort pouvaient accélérer les cinétiques de consommation d'oxygène chez ce type de patients. Ayant observé pour la première fois que les cinétiques de consommation d'oxygène étaient accélérées chez les sujets sains, il serait pertinent de le tester chez des patients coronariens.

3-Voyant que le PCID réduit l'hystérésis à l'effort chez les sujets sains, pourrait-on observer le même phénomène chez les patients coronariens?

4-Dans le même ordre d'idée, nous pourrions également étudier les effets du PCI induit par un test d'effort sur le phénomène d'hystérésis sachant qu'il peut servir d'outil complémentaire au sous-décalage du segment ST.

5- Finalement, si un patient coronarien effectue un effort intense, est-ce que cela pourrait provoquer le PCI à son insu? Si oui, est-ce que cette protection peut être bénéfique pour les sujets dans leurs activités de la vie quotidienne en augmentant leur tolérance via la deuxième fenêtre de protection?

## Conclusion

Avec l'émergence du phénomène de préconditionnement ischémique, plusieurs études expérimentales ont été publiées dans les bases électroniques afin d'y comprendre les mécanismes. Malgré les questionnements en ce qui a trait aux voies de signalisation, le PCI induit par un brassard à pression artérielle a gagné en popularité dans les études cliniques (et à travers des méta-analyses) pour ses effets protecteurs en chirurgie cardiaque et sa simplicité d'application. Par son effet dilatateur et son action sur la mitochondrie, l'intérêt de l'application du PCID s'est transposé dans le monde sportif. À la suite de légères améliorations de performance (1-4 %) démontrées par certaines études, nous voulions approfondir les connaissances de cette technique. Nos objectifs étaient de délimiter son spectre d'application via les différents types d'effort et d'observer les changements physiologiques. De ce fait, nos projets ont établi que le PCID n'avait pas d'effets sur l'amélioration de la performance pour les efforts supramaximaux de courte durée (moins de 30 secondes), ce qui a été corroboré par d'autres groupes de chercheurs. Nous sommes également les premiers à fournir une explication physiologique qui se cache derrière les améliorations à l'effet par l'accélération des courbes de consommation d'oxygène à différentes intensités. Nous croyons qu'il y aurait une meilleure utilisation de l'énergie oxydative en début d'effort, ce qui aurait pour effet d'épargner l'énergie provenant de la voie métabolique anaérobie. Nous estimons que cette épargne d'énergie pourrait expliquer les petites améliorations de performance observées par les études précédentes. La légère amélioration induite par le PCID pourrait faire la différence dans les sports de haut niveau où les secondes sont déterminantes au classement final. Conséquemment, malgré que la technique soit simple et bien tolérée par les participants,

nous recommandons davantage d'études afin d'identifier les sports qui pourraient réellement profiter de la méthode et des recherches plus approfondies afin d'optimiser le temps alloué à l'intervention.

Notre réflexion fait un aller-retour entre la performance sportive et la réadaptation par l'exercice. Avec les résultats que nous avons observés, nous soumettons l'hypothèse que le PCID pourrait avoir des effets similaires au PCI induit par le test d'effort (sur l'ECG) et potentiellement sur les cinétiques de consommation d'oxygène chez les patients coronariens. Grâce à notre méta-analyse, nous avons clairement établi que le PCI induit par un test d'effort chez les patients coronariens diminue le temps et l'amplitude d'ischémie (par le segment ST) et améliore la consommation d'oxygène du cœur à l'effort via le double produit. Nous avons également discuté de l'application du PCI induit par un test d'effort dans un contexte de réadaptation via notre revue systématique de la littérature. Afin d'améliorer les interventions en réadaptation, nous croyons que le PCID pourrait être un outil clinique de choix afin d'assurer la sécurité des patients lors de l'entraînement. De plus, nos résultats ont également révélé que le PCID réduisait l'intervalle QT lors de la repolarisation à l'effort chez les sujets sains. Il serait d'autant plus intéressant d'observer ce phénomène chez les patients en réadaptation.

## Références

- Adachi, H., A. Koike, A. Niwa, A. Sato, T. Takamoto, F. Marumo, and M. Hiroe. 2000. Percutaneous transluminal coronary angioplasty improves oxygen uptake kinetics during the onset of exercise in patients with coronary artery disease. *Chest* 118 (2):329-35.
- Akao, M., A. Ohler, B. O'Rourke, and E. Marban. 2001. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels inhibit apoptosis induced by oxidative stress in cardiac cells. *Circ Res* 88 (12):1267-75.
- Albrecht, M., K. Zitta, B. Bein, G. Wennemuth, O. Broch, J. Renner, T. Schuett, F. Lauer, D. Maahs, L. Hummitzsch, J. Cremer, K. Zacharowski, and P. Meybohm. 2013. Remote ischemic preconditioning regulates HIF-1 $\alpha$  levels, apoptosis and inflammation in heart tissue of cardiosurgical patients: a pilot experimental study. *Basic Res Cardiol* 108 (1):314.
- Ali, N., F. Rizwi, A. Iqbal, and A. Rashid. 2010. Induced remote ischemic preconditioning on ischemia-reperfusion injury in patients undergoing coronary artery bypass. *J Coll Physicians Surg Pak* 20 (7):427-31.
- Ali, Z. A., C. J. Callaghan, E. Lim, A. A. Ali, S. A. Nouraei, A. M. Akthar, J. R. Boyle, K. Varty, R. K. Kharbanda, D. P. Dutka, and M. E. Gaunt. 2007. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation* 116 (11 Suppl):I98-105.
- Alreja, G., D. Bugano, and A. Lotfi. 2012. Effect of remote ischemic preconditioning on myocardial and renal injury: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Invasive Cardiol* 24 (2):42-8.
- Amsterdam, E. A., J. L. Hughes, A. N. DeMaria, R. Zelis, and D. T. Mason. 1974. Indirect assessment of myocardial oxygen consumption in the evaluation of mechanisms and therapy of angina pectoris. *Am J Cardiol* 33 (6):737-43.
- Andreas, M., A. I. Schmid, M. Keilani, D. Doberer, J. Bartko, R. Crevenna, E. Moser, and M. Wolzt. 2011. Effect of ischemic preconditioning in skeletal muscle

- measured by functional magnetic resonance imaging and spectroscopy: a randomized crossover trial. *J Cardiovasc Magn Reson* 13:32.
- Ayalon, A; Inbar, O; Bar-Or, O. 1974. Relationships among measurements of explosive strength and anaerobic power. *Biomechanics IV. International series on sport sciences* 572–577.
- Bailey, T. G., G. K. Birk, N. T. Cable, G. Atkinson, D. J. Green, H. Jones, and D. H. Thijssen. 2012. Remote ischemic preconditioning prevents reduction in brachial artery flow-mediated dilation after strenuous exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 303 (5):H533-8.
- Bailey, T. G., H. Jones, W. Gregson, G. Atkinson, N. T. Cable, and D. H. Thijssen. 2012. Effect of Ischemic Preconditioning on Lactate Accumulation and Running Performance. *Medicine and science in sports and exercise*.
- Repeated Author. 2012. Effect of ischemic preconditioning on lactate accumulation and running performance. *Med Sci Sports Exerc* 44 (11):2084-9.
- Baker, J. S., M. C. McCormick, and R. A. Robergs. 2010. Interaction among Skeletal Muscle Metabolic Energy Systems during Intense Exercise. *J Nutr Metab* 2010:905612.
- Balady, G. J., R. Arena, K. Sietsema, J. Myers, L. Coke, G. F. Fletcher, D. Forman, B. Franklin, M. Guazzi, M. Gulati, S. J. Keteyian, C. J. Lavie, R. Macko, D. Mancini, R. V. Milani, Cardiac Rehabilitation American Heart Association Exercise, Cardiology Prevention Committee of the Council on Clinical, Epidemiology Council on, Prevention, Disease Council on Peripheral Vascular, Care Interdisciplinary Council on Quality of, and Research Outcomes. 2010. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 122 (2):191-225.
- Balke, B., and R. W. Ware. 1959. An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. *US Armed Forces Med J* 10 (6):675-88.
- Banerjee, A., C. Locke-Winter, K. B. Rogers, M. B. Mitchell, E. C. Brew, C. B. Cairns, D. D. Bensard, and A. H. Harken. 1993. Preconditioning against myocardial dysfunction after ischemia and reperfusion by an alpha 1-adrenergic mechanism. *Circ Res* 73 (4):656-70.

- Bangsbo, J. 2000. Muscle oxygen uptake in humans at onset of and during intense exercise. *Acta Physiol Scand* 168 (4):457-64.
- Bar-Or, O. 1987. The Wingate anaerobic test. An update on methodology, reliability and validity. *Sports Med* 4 (6):381-94.
- Barbosa, T. C., A. C. Machado, I. D. Braz, I. A. Fernandes, L. C. Vianna, A. C. Nobrega, and B. M. Silva. 2014. Remote ischemic preconditioning delays fatigue development during handgrip exercise. *Scand J Med Sci Sports*.
- Barstow, T. J., and P. A. Mole. 1991. Linear and nonlinear characteristics of oxygen uptake kinetics during heavy exercise. *J Appl Physiol (1985)* 71 (6):2099-106.
- Baxter, G. F., F. M. Goma, and D. M. Yellon. 1997. Characterisation of the infarct-limiting effect of delayed preconditioning: timecourse and dose-dependency studies in rabbit myocardium. *Basic Res Cardiol* 92 (3):159-67.
- Baxter, G. F., M. S. Marber, V. C. Patel, and D. M. Yellon. 1994. Adenosine receptor involvement in a delayed phase of myocardial protection 24 hours after ischemic preconditioning. *Circulation* 90 (6):2993-3000.
- Beaver, W. L., K. Wasserman, and B. J. Whipp. 1986. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol (1985)* 60 (6):2020-7.
- Bilinska, M., S. Rudnicki, and A. Beresewicz. 2000. Delayed attenuation of myocardial ischemia with repeated exercise in subjects with stable angina: a possible model for the second window of protection? *Basic Res Cardiol* 95 (5):418-23.
- Billat, V., J. C. Renoux, J. Pinoteau, B. Petit, and J. P. Koralsztein. 1995. Times to exhaustion at 90, 100 and 105% of velocity at VO<sub>2</sub> max (maximal aerobic speed) and critical speed in elite long-distance runners. *Arch Physiol Biochem* 103 (2):129-35.
- Birincioglu, M., X. M. Yang, S. D. Critz, M. V. Cohen, and J. M. Downey. 1999. S-T segment voltage during sequential coronary occlusions is an unreliable marker of preconditioning. *Am J Physiol* 277 (6 Pt 2):H2435-41.
- Birnbaum, Y., S. L. Hale, and R. A. Kloner. 1997. Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. *Circulation* 96 (5):1641-6.

- Bjerregaard, P., and I. Gussak. 2005. Short QT syndrome: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2 (2):84-7.
- Blettner, M., W. Sauerbrei, B. Schlehofer, T. Scheuchenpflug, and C. Friedenreich. 1999. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol* 28 (1):1-9.
- Bogaty, P., J. G. Kingma, J. Guimond, P. Poirier, L. Boyer, L. Charbonneau, and G. R. Dagenais. 2001. Myocardial perfusion imaging findings and the role of adenosine in the warm-up angina phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 37 (2):463-9.
- Bogaty, P., J. G. Kingma, Jr., N. M. Robitaille, S. Plante, S. Simard, L. Charbonneau, and J. G. Dumesnil. 1998. Attenuation of myocardial ischemia with repeated exercise in subjects with chronic stable angina: relation to myocardial contractility, intensity of exercise and the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel. *Journal of the American College of Cardiology* 32 (6):1665-71.
- Bonventre, J. V. 2002. Kidney ischemic preconditioning. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11 (1):43-8.
- Borg, G., and H. Linderholm. 1970. Exercise performance and perceived exertion in patients with coronary insufficiency, arterial hypertension and vasoregulatory asthenia. *Acta Med Scand* 187 (1-2):17-26.
- Bosco, C., P. Luhtanen, and P. V. Komi. 1983. A simple method for measurement of mechanical power in jumping. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 50 (2):273-82.
- Botker, H. E., R. Kharbanda, M. R. Schmidt, M. Bottcher, A. K. Kalsoft, C. J. Terkelsen, K. Munk, N. H. Andersen, T. M. Hansen, S. Trautner, J. F. Lassen, E. H. Christiansen, L. R. Krusell, S. D. Kristensen, L. Thuesen, S. S. Nielsen, M. Rehling, H. T. Sorensen, A. N. Redington, and T. T. Nielsen. 2010. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 375 (9716):727-34.
- Brooks, G. A., and G. A. Gaesser. 1980. End points of lactate and glucose metabolism after exhausting exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 49 (6):1057-69.

- Bruce, R. A. 1971. Exercise testing of patients with coronary heart disease. Principles and normal standards for evaluation. *Ann Clin Res* 3 (6):323-32.
- Burckhardt, B., X. M. Yang, A. Tsuchida, K. M. Mullane, J. M. Downey, and M. V. Cohen. 1995. Adenosine extends the window of protection afforded by ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Cardiovasc Res* 29 (5):653-7.
- Cheung, M. M., R. K. Kharbada, I. E. Konstantinov, M. Shimizu, H. Frndova, J. Li, H. M. Holtby, P. N. Cox, J. F. Smallhorn, G. S. Van Arsdell, and A. N. Redington. 2006. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol* 47 (11):2277-82.
- Chu, M. J., R. Vather, A. J. Hickey, A. R. Phillips, and A. S. Bartlett. 2015. Impact of ischemic preconditioning on experimental steatotic livers following hepatic ischemia-reperfusion injury: a systematic review. *HPB (Oxford)* 17 (1):1-10.
- Clevidence, M. W., R. E. Mowery, and M. R. Kushnick. 2012. The effects of ischemic preconditioning on aerobic and anaerobic variables associated with submaximal cycling performance. *European journal of applied physiology* 112 (10):3649-54.
- Cohen-Solal, A., T. Laperche, D. Morvan, M. Geneves, B. Caviezel, and R. Gourgon. 1995. Prolonged kinetics of recovery of oxygen consumption after maximal graded exercise in patients with chronic heart failure. Analysis with gas exchange measurements and NMR spectroscopy. *Circulation* 91 (12):2924-32.
- Cohen, M. V., S. Philipp, T. Krieg, L. Cui, A. Kuno, V. Solodushko, and J. M. Downey. 2007. Preconditioning-mimetics bradykinin and DADLE activate PI3-kinase through divergent pathways. *J Mol Cell Cardiol* 42 (4):842-51.
- Cohen, M. V., X. M. Yang, G. S. Liu, G. Heusch, and J. M. Downey. 2001. Acetylcholine, bradykinin, opioids, and phenylephrine, but not adenosine, trigger preconditioning by generating free radicals and opening mitochondrial K(ATP) channels. *Circ Res* 89 (3):273-8.
- Cohen, M. V., X. M. Yang, T. Neumann, G. Heusch, and J. M. Downey. 2000. Favorable remodeling enhances recovery of regional myocardial function in the weeks after infarction in ischemically preconditioned hearts. *Circulation* 102 (5):579-83.



- Connolly, M., A. Bilgin-Freiert, B. Ellingson, J. R. Dusick, D. Liebeskind, J. Saver, and N. R. Gonzalez. 2013. Peripheral vascular disease as remote ischemic preconditioning, for acute stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 115 (10):2124-9.
- Cook, D. J., C. D. Mulrow, and R. B. Haynes. 1997. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 126 (5):376-80.
- Coso, J. D., and R. Mora-Rodriguez. 2006. Validity of cycling peak power as measured by a short-sprint test versus the Wingate anaerobic test. *Appl Physiol Nutr Metab* 31 (3):186-9.
- Costa, A. D., and K. D. Garlid. 2008. Intramitochondrial signaling: interactions among mitoKATP, PKCepsilon, ROS, and MPT. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295 (2):H874-82.
- Costa, A. D., R. Jakob, C. L. Costa, K. Andrukhiv, I. C. West, and K. D. Garlid. 2006. The mechanism by which the mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel opening and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> inhibit the mitochondrial permeability transition. *J Biol Chem* 281 (30):20801-8.
- Craig, A. B., Jr. 1986. Breath holding during the turn in competitive swimming. *Med Sci Sports Exerc* 18 (4):402-7.
- Cribier, A., L. Korsatz, R. Koning, P. Rath, H. Gamra, G. Stix, S. Merchant, C. Chan, and B. Letac. 1992. Improved myocardial ischemic response and enhanced collateral circulation with long repetitive coronary occlusion during angioplasty: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 20 (3):578-86.
- Crisafulli, A., F. Tangianu, F. Tocco, A. Concu, O. Mamei, G. Mulliri, and M. A. Caria. 2011. Ischemic preconditioning of the muscle improves maximal exercise performance but not maximal oxygen uptake in humans. *J Appl Physiol* 111 (2):530-6.
- D'Ascenzo, F., E. Cavallero, C. Moretti, P. Omede, F. Sciuto, I. A. Rahman, R. S. Bonser, J. Yunseok, R. Wagner, T. Freiburger, G. Kunst, M. S. Marber, M. Thielmann, B. Ji, Y. M. Amr, M. G. Modena, G. B. Zoccai, I. Sheiban, and F. Gaita. 2012. Remote ischaemic preconditioning in coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Heart* 98 (17):1267-71.

- D'Ascenzo, F., C. Moretti, P. Omede, E. Cerrato, E. Cavallero, F. Er, D. G. Presutti, F. Colombo, G. Crimi, F. Conrotto, J. J. Dinicolantonio, S. Chen, A. Prasad, G. Biondi Zoccai, and F. Gaita. 2014. Cardiac remote ischaemic preconditioning reduces periprocedural myocardial infarction for patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomised clinical trials. *EuroIntervention* 9 (12):1463-71.
- de Groot, P. C., D. H. Thijssen, M. Sanchez, R. Ellenkamp, and M. T. Hopman. 2010. Ischemic preconditioning improves maximal performance in humans. *Eur J Appl Physiol* 108 (1):141-6.
- Dickson, E. W., C. P. Reinhardt, F. P. Renzi, R. C. Becker, W. A. Porcaro, and S. O. Heard. 1999. Ischemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: preliminary evidence. *J Thromb Thrombolysis* 8 (2):123-9.
- Dong, J. H., Y. X. Liu, E. S. Ji, and R. R. He. 2004. [Limb ischemic preconditioning reduces infarct size following myocardial ischemia-reperfusion in rats]. *Sheng Li Xue Bao* 56 (1):41-6.
- Dos Santos, P., A. J. Kowaltowski, M. N. Laclau, S. Seetharaman, P. Paucek, S. Boudina, J. B. Thambo, L. Tariosse, and K. D. Garlid. 2002. Mechanisms by which opening the mitochondrial ATP-sensitive K(+) channel protects the ischemic heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283 (1):H284-95.
- Duncker, D. J., and R. J. Bache. 2008. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 88 (3):1009-86.
- Ebrahim, Z., D. M. Yellon, and G. F. Baxter. 2001. Bradykinin elicits "second window" myocardial protection in rat heart through an NO-dependent mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281 (3):H1458-64.
- Faisal, A., K. R. Beavers, A. D. Robertson, and R. L. Hughson. 2009. Prior moderate and heavy exercise accelerate oxygen uptake and cardiac output kinetics in endurance athletes. *J Appl Physiol (1985)* 106 (5):1553-63.
- Faisal, A., K. S. Dyson, and R. L. Hughson. 2010. Prolonged ischaemia impairs muscle blood flow and oxygen uptake dynamics during subsequent heavy exercise. *J Physiol* 588 (Pt 19):3785-97.

- Fenn, W. O., and B. S. Marsh. 1935. Muscular force at different speeds of shortening. *J Physiol* 85 (3):277-97.
- Foster, G. P., P. C. Giri, D. M. Rogers, S. R. Larson, and J. D. Anholm. 2014. Ischemic preconditioning improves oxygen saturation and attenuates hypoxic pulmonary vasoconstriction at high altitude. *High Alt Med Biol* 15 (2):155-61.
- Foster, G. P., D. E. Westerdahl, L. A. Foster, J. V. Hsu, and J. D. Anholm. 2011. Ischemic preconditioning of the lower extremity attenuates the normal hypoxic increase in pulmonary artery systolic pressure. *Respir Physiol Neurobiol* 179 (2-3):248-53.
- Franklin, B. A., K. Bonzheim, S. Gordon, and G. C. Timmis. 1998. Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* 114 (3):902-6.
- Gaitanos, G. C., C. Williams, L. H. Boobis, and S. Brooks. 1993. Human muscle metabolism during intermittent maximal exercise. *J Appl Physiol* (1985) 75 (2):712-9.
- Garg, A. X., D. Hackam, and M. Tonelli. 2008. Systematic review and meta-analysis: when one study is just not enough. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 (1):253-60.
- Garg, A. X., A. V. Iansavichus, M. Kastner, L. A. Walters, N. Wilczynski, K. A. McKibbin, R. C. Yang, F. Rehman, and R. B. Haynes. 2006. Lost in publication: Half of all renal practice evidence is published in non-renal journals. *Kidney Int* 70 (11):1995-2005.
- Garlid, K. D., and P. Paucek. 2001. The mitochondrial potassium cycle. *IUBMB Life* 52 (3-5):153-8.
- Garlid, K. D., P. Paucek, V. Yarov-Yarovoy, H. N. Murray, R. B. Darbenzio, A. J. D'Alonzo, N. J. Lodge, M. A. Smith, and G. J. Grover. 1997. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. Possible mechanism of cardioprotection. *Circ Res* 81 (6):1072-82.
- Garlid, K. D., P. Paucek, V. Yarov-Yarovoy, X. Sun, and P. A. Schindler. 1996. The mitochondrial KATP channel as a receptor for potassium channel openers. *J Biol Chem* 271 (15):8796-9.

- Gennai, S., C. Pison, and R. Briot. 2014. [Ischemia-reperfusion injury after lung transplantation]. *Presse Med* 43 (9):921-30.
- Gho, B. C., R. G. Schoemaker, M. A. van den Doel, D. J. Duncker, and P. D. Verdouw. 1996. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation* 94 (9):2193-200.
- Gibson, N., B. Mahony, C. Tracey, S. Fawkner, and A. Murray. 2015. Effect of ischemic preconditioning on repeated sprint ability in team sport athletes. *J Sports Sci* 33 (11):1182-8.
- Gibson, N., J. White, M. Neish, and A. Murray. 2013. Effect of ischemic preconditioning on land-based sprinting in team-sport athletes. *Int J Sports Physiol Perform* 8 (6):671-6.
- Gielen, S., M. H. Laughlin, C. O'Conner, and D. J. Duncker. 2015. Exercise training in patients with heart disease: review of beneficial effects and clinical recommendations. *Prog Cardiovasc Dis* 57 (4):347-55.
- Goslin, B. R., and T. E. Graham. 1985. A comparison of 'anaerobic' components of O<sub>2</sub> debt and the Wingate test. *Can J Appl Sport Sci* 10 (3):134-40.
- Goto, M., Y. Liu, X. M. Yang, J. L. Ardell, M. V. Cohen, and J. M. Downey. 1995. Role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res* 77 (3):611-21.
- Granier, P., B. Mercier, J. Mercier, F. Anselme, and C. Prefaut. 1995. Aerobic and anaerobic contribution to Wingate test performance in sprint and middle-distance runners. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 70 (1):58-65.
- Grassi, B. 2001. Regulation of oxygen consumption at exercise onset: is it really controversial? *Exerc Sport Sci Rev* 29 (3):134-8.
- Gross, G. J. 2000. The role of mitochondrial KATP channels in cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 95 (4):280-4.
- Guazzi, M., V. Adams, V. Conraads, M. Halle, A. Mezzani, L. Vanhees, R. Arena, G. F. Fletcher, D. E. Forman, D. W. Kitzman, C. J. Lavie, J. Myers, Eacpr, and Aha. 2012. EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J* 33 (23):2917-27.

- Hachana, Y., A. Attia, S. Nassib, R. J. Shephard, and M. S. Chelly. 2012. Test-retest reliability, criterion-related validity, and minimal detectable change of score on an abbreviated Wingate test for field sport participants. *J Strength Cond Res* 26 (5):1324-30.
- Hajrasouliha, A. R., S. Tavakoli, M. Ghasemi, P. Jabejdar-Maralani, H. Sadeghipour, F. Ebrahimi, and A. R. Dehpour. 2008. Endogenous cannabinoids contribute to remote ischemic preconditioning via cannabinoid CB2 receptors in the rat heart. *Eur J Pharmacol* 579 (1-3):246-52.
- Halestrap, A. P., S. J. Clarke, and S. A. Javadov. 2004. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion--a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 61 (3):372-85.
- Hansen, J. E. 1984. Exercise instruments, schemes, and protocols for evaluating the dyspneic patient. *Am Rev Respir Dis* 129 (2 Pt 2):S25-7.
- Haseler, L. J., R. S. Richardson, J. S. Videen, and M. C. Hogan. 1998. Phosphocreatine hydrolysis during submaximal exercise: the effect of FIO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* (1985) 85 (4):1457-63.
- Hausenloy, D. J., P. K. Mwamure, V. Venugopal, J. Harris, M. Barnard, E. Grundy, E. Ashley, S. Vichare, C. Di Salvo, S. Kolvekar, M. Hayward, B. Keogh, R. J. MacAllister, and D. M. Yellon. 2007. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 370 (9587):575-9.
- Hausenloy, D. J., A. Tsang, M. M. Mocanu, and D. M. Yellon. 2005. Ischemic preconditioning protects by activating prosurvival kinases at reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288 (2):H971-6.
- Hausenloy, D. J., and D. M. Yellon. 2007. Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion. *Pharmacol Ther* 116 (2):173-91.
- Haynes, R. B., C. Cotoi, J. Holland, L. Walters, N. Wilczynski, D. Jedraszewski, J. McKinlay, R. Parrish, K. A. McKibbin, and Project McMaster Premium Literature Service. 2006. Second-order peer review of the medical literature for clinical practitioners. *JAMA* 295 (15):1801-8.

- Haynes, R. B., P. J. Devereaux, and G. H. Guyatt. 2002. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ* 324 (7350):1350.
- Heberden, W. 1772. Some account of a disorder of the breast. *Med Trans, R Coll Physicians London* 2:59-67.
- Henry, F. M. 1951. Aerobic oxygen consumption and alactic debt in muscular work. *J Appl Physiol* 3 (7):427-38.
- Hill, A. V., C. N. Long, and H. Lupton. 1924. The effect of fatigue on the relation between work and speed, in contraction of human arm muscles. *J Physiol* 58 (4-5):334-7.
- Hittinger, E. A., J. L. Maher, M. S. Nash, A. C. Perry, J. F. Signorile, J. Kressler, and K. A. Jacobs. 2015. Ischemic preconditioning does not improve peak exercise capacity at sea level or simulated high altitude in trained male cyclists. *Appl Physiol Nutr Metab* 40 (1):65-71.
- Hohwu Christensen, E., and P. Hogberg. 1950. Steady-state, O<sub>2</sub>-deficit and O<sub>2</sub>-debt at severe work. *Arbeitsphysiologie* 14 (3):251-4.
- Holmuhamedov, E. L., S. Jovanovic, P. P. Dzeja, A. Jovanovic, and A. Terzic. 1998. Mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels modulate cardiac mitochondrial function. *Am J Physiol* 275 (5 Pt 2):H1567-76.
- Holmuhamedov, E. L., L. Wang, and A. Terzic. 1999. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel openers prevent Ca<sup>2+</sup> overload in rat cardiac mitochondria. *J Physiol* 519 Pt 2:347-60.
- Hoole, S. P., P. M. Heck, L. Sharples, S. N. Khan, R. Duehmke, C. G. Densem, S. C. Clarke, L. M. Shapiro, P. M. Schofield, M. O'Sullivan, and D. P. Dutka. 2009. Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study: a prospective, randomized control trial. *Circulation* 119 (6):820-7.
- Horiuchi, M., J. Endo, and D. H. Thijssen. 2015. Impact of ischemic preconditioning on functional sympatholysis during handgrip exercise in humans. *Physiol Rep* 3 (2).
- Hoshida, S., T. Kuzuya, H. Fuji, N. Yamashita, H. Oe, M. Hori, K. Suzuki, N. Taniguchi, and M. Tada. 1993. Sublethal ischemia alters myocardial antioxidant activity in canine heart. *Am J Physiol* 264 (1 Pt 2):H33-9.

- Hsia, D., R. Casaburi, A. Pradhan, E. Torres, and J. Porszasz. 2009. Physiological responses to linear treadmill and cycle ergometer exercise in COPD. *Eur Respir J* 34 (3):605-15.
- Hughson, R. L. 1984. Alterations in the oxygen deficit-oxygen debt relationships with beta-adrenergic receptor blockade in man. *J Physiol* 349:375-87.
- Repeated Author. 2009. Oxygen uptake kinetics: historical perspective and future directions. *Appl Physiol Nutr Metab* 34 (5):840-50.
- Hughson, R. L., J. K. Shoemaker, M. E. Tschakovsky, and J. M. Kowalchuk. 1996. Dependence of muscle VO<sub>2</sub> on blood flow dynamics at onset of forearm exercise. *J Appl Physiol (1985)* 81 (4):1619-26.
- Imagawa, Ji, G. F. Baxter, and D. M. Yellon. 1997. Genistein, a tyrosine kinase inhibitor, blocks the "second window of protection" 48 h after ischemic preconditioning in the rabbit. *J Mol Cell Cardiol* 29 (7):1885-93.
- Ishida, T., K. Yarimizu, D. C. Gute, and R. J. Korthuis. 1997. Mechanisms of ischemic preconditioning. *Shock* 8 (2):86-94.
- Jean-St-Michel, E., C. Manlhiot, J. Li, M. Tropak, M. M. Michelsen, M. R. Schmidt, B. W. McCrindle, G. D. Wells, and A. N. Redington. 2010. Remote Preconditioning Improves Maximal Performance in Highly-Trained Athletes. *Med Sci Sports Exerc.*
- Jhanji, S., J. Dawson, and R. M. Pearse. 2008. Cardiac output monitoring: basic science and clinical application. *Anaesthesia* 63 (2):172-81.
- Jordan, A. N., R. Jurca, E. H. Abraham, A. Salikhova, J. K. Mann, G. M. Morss, T. S. Church, A. Lucia, and C. P. Earnest. 2004. Effects of oral ATP supplementation on anaerobic power and muscular strength. *Med Sci Sports Exerc* 36 (6):983-90.
- Juhaszova, M., D. B. Zorov, S. H. Kim, S. Pepe, Q. Fu, K. W. Fishbein, B. D. Ziman, S. Wang, K. Ytrehus, C. L. Antos, E. N. Olson, and S. J. Sollott. 2004. Glycogen synthase kinase-3beta mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J Clin Invest* 113 (11):1535-49.
- Kant, R., V. Diwan, A. S. Jaggi, N. Singh, and D. Singh. 2008. Remote renal preconditioning-induced cardioprotection: a key role of hypoxia inducible factor-prolyl 4-hydroxylases. *Mol Cell Biochem* 312 (1-2):25-31.

- Kay, P., J. Kittelson, and R. A. Stewart. 2000. Relation between duration and intensity of first exercise and "warm up" in ischaemic heart disease. *Heart* 83 (1):17-21.
- Kennedy, S., K. A. Kane, N. J. Pyne, and S. Pyne. 2009. Targeting sphingosine-1-phosphate signalling for cardioprotection. *Curr Opin Pharmacol* 9 (2):194-201.
- Kharbanda, R. K., U. M. Mortensen, P. A. White, S. B. Kristiansen, M. R. Schmidt, J. A. Hoschitzky, M. Vogel, K. Sorensen, A. N. Redington, and R. MacAllister. 2002. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation* 106 (23):2881-3.
- Kirino, T. 2002. Ischemic tolerance. *J Cereb Blood Flow Metab* 22 (11):1283-96.
- Kitakaze, M., M. Hori, S. Takashima, H. Sato, M. Inoue, and T. Kamada. 1993. Ischemic preconditioning increases adenosine release and 5'-nucleotidase activity during myocardial ischemia and reperfusion in dogs. Implications for myocardial salvage. *Circulation* 87 (1):208-15.
- Kjeld, T., M. R. Rasmussen, T. Jattu, H. B. Nielsen, and N. H. Secher. 2014. Ischemic preconditioning of one forearm enhances static and dynamic apnea. *Med Sci Sports Exerc* 46 (1):151-5.
- Koike, A., M. Hiroe, T. Yajima, H. Adachi, N. Shimizu, H. Kano, K. Sugimoto, Y. Miyahara, M. Korenaga, and F. Marumo. 1995. Effects of nicorandil on kinetics of oxygen uptake at the onset of exercise in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 76 (7):449-52.
- Koike, A., T. Yajima, H. Adachi, N. Shimizu, H. Kano, K. Sugimoto, A. Niwa, F. Marumo, and M. Hiroe. 1995. Evaluation of exercise capacity using submaximal exercise at a constant work rate in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 91 (6):1719-24.
- Konstantinov, I. E., S. Arab, R. K. Kharbanda, J. Li, M. M. Cheung, V. Cherepanov, G. P. Downey, P. P. Liu, E. Cukerman, J. G. Coles, and A. N. Redington. 2004. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics* 19 (1):143-50.
- Konstantinov, I. E., S. Arab, J. Li, J. G. Coles, C. Boscarino, A. Mori, E. Cukerman, F. Dawood, M. M. Cheung, M. Shimizu, P. P. Liu, and A. N. Redington. 2005. The



- remote ischemic preconditioning stimulus modifies gene expression in mouse myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130 (5):1326-32.
- Konstantinov, I. E., J. Li, M. M. Cheung, M. Shimizu, J. Stokoe, R. K. Kharbanda, and A. N. Redington. 2005. Remote ischemic preconditioning of the recipient reduces myocardial ischemia-reperfusion injury of the denervated donor heart via a Katp channel-dependent mechanism. *Transplantation* 79 (12):1691-5.
- Korge, P., H. M. Honda, and J. N. Weiss. 2001. Regulation of the mitochondrial permeability transition by matrix  $\text{Ca}^{2+}$  and voltage during anoxia/reoxygenation. *Am J Physiol Cell Physiol* 280 (3):C517-26.
- Kramer, D. B., and P. J. Zimetbaum. 2011. Long-QT syndrome. *Cardiol Rev* 19 (5):217-25.
- Kraus, AS; Pasha, EP; Machin, DR; Alkatan, M; Kloner, RA and Tanaka, H. 2015. Bilateral Upper Limb Remote Ischemic Preconditioning Improves Anaerobic Power. *The Open Sports Medicine Journal* 9 (1):1-6.
- Krogh, A., and J. Lindhard. 1913. The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *J Physiol* 47 (1-2):112-36.
- Kuno, A., S. D. Critz, L. Cui, V. Solodushko, X. M. Yang, T. Krahn, B. Albrecht, S. Philipp, M. V. Cohen, and J. M. Downey. 2007. Protein kinase C protects preconditioned rabbit hearts by increasing sensitivity of adenosine A2b-dependent signaling during early reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 43 (3):262-71.
- Lalonde, F., and D. Y. Curnier. 2015. Can anaerobic performance be improved by remote ischemic preconditioning? *J Strength Cond Res* 29 (1):80-5.
- Lalonde, F., P. Poirier, D. Arvisais, and D. Curnier. 2015. Exercise-induced ischemic preconditioning and the potential application to cardiac rehabilitation: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 35 (2):93-102.
- Lalonde, F., P. Poirier, M. P. Sylvestre, D. Arvisais, and D. Curnier. 2015. Exercise-induced ischemic preconditioning detected by sequential exercise stress tests: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 22 (1):100-12.
- Lambiase, P. D., R. J. Edwards, M. R. Cusack, C. A. Bucknall, S. R. Redwood, and M. S. Marber. 2003. Exercise-induced ischemia initiates the second window of

- protection in humans independent of collateral recruitment. *J Am Coll Cardiol* 41 (7):1174-82.
- Lauer, M. S., C. E. Pothier, Y. B. Chernyak, R. Brunken, M. Lieber, C. Apperson-Hansen, and J. M. Starobin. 2006. Exercise-induced QT/R-R-interval hysteresis as a predictor of myocardial ischemia. *J Electrocardiol* 39 (3):315-23.
- Lawson, C. S., and J. M. Downey. 1993. Preconditioning: state of the art myocardial protection. *Cardiovasc Res* 27 (4):542-50.
- Li, C., Y. S. Li, M. Xu, S. H. Wen, X. Yao, Y. Wu, C. Y. Huang, W. Q. Huang, and K. X. Liu. 2013. Limb remote ischemic preconditioning for intestinal and pulmonary protection during elective open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 118 (4):842-52.
- Li, G. C., J. A. Vasquez, K. P. Gallagher, and B. R. Lucchesi. 1990. Myocardial protection with preconditioning. *Circulation* 82 (2):609-19.
- Li J, Rohailla S, Gelber N, Rutka J, Sabah N, Gladstone RA, Wei C, Hu P, Kharbanda RK, Redington AN (2014) MicroRNA-14 is a circulating effector of remote ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol*.
- Li J, Xu J, Cheng Y, Wang F, Song Y, Xiao J (2013) Circulating microRNAs as mirrors of acute coronary syndromes: MiRacle or quagMire? *J Cell Mol Med* 17:1363–1370. doi:10.1111/jcmm.12148.
- Li, Y. J., Z. S. Xiao, C. F. Peng, and H. W. Deng. 1996. Calcitonin gene-related peptide-induced preconditioning protects against ischemia-reperfusion injury in isolated rat hearts. *Eur J Pharmacol* 311 (2-3):163-7.
- Linnarsson, D., J. Karlsson, L. Fagraeus, and B. Saltin. 1974. Muscle metabolites and oxygen deficit with exercise in hypoxia and hyperoxia. *J Appl Physiol* 36 (4):399-402.
- Liu, G. S., J. Thornton, D. M. Van Winkle, A. W. Stanley, R. A. Olsson, and J. M. Downey. 1991. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 84 (1):350-6.

- Liu, Y., A. Tsuchida, M. V. Cohen, and J. M. Downey. 1995. Pretreatment with angiotensin II activates protein kinase C and limits myocardial infarction in isolated rabbit hearts. *J Mol Cell Cardiol* 27 (3):883-92.
- Lockie, T. P., M. C. Rolandi, A. Guilcher, D. Perera, K. De Silva, R. Williams, K. N. Asrress, K. Patel, S. Plein, P. Chowienczyk, M. Siebes, S. R. Redwood, and M. S. Marber. 2012. Synergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary circulations that underlie the warm-up angina phenomenon. *Circulation* 126 (22):2565-74.
- MacAlpin, R. N., and A. A. Kattus. 1965. Adaptation to exercise in angina pectoris. *Trans Assoc Life Insur Med Dir Am* 49:233-70.
- MacDonald, M. J., H. L. Naylor, M. E. Tschakovsky, and R. L. Hughson. 2001. Peripheral circulatory factors limit rate of increase in muscle O<sub>2</sub> uptake at onset of heavy exercise. *J Appl Physiol (1985)* 90 (1):83-9.
- Marber, M. S., M. D. Joy, and D. M. Yellon. 1994. Is warm-up in angina ischaemic preconditioning? *Br Heart J* 72 (3):213-5.
- Marber, M. S., D. S. Latchman, J. M. Walker, and D. M. Yellon. 1993. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 88 (3):1264-72.
- Margaria, R, Edwards, HT and Dill, DB. 1933. The possible mechanisms of contracting and paying the oxygen debt and the role of lactic acid in muscular contraction. *AM J Physiol* 106 (3):689-715.
- Maud, P. J., and B. B. Shultz. 1986. Gender comparisons in anaerobic power and anaerobic capacity tests. *Br J Sports Med* 20 (2):51-4.
- Maulik, N., M. Watanabe, Y. L. Zu, C. K. Huang, G. A. Cordis, J. A. Schley, and D. K. Das. 1996. Ischemic preconditioning triggers the activation of MAP kinases and MAPKAP kinase 2 in rat hearts. *FEBS Lett* 396 (2-3):233-7.
- Maybaum, S., M. Ilan, J. Mogilevsky, and D. Tzivoni. 1996. Improvement in ischemic parameters during repeated exercise testing: a possible model for myocardial preconditioning. *Am J Cardiol* 78 (10):1087-91.
- McClanahan T, Nao B, Wolke L, MArtin BJ, Mezt TE. 1993. Brief renal occlusion and reperfusion reduces myocardial infarct size in rabbits. *FASEB J* 7:A18.

- Morris, S. D., and D. M. Yellon. 1997. Angiotensin-converting enzyme inhibitors potentiate preconditioning through bradykinin B2 receptor activation in human heart. *J Am Coll Cardiol* 29 (7):1599-606.
- Murry, C. E., R. B. Jennings, and K. A. Reimer. 1986. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74 (5):1124-36.
- Noakes, T. D. 2000. Physiological models to understand exercise fatigue and the adaptations that predict or enhance athletic performance. *Scand J Med Sci Sports* 10 (3):123-45.
- Noel, M., J. Jobin, A. Marcoux, P. Poirier, G. R. Dagenais, and P. Bogaty. 2007. Can prolonged exercise-induced myocardial ischaemia be innocuous? *Eur Heart J* 28 (13):1559-65.
- Noma, A. 1983. ATP-regulated K<sup>+</sup> channels in cardiac muscle. *Nature* 305 (5930):147-8.
- O'Rourke, B. 2000. Myocardial K(ATP) channels in preconditioning. *Circ Res* 87 (10):845-55.
- Okin, P. M., R. B. Devereux, J. A. Kors, G. van Herpen, R. S. Crow, R. R. Fabsitz, and B. V. Howard. 2001. Computerized ST depression analysis improves prediction of all-cause and cardiovascular mortality: the strong heart study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 6 (2):107-16.
- Oldenburg, O., Q. Qin, T. Krieg, X. M. Yang, S. Philipp, S. D. Critz, M. V. Cohen, and J. M. Downey. 2004. Bradykinin induces mitochondrial ROS generation via NO, cGMP, PKG, and mitoKATP channel opening and leads to cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286 (1):H468-76.
- Ovize, M., K. Przyklenk, S. L. Hale, and R. A. Kloner. 1992. Preconditioning does not attenuate myocardial stunning. *Circulation* 85 (6):2247-54.
- Oxman, T., M. Arad, R. Klein, N. Avazov, and B. Rabinowitz. 1997. Limb ischemia preconditions the heart against reperfusion tachyarrhythmia. *Am J Physiol* 273 (4 Pt 2):H1707-12.
- Paganelli, W., D. R. Pendergast, J. Koness, and P. Cerretelli. 1989. The effect of decreased muscle energy stores on the VO<sub>2</sub> kinetics at the onset of exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 59 (5):321-6.

- Pain, T., X. M. Yang, S. D. Critz, Y. Yue, A. Nakano, G. S. Liu, G. Heusch, M. V. Cohen, and J. M. Downey. 2000. Opening of mitochondrial K(ATP) channels triggers the preconditioned state by generating free radicals. *Circ Res* 87 (6):460-6.
- Pang, C. Y., R. Z. Yang, A. Zhong, N. Xu, B. Boyd, and C. R. Forrest. 1995. Acute ischaemic preconditioning protects against skeletal muscle infarction in the pig. *Cardiovasc Res* 29 (6):782-8.
- Patel, H. H., J. Moore, A. K. Hsu, and G. J. Gross. 2002. Cardioprotection at a distance: mesenteric artery occlusion protects the myocardium via an opioid sensitive mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 34 (10):1317-23.
- Pell, T. J., G. F. Baxter, D. M. Yellon, and G. M. Drew. 1998. Renal ischemia preconditions myocardium: role of adenosine receptors and ATP-sensitive potassium channels. *Am J Physiol* 275 (5 Pt 2):H1542-7.
- Peralta, C., L. Fernandez, J. Panes, N. Prats, M. Sans, J. M. Pique, E. Gelpi, and J. Rosello-Catafau. 2001. Preconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of tumor necrosis factor-induced P-selectin up-regulation in the rat. *Hepatology* 33 (1):100-13.
- Pilcher, J. M., P. Young, M. Weatherall, I. Rahman, R. S. Bonser, and R. W. Beasley. 2012. A systematic review and meta-analysis of the cardioprotective effects of remote ischaemic preconditioning in open cardiac surgery. *Journal of the Royal Society of Medicine* 105 (10):436-45.
- Poole, D. C., T. J. Barstow, P. McDonough, and A. M. Jones. 2008. Control of oxygen uptake during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 40 (3):462-74.
- Poole, D. C., W. Schaffartzik, D. R. Knight, T. Derion, B. Kennedy, H. J. Guy, R. Prediletto, and P. D. Wagner. 1991. Contribution of exercising legs to the slow component of oxygen uptake kinetics in humans. *J Appl Physiol (1985)* 71 (4):1245-60.
- Price, R. K. 1951. First effort angina; second wind in angina pectoris. *Br Heart J* 13 (2):197-202.

- Przyklenk, K., B. Bauer, M. Ovize, R. A. Kloner, and P. Whittaker. 1993. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 87 (3):893-9.
- Puntillo, K. A., C. White, A. B. Morris, S. T. Perdue, J. Stanik-Hutt, C. L. Thompson, and L. R. Wild. 2001. Patients' perceptions and responses to procedural pain: results from Thunder Project II. *Am J Crit Care* 10 (4):238-51.
- Rogers, M. A., C. Yamamoto, J. M. Hagberg, J. O. Holloszy, and A. A. Ehsani. 1987. The effect of 7 years of intense exercise training on patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 10 (2):321-6.
- Sackett, D. L., W. M. Rosenberg, J. A. Gray, R. B. Haynes, and W. S. Richardson. 1996. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312 (7023):71-2.
- Saes, G. F., A. E. Zerati, N. Wolosker, L. Ragazzo, R. M. Rosoky, R. M. Ritti-Dias, G. G. Cucato, M. Chehuen, B. Q. Farah, and P. Puech-Leao. 2013. Remote ischemic preconditioning in patients with intermittent claudication. *Clinics (Sao Paulo)* 68 (4):495-9.
- Santos, E. L., J. S. Novaes, V. M. Reis, and A. Giannella-Neto. 2010. Low sampling rates bias outcomes from the Wingate test. *Int J Sports Med* 31 (11):784-9.
- Sarma, J. S., S. K. Venkataraman, D. R. Samant, and U. Gadgil. 1987. Hysteresis in the human RR-QT relationship during exercise and recovery. *Pacing Clin Electrophysiol* 10 (3 Pt 1):485-91.
- Schoemaker, R. G., and C. L. van Heijningen. 2000. Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278 (5):H1571-6.
- Schultz, J. E., E. Rose, Z. Yao, and G. J. Gross. 1995. Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts. *Am J Physiol* 268 (5 Pt 2):H2157-61.
- Schulz, R., H. Post, C. Vahlhaus, and G. Heusch. 1998. Ischemic preconditioning in pigs: a graded phenomenon: its relation to adenosine and bradykinin. *Circulation* 98 (10):1022-9.
- Sharma, V., B. Cunniffe, A. P. Verma, M. Cardinale, and D. Yellon. 2014. Characterization of acute ischemia-related physiological responses associated

- with remote ischemic preconditioning: a randomized controlled, crossover human study. *Physiol Rep* 2 (11).
- Sharp, R. L., D. J. Williams, and L. Bevan. 1991. Effects of controlled frequency breathing during exercise on blood gases and acid-base balance. *Int J Sports Med* 12 (1):62-5.
- Shiki, K., and D. J. Hearse. 1987. Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion-induced arrhythmias. *Am J Physiol* 253 (6 Pt 2):H1470-6.
- Shimizu, M., I. E. Konstantinov, R. K. Kharbanda, M. H. Cheung, and A. N. Redington. 2007. Effects of intermittent lower limb ischaemia on coronary blood flow and coronary resistance in pigs. *Acta Physiol (Oxf)* 190 (2):103-9.
- Shimizu, M., J. Myers, N. Buchanan, D. Walsh, M. Kraemer, P. McAuley, and V. F. Froelicher. 1991. The ventilatory threshold: method, protocol, and evaluator agreement. *Am Heart J* 122 (2):509-16.
- Shinmura, K., X. L. Tang, Y. Wang, Y. T. Xuan, S. Q. Liu, H. Takano, A. Bhatnagar, and R. Bolli. 2000. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 (18):10197-202.
- Sietsema, K. E., I. Ben-Dov, Y. Y. Zhang, C. Sullivan, and K. Wasserman. 1994. Dynamics of oxygen uptake for submaximal exercise and recovery in patients with chronic heart failure. *Chest* 105 (6):1693-700.
- Spencer, M., D. Bishop, B. Dawson, and C. Goodman. 2005. Physiological and metabolic responses of repeated-sprint activities: specific to field-based team sports. *Sports Med* 35 (12):1025-44.
- Spencer, M. R., and P. B. Gastin. 2001. Energy system contribution during 200- to 1500-m running in highly trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* 33 (1):157-62.
- Stromme, S. B., F. Ingjer, and H. D. Meen. 1977. Assessment of maximal aerobic power in specifically trained athletes. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 42 (6):833-7.
- Takagi, H., H. Manabe, N. Kawai, S. N. Goto, and T. Umemoto. 2008. Review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials of remote ischemic preconditioning in cardiovascular surgery. *Am J Cardiol* 102 (11):1487-8.

- Takano, H., S. Manchikalapudi, X. L. Tang, Y. Qiu, A. Rizvi, A. K. Jadoon, Q. Zhang, and R. Bolli. 1998. Nitric oxide synthase is the mediator of late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits. *Circulation* 98 (5):441-9.
- Takaoka, A., I. Nakae, K. Mitsunami, T. Yabe, S. Morikawa, T. Inubushi, and M. Kinoshita. 1999. Renal ischemia/reperfusion remotely improves myocardial energy metabolism during myocardial ischemia via adenosine receptors in rabbits: effects of "remote preconditioning". *J Am Coll Cardiol* 33 (2):556-64.
- Tang, Z. L., W. Dai, Y. J. Li, and H. W. Deng. 1999. Involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves in early and delayed cardioprotection induced by a brief ischaemia of the small intestine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 359 (3):243-7.
- Tong, H., K. Imahashi, C. Steenbergen, and E. Murphy. 2002. Phosphorylation of glycogen synthase kinase-3beta during preconditioning through a phosphatidylinositol-3-kinase--dependent pathway is cardioprotective. *Circ Res* 90 (4):377-9.
- Uchida, A., P. Moffa, W. Hueb, L. A. Cesar, B. M. Ferreira, and J. A. Ramires. 2010. [Electrocardiographic score: application in exercise test for the assessment of ischemic preconditioning.]. *Arq Bras Cardiol*.
- Van Winkle DM, Thornton GL, Downey DM and Downey JM. 1991. The natural history of preconditioning: cardioprotection depends on the duration of transient ischemia and time to subsequent ischemia. *Coronary Artery Dis* 2:613-619.
- Van Wylen, D. G. 1994. Effect of ischemic preconditioning on interstitial purine metabolite and lactate accumulation during myocardial ischemia. *Circulation* 89 (5):2283-9.
- Wall, T. M., R. Sheehy, and J. C. Hartman. 1994. Role of bradykinin in myocardial preconditioning. *J Pharmacol Exp Ther* 270 (2):681-9.
- Walsh, M. L., A. Takahashi, M. Endo, A. Miura, and Y. Fukuba. 2002. Effects of ischaemia on subsequent exercise-induced oxygen uptake kinetics in healthy adult humans. *Exp Physiol* 87 (2):227-35.
- Wang, P., K. P. Gallagher, J. M. Downey, and M. V. Cohen. 1996. Pretreatment with endothelin-1 mimics ischemic preconditioning against infarction in isolated rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol* 28 (3):579-88.



- Weinbrenner, C., M. Nelles, N. Herzog, L. Sarvary, and R. H. Strasser. 2002. Remote preconditioning by infrarenal occlusion of the aorta protects the heart from infarction: a newly identified non-neuronal but PKC-dependent pathway. *Cardiovasc Res* 55 (3):590-601.
- Whipp, B. J. 1994. The slow component of O<sub>2</sub> uptake kinetics during heavy exercise. *Med Sci Sports Exerc* 26 (11):1319-26.
- Whipp, B. J., J. A. Davis, F. Torres, and K. Wasserman. 1981. A test to determine parameters of aerobic function during exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 50 (1):217-21.
- Whipp, B. J., and K. Wasserman. 1972. Oxygen uptake kinetics for various intensities of constant-load work. *J Appl Physiol* 33 (3):351-6.
- Williams, D. O., T. A. Bass, H. Gewirtz, and A. S. Most. 1985. Adaptation to the stress of tachycardia in patients with coronary artery disease: insight into the mechanism of the warm-up phenomenon. *Circulation* 71 (4):687-92.
- Wilmore, JH ; Costill, DL. 2004. *Physiology of sport and exercise (3rd edition)*.
- Wolfrum, S., J. Nienstedt, M. Heidbreder, K. Schneider, P. Dominiak, and A. Dendorfer. 2005. Calcitonin gene related peptide mediates cardioprotection by remote preconditioning. *Regul Pept* 127 (1-3):217-24.
- Xuan, Y. T., X. L. Tang, S. Banerjee, H. Takano, R. C. Li, H. Han, Y. Qiu, J. J. Li, and R. Bolli. 1999. Nuclear factor-kappaB plays an essential role in the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Circ Res* 84 (9):1095-109.
- Yamashita, N., M. Nishida, S. Hoshida, T. Kuzuya, M. Hori, N. Taniguchi, T. Kamada, and M. Tada. 1994. Induction of manganese superoxide dismutase in rat cardiac myocytes increases tolerance to hypoxia 24 hours after preconditioning. *J Clin Invest* 94 (6):2193-9.
- Yellon, D. M., and G. F. Baxter. 1995. A "second window of protection" or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? *J Mol Cell Cardiol* 27 (4):1023-34.
- Ytrehus, K., Y. Liu, and J. M. Downey. 1994. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation. *Am J Physiol* 266 (3 Pt 2):H1145-52.

- Zhang, Y. Y., K. Wasserman, K. E. Sietsema, I. Ben-Dov, T. J. Barstow, G. Mizumoto, and C. S. Sullivan. 1993. O<sub>2</sub> uptake kinetics in response to exercise. A measure of tissue anaerobiosis in heart failure. *Chest* 103 (3):735-41.
- Zimmerman, R. F., P. U. Ezeanuna, J. C. Kane, C. D. Cleland, T. J. Kempananjappa, F. L. Lucas, and R. S. Kramer. 2011. Ischemic preconditioning prevents acute kidney injury in patients following cardiac surge (8):861-7.

**ANNEXE**

LETTER TO EDITOR: COMMENT: Bilateral limb remote ischemic preconditioning improves anaerobic power

**Auteurs :**

François Lalonde et Daniel C

**Référence de soumission de l'article**

Article accepté dans The Open Sports Medicine Journal (date de soumission : 6 mars 2015, référence : BSP-TOSMJ-2015-18)

**TO EDITOR:**

The study by Kraus et al. is the first study which investigated difference between RIPC protocols<sup>1</sup>. In the medical field, RIPC was mainly applied to the upper limb prior to surgery<sup>2</sup>. Although the use of RIPC was mainly applied to the lower limb before exercise performance: one thigh<sup>3-8</sup> and bilateral thigh<sup>9-16</sup>. None of these RIPC protocols compared the effect of RIPC on different limb, sets or time of occlusion/reperfusion. The finding of Kraus et al. on single arm RIPC methods is consistent with our finding on a Wingate test which we did not observe to have significant change in power (mean and peak) with the same RIPC protocol (4 \* 5 minutes occlusion for 5 minutes of reperfusion)<sup>17</sup>. Future researches on RIPC and sports could: 1- compare both unilateral and bilateral RIPC in the same group of subjects; 2- compare unilateral and bilateral RIPC on the arm vs the thigh in the same group of subjects ;and 3- when using RIPC, it is also important to indicate the amount of pressure used in the ischemia cycle.

Another point is that future research on RIPC should make distinction between well-trained amateur athletes and professional/elite athlete. Only Jean-St-Michel et al. ref selected high competitive athletes (even though they were university athlete which is different than professional athletes) compares to other studies in the field that made their experiment on highly trained participants. The point here is that indeed at a high competition level, a difference of a few seconds improvement could lead to a top 3 position. Kraus et al. translated their results obtained on amateur participants on an example such as Usain Bolt in 100 m dash pointing that there is only a difference of 2% between the first and second place. We also speculated on the potential outcome of an

athlete (1km cycling) in the 2012 London games using RIPC to enhance their performance without publishing those data in our report (unpublished data). We used the analytic cycling web page ([http://www.analyticcycling.com/ForcesPower\\_Page.html](http://www.analyticcycling.com/ForcesPower_Page.html))<sup>18</sup>. We imposed an increase of 1.018% of the mean power on anaerobic lactic performance, as per our results, to observe if RIPC could have made a difference in that race. Indeed, if only the athlete who arrived in third place had used RIPC, he may have won a silver medal (Table 1). If we used the maximal power output of 2-3% as suggested by Kraus et al., the results in Table 1 would be clearly better, and thus giving a chance to an athlete to access to the higher step of the podium. Therefore, RIPC does not seem to offer major change in performance but it could clearly be beneficial for little gains that are the thin line between the 1st and second place. It would also be important to identify the potential sports that could benefit from RIPC; from now on, the longest event in which RIPC provided significant results is a 5 km running time trial<sup>9</sup>.

Finally, another interesting point addressed at the end of Kraus et al.'s report is the potential effect of RIPC on older adults. From now on, all the researches who investigated the relation of RIPC to sports had similar age group sample and the oldest age mean was by Crisfulli et al. ( $35.2 \pm 9.1$  years old) who did report improvement on maximal aerobic power<sup>14</sup>. The use of RIPC in older age should be more of medical or cardiac rehabilitation concern. As an example, Saes et al. reported that RIPC increased the initial claudication distance in patients ( $65.8 \pm 7.9$  years old) with intermittent claudication<sup>19</sup>. We then think that RIPC could have different purpose at any age span from sports performance to exercise rehabilitation<sup>20,21</sup>. We also would like to congratulate

the work of Kraus and his team in the development of understanding of RIPC in sports performance.

## References

1. Kraus AS, Pasha EP, Machin DR, Alkatan M, Kloner RA, Tanaka H. Bilateral upper limb remote ischemic preconditioning improves anaerobic power. *The open sports medicine journal* 2015;9:1-6.
2. Pilcher JM, Young P, Weatherall M, Rahman I, Bonser RS, Beasley RW. A systematic review and meta-analysis of the cardioprotective effects of remote ischaemic preconditioning in open cardiac surgery. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2012;105:436-45.
3. Gibson N, White J, Neish M, Murray A. Effect of ischemic preconditioning on land-based sprinting in team-sport athletes. *International journal of sports physiology and performance* 2013;8:671-6.
4. Gibson N, Mahony B, Tracey C, Fawcner S, Murray A. Effect of ischemic preconditioning on repeated sprint ability in team sport athletes. *Journal of sports sciences* 2014:1-7.
5. Pierce JR, Clark BC, Ploutz-Snyder LL, Kanaley JA. Growth hormone and muscle function responses to skeletal muscle ischemia. *J Appl Physiol* (1985) 2006;101:1588-95.
6. Andreas M, Schmid AI, Keilani M, et al. Effect of ischemic preconditioning in skeletal muscle measured by functional magnetic resonance imaging and spectroscopy: a randomized crossover trial. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2011;13:32.
7. Foster GP, Westerdahl DE, Foster LA, Hsu JV, Anholm JD. Ischemic preconditioning of the lower extremity attenuates the normal hypoxic increase in pulmonary artery systolic pressure. *Respiratory physiology & neurobiology* 2011;179:248-53.
8. Foster GP, Giri PC, Rogers DM, Larson SR, Anholm JD. Ischemic preconditioning improves oxygen saturation and attenuates hypoxic pulmonary vasoconstriction at high altitude. *High altitude medicine & biology* 2014;15:155-61.

9. Bailey TG, Jones H, Gregson W, Atkinson G, Cable NT, Thijssen DH. Effect of ischemic preconditioning on lactate accumulation and running performance. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:2084-9.
10. Bailey TG, Birk GK, Cable NT, et al. Remote ischemic preconditioning prevents reduction in brachial artery flow-mediated dilation after strenuous exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303:H533-8.
11. Bailey TG, Jones H, Gregson W, Atkinson G, Cable NT, Thijssen DH. Effect of Ischemic Preconditioning on Lactate Accumulation and Running Performance. *Med Sci Sports Exerc* 2012.
12. Barbosa TC, Machado AC, Braz ID, et al. Remote ischemic preconditioning delays fatigue development during handgrip exercise. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 2014.
13. de Groot PC, Thijssen DH, Sanchez M, Ellenkamp R, Hopman MT. Ischemic preconditioning improves maximal performance in humans. *Eur J Appl Physiol* 2010;108:141-6.
14. Crisafulli A, Tangianu F, Tocco F, et al. Ischemic preconditioning of the muscle improves maximal exercise performance but not maximal oxygen uptake in humans. *J Appl Physiol* 2011;111:530-6.
15. Clevidence MW, Mowery RE, Kushnick MR. The effects of ischemic preconditioning on aerobic and anaerobic variables associated with submaximal cycling performance. *Eur J Appl Physiol* 2012;112:3649-54.
16. Hittinger EA, Maher JL, Nash MS, et al. Ischemic preconditioning does not improve peak exercise capacity at sea level or simulated high altitude in trained male cyclists. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014:1-7.
17. Lalonde F, Curnier D. Can Anaerobic Performance Be Improved by Remote Ischemic Preconditioning? *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association* 2014.
18. Analytic cycling Web site [Internet] [http://www.analyticcycling.com/ForcesPower\\_Page.html](http://www.analyticcycling.com/ForcesPower_Page.html). 2001. (Accessed May 5th 2013, at [http://www.analyticcycling.com/ForcesPower\\_Page.html](http://www.analyticcycling.com/ForcesPower_Page.html).)



19. Saes GF, Zerati AE, Wolosker N, et al. Remote ischemic preconditioning in patients with intermittent claudication. *Clinics* 2013;68:495-9.
20. Lalonde F, Poirier P, Sylvestre MP, Arvisais D, Curnier D. Exercise-induced ischemic preconditioning detected by sequential exercise stress tests: A meta-analysis. *European journal of preventive cardiology* 2013.
21. Lalonde F, Poirier P, Arvisais D, Curnier D. Exercise-Induced Ischemic Preconditioning and the Potential Application to Cardiac Rehabilitation: A SYSTEMATIC REVIEW. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2015;35:93-102.
22. Jean-St-Michel, E, Manlhiot, C, Li, J, Tropak, M, Michelsen, MM, Schmidt, MR, and Redington, AN. Remote preconditioning improves maximal performance in highly-trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* 43: 1280–1286, 2011.

**Table 1.** Cycling data and speculation if athletes used RIPC in the London Games at the 1km indoor cycling event.

<b>Cyclist</b>	<b>Time</b>	<b>Weight</b>	<b>Average Speed</b>	<b>Watts</b>	<b>RIPC upgrade</b>	<b>RIPC Speed upgrade</b>
<b>Edward Clancy</b>	60.981 s	77 kg	59.034 km/h or 16.398 m/s	1137.7 W	1158.2 W	59.508 km/h or 16.53 m/s
<b>Hansen Lasse Norman</b>	62.314 s	73 kg	57.771 km/h or 16.048 m/s	1064.1 W	1083.3 W	58.248 km/h or 16.180 m/s
<b>O'Shea Glenn</b>	62.513 s	76 kg	57.588 km/h or 15.997 m/s	1072.7 W	<b>1092 W</b>	<b>58.068 km/h or 16.13 m/s</b>
<b>Coquard Bryan</b>	63.078 s	58 kg	57.072 Km/h or 15.853 m/s	956.8 W	973.8 W	57.492 km/h or 15.97 m/s

## Formation universitaire

---

**2012** : Microprogramme de 3<sup>e</sup> cycle en enseignement universitaire, Université de Sherbrooke-Longueuil

**2011** : M. Sc. — Ph. D. science de l'activité physique en passage accéléré – Université de Montréal – Montréal — en cours

**2011** : Microprogramme 2<sup>e</sup> cycle Kinésiologie — Université de Montréal – Montréal

**2006** : B.Sc. Kinésiologie — Université de Montréal — Montréal

## Expériences professionnelles

---

### 2011-2015 : Université de Montréal

1— Chargé de cours dans les cours suivants : anatomie (KIN 1021), évaluation de la condition physique (KIN1027), principes d'entraînement (KIN 1026), musculation (KIN1028 et 1206) et évaluation musculaire (KIN 2027).

2— Auxiliaire d'enseignement dans les cours suivants : Chargé des laboratoires d'anatomie (KIN 1021) et auxiliaire dans le cours d'évaluation de la capacité aérobie (KIN1027 et KIN1023).

3— Évaluation des professeurs du département de kinésiologie et surveillant d'examen.

## Formations et affiliations

---

- Physiologiste de l'Exercice Certifié de la Société canadienne de physiologie de l'exercice (SCPE).
- Programme national de Certification des entraîneurs (PNCE) en triathlon, vélo, natation et haltérophilie.
- Diplôme en ostéopathie (D.O.) — Institut d'Enseignement Ostéopathie du Québec (IEOQ) et Collège d'études ostéopathiques (CEO) en 2010.
- Formations PSP-DND (instructeur et spécialiste de l'activité physique, Forces Armées Canadiennes.)
- Équiliforme, logiciel d'analyse posturale de Biotonix.
- Formations de l'Association National des Intervenants en Entraînement (ANIE) en nutrition sportive, spinning et yoga.
- Sauveteur national (Société canadienne de Sauvetage), premiers soins, RCR.
- Formation de prévention du suicide (ASIST)
- Clinique du coureur : spécialiste de la prévention des blessures de course à pied
- Membre de la Fédération des kinésiologues du Québec (FKQ)
- Membre Association Canadienne de Kinésiologie (ACK)
- Membre de l'Association canadienne de réadaptation cardiovasculaire (CACRC)
- Membre de la Société des ostéopathes du Québec (SOQ)
- Membre de la Société canadienne pour la tradition en ostéopathie (So.Ca.T.O.)

## Articles, congrès, prix et bourses

---

### Articles

#### Publications scientifiques

- Lalonde F. *Guidelines for cardiac rehabilitation and secondary prevention programs* [book review]. J Am Osteopath Assoc. 2012; 112(11):753-754.
- Lalonde F., *Touch - more than a basic science* [letter] J Am Osteopath Assoc. 2012; 112(12):769-770.

- Lalonde François (2013), *Non-invasive Ways to Manage Ilio-tibial Band Syndrome for Runners*, ACSM's Health & Fitness Journal, American College of Sports Medicine, octobre 2013.
- Lalonde F et coll., Exercise-induced ischemic preconditioning detected by sequential exercise stress testing: a meta-analysis, *European Journal of Preventive Cardiology*, septembre 2013.
- Lalonde F. Problem-based learning in osteopathic education, *International journal of osteopathic medicine*, décembre 2013.
- Lalonde F. The runner's kidney: A case report, *International journal of osteopathic Medicine*, janvier 2014.
- Lalonde F. Les origines et la pratique de l'ostéopathie, *Revue DIRE de la FAÉCUM*, hiver 2014.
- Lalonde F, CAN ANAEROBIC PERFORMANCE BE IMPROVED BY REMOTE ISCHEMIC PRECONDITIONING? *J Strength Cond Res.* 2014 Jul 25. [Epub ahead of print].
- Lalonde F. et coll. Exercise induced ischemic preconditioning and the potential application in cardiac rehabilitation: a systematic review, *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention (JCRP)*, Accepted for publication, 2014.

#### **Publications non scientifiques :**

- Lalonde François (2011), Qui sont les D.O. américains? *Ostéopathie précisément*, mars 2011, vol. 41, p. 38-40.
- Lalonde François, Qu'est que le triathlon? *revue Fitness Québec*, automne 2013.
- Lalonde François, Le quatrième sport en triathlon : les transitions, *revue Fitness Québec*, Hiver 2014.

#### **Congrès**

- Congrès de *l'American College of Sports Medicine (ACSM)*, participant, Orlando, 2014 et San Diego (2015).
- Congrès annuel de la Société canadienne de physiologie de l'exercice (octobre 2013)
- Présentation comme conférencier au Salon Défi Sport et Santé : prévention des blessures en triathlon (mars 2013 et 2014)
- Congrès de *l'American Association of Cardiovascular and Plumonary Rehabilitation (AACRPV)* : présentation de ma méta-analyse sur le préconditionnement ischémique et les tests d'effort et méta-analyse sur l'exercice et les cellules progénitrices endothéliales (septembre 2012, Orlando)
- Congrès de *l'American College of Sports Medicine (ACSM)* : présentation de ma méta-analyse sur le préconditionnement ischémique et les tests d'effort (juin 2012, San Francisco).
- Congrès des étudiants du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). (décembre 2011)
- Congrès de l'Association canadienne de réhabilitation cardiaque (CACRC), présentation par affiche (octobre 2011, Vancouver)

- Congrès de la Fédération des kinésiologues du Québec (FKQ), présentation orale et par affiche (mai 2011, mai 2013 et mai 2015)
- Congrès de l'Association francophone pour le savoir (Acfas), présentation par affiche et orale (mai 2011, mai 2012, mai 2014)
- Congrès de l'Association québécoise des sciences de l'activité physique (AQSA), présentation orale (mars 2011, avril 2013 et février 2015)
- Congrès du Groupe de recherche en activité physique adaptée (GRAPA), présentation par affiche. (mars 2011 et mars 2012)
- Journée de la recherche du département de kinésiologie de l'U de M, présentation orale et par affiche) (février 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015)

:

**Bourses et prix :**

- Bourse de diffusion des connaissances de la FESP et du FICSUM (2015)
  - Prix dans le cadre de la Semaine de la coopération Desjardins pour rencontrer Mme Leroux (2014)
  - Bourse de doctorat du Mouvement Desjardins (2014)
  - Bourse Kinésium pour la diffusion des données de recherche au congrès de la Société canadienne de physiologie de l'exercice (SCPE) et de l'ACSM (2013 et 2014)
  - Prix du Club de triathlon de l'année au Gala Triathlon Québec (2013 et 2014)
  - Prix de l'entraîneur de l'année (nommé par les membres) au Gala Trifort (2013)
  - Nomination comme entraîneur-chef de l'année au Gala de Triathlon Québec (2013)
  - Bourse du directeur de recherche et de la Faculté des Études supérieures (FESP), U de M (Hiver 2011, automne 2011 2012 et 2013)
  - Passage accéléré de la maîtrise au doctorat de la FESP (été 2011 et 2012)
  - Prix choix du public pour mon affiche au congrès de la Fédération des kinésiologues du Québec (FKQ) (2011, 2013 et 2015)
-