

DECISION N°2023-066

Objet : Rétribution des participants à l'étude « Effets de 8 semaines d'entraînement avec restriction partielle du débit sanguin sur la fatigue neuromusculaire, la réponse hémodynamique et la performance à l'exercice physique » organisée par le Laboratoire Motricité Humaine Expertise Sport Santé.

LE PRESIDENT DE L'ETABLISSEMENT EXPERIMENTAL UNIVERSITE COTE D'AZUR

Vu le Code de l'éducation ;

Vu le décret n°2019-785 du 25 juillet 2019 portant création d'Université Côte d'Azur et approbation de ses statuts ;

Vu l'arrêté du 31 janvier 2018 fixant la liste des pièces justificatives des dépenses des organismes soumis au titre III du décret n°2012-1246 du 7 novembre 2012 relatif à la gestion budgétaire et comptable publique ;

Vu le règlement intérieur d'Université Côte d'Azur ;

Vu la délibération n°2020-01 du 9 janvier 2020 portant élection de M. Jeanick BRISSWALTER en qualité de Président d'Université Côte d'Azur ;

Vu la délibération n°2022-039 du 15 mars 2022 relative à la délégation de pouvoir du Conseil d'administration au Président d'Université Côte d'Azur ;

Vu l'arrêté n°149-2020 du 3 février 2020, portant délégation de signature du Président d'Université Côte d'Azur à M. Marc DALLOZ, Vice-président du Conseil d'Administration d'Université Côte d'Azur ;

AUTORISE

Article 1 : La rétribution des participants à l'étude « Effets de 8 semaines d'entraînement avec restriction partielle du débit sanguin sur la fatigue neuromusculaire, la réponse hémodynamique et la performance à l'exercice physique » organisée par le Laboratoire Motricité Humaine Expertise Sport Santé pour une enveloppe globale de **600€**.

Les modalités de l'étude ont été validées par le Comité de Protection des personnes. Le protocole est joint à la présente décision.

Article 3 : Le Directeur Général des Services et l'Agent Comptable sont chargés, chacun pour ce qui le concerne, de l'exécution de la présente décision.

Fait à Nice, le 18 juillet 2023

CLASSEE AU REGISTRE DES ACTES SOUS LA REFERENCE : **2023-066**
TRANSMISE AU RECTEUR, CHANCELIER DES UNIVERSITES :
PUBLIEE SUR LE SITE INTERNET D'UNIVERSITE COTE D'AZUR LE :

MODALITES DE RECOURS CONTRE LA PRESENTE DECISION : *En application de l'article R. 421-1 du code de justice administrative, le Tribunal administratif peut être saisi par voie de recours formé contre la présente décision, et ce dans les deux mois à partir du jour de sa publication et de sa transmission au Recteur, en cas de décision à caractère réglementaire.*

Effets de 8 semaines d'entraînement avec restriction partielle du débit sanguin sur la fatigue neuromusculaire, la réponse hémodynamique et la performance à l'exercice physique

Promoteur :

Université Côte d'Azur
Direction de la Recherche Valorisation et Innovation
Grand Château, 28, avenue Valrose, B.P. 2135, 06103 NICE CEDEX 2, FRANCE

Investigateur principal :

Stéphane Bermon (Docteur en médecine et en sciences du mouvement humain)
Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport Santé (UPR6312)
261, boulevard du Mercantour, BP3259, 06 205 Nice Cedex 3, France
Tél : + 33 (0)4 89 15 39 29
E-mail : bermon@unice.fr

Autres investigateurs :

Grégory Blain (Professeur des Universités)
Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport Santé (UPR6312)
261, boulevard du Mercantour, BP3259, 06 205 Nice Cedex 3, France
Tél : + 33 (0)4 89 15 39 29
E-mail : gregory.blain@univ-cotedazur.fr

Georges Lefthériotis (Professeur des Universités, Praticien Hospitalier)
Service de chirurgie et médecine vasculaire
Hôpital Pasteur 1 Pavillon I, 30 Avenue de la Voie Romaine, 06 001 Nice cedex 1, France
Tél : + 33 (0)4 92 03 38 60
E-mail : Georges.Leftheriotis@unice.fr

Valentin Mons (doctorant)
Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport, Santé (UPR6312)
Campus STAPS - Sciences du Sport
Université Côte d'Azur
Tél : + 33 (0)7 86 43 30 23
E-mail : valentin.mons@univ-cotedazur.fr

Colin Lavigne (doctorant)
Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport, Santé (UPR6312)
Campus STAPS - Sciences du Sport
Université Côte d'Azur
Tél : + 33 (0)4 89 83 66 31
E-mail : Colin.LAVIGNE@univ-cotedazur.fr

Le Promoteur

L'investigateur principal

SOMMAIRE

I. Résumé	5
II. Titre du projet de recherche	8
III. Numéro et date de la version du protocole en cours	8
IV. Introduction.....	8
1. Justification scientifique de l'étude et analyse critique.....	8
2. Pertinence et originalité de l'étude	11
3. Question de recherche	11
V. Objectifs de la recherche.....	12
1. Objectif principal	12
2. Hypothèses.....	12
VI. Critères d'évaluation	12
1. Critères d'évaluation principaux	12
VII. Méthodologie de la recherche	13
1. Schéma d'étude.....	13
2. Déroulement de l'étude	14
3. Indices et outils de mesure	19
4. Population étudiée	23
5. Modalités de recrutement	24
6. Lieux de la recherche.....	24
7. Recueil des données.....	25
VIII. Analyse Statistique	25
IX. Procédures mises en œuvre pour les personnes en cas de sortie d'étude	26
X. Aspects réglementaires.....	26
1. Protection des personnes et des données.....	26
2. Information, consentement et non-opposition	26
XI. Résultats attendus.....	27
XII. Bénéfices et risques de l'étude	27
1. Bénéfices et risques.....	27
2. Risques / Inconvénients	28
3. Balance bénéfice / risque :.....	28
XIII. Gestion des événements indésirables	29
1. Événement / effet indésirable.....	29

2. Conduite à tenir	30
3. Déclaration des événements indésirables aux Autorités de Santé.....	31
4. Evaluation des événements indésirables	31
XIV. Recueil des données	32
1. Cahier d'observation électronique.....	32
2. Identification des données qui seront considérées comme données-source	32
3. Droit d'accès aux données et documents sources	33
XV. Contrôle de Qualité et Assurance Qualité.....	34
1. Transcription des données dans le cahier d'observation	34
2. Contrôle de qualité	34
3. Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche.....	34
4. Audit et inspection	35
XVI. Modalités administratives	35
1. La réglementation	35
2. L'enregistrement de l'essai dans les bases de données de référence	36
3. Rôle du promoteur dans la mise en œuvre du projet.....	36
XVII. Calendrier de l'étude	38
XVIII. Participation à d'autres études en simultané	39
XIX. Valorisation de l'étude	39
XX. Démarches préalables au dépôt du dossier	39
1. Assurance Responsabilité Civile	39
2. Demande d'autorisation auprès du Comité de Protection des Personnes	39
XXI. Références bibliographiques	39
XXII.Sommaire des annexes.....	43

I. Résumé

Titre du projet de recherche	Effets de 8 semaines d'entraînement avec restriction partielle du débit sanguin sur la fatigue neuromusculaire, la réponse hémodynamique et la performance à l'exercice physique
Numéro et date de la dernière version du protocole	Version 1 du 12/04/2022
Numéro et date de la dernière version de la note d'information	Version 1 du 11/07/2022
Numéro et date de la dernière version du formulaire de consentement	Version 1 du 11/07/2022
Numéro et date de la dernière version du cahier d'observation	Version 1 du 11/06/2022
Numéro d'enregistrement à l'ANSM (ID-RCB)	2022-A01627-36
Promoteur	Université Côte d'Azur
Investigateur principal	Stéphane Bermon (Docteur en médecine et en sciences du mouvement humain)
Autres personnes impliquées dans la recherche	Grégory Blain (Professeur des Universités), Georges Lefthériotis (Professeur des Universités, Praticien Hospitalier), Valentin Mons (doctorant), Colin Lavigne (doctorant)
Centre investigateur	Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport, Santé (LAMHESS, UPR 6312)
Objectif principal	Déterminer les effets de 8 semaines d'entraînement avec restriction partielle du débit sanguin sur la fatigue neuromusculaire, la réponse hémodynamique, l'activité mitochondriale et la performance en endurance chez le sujet sportif.
Critères de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> - Force développée par le muscle quadriceps en réponse à une stimulation électrique du quadriceps (secousse évoquée). - Niveau d'activité mitochondriale mesurée par spectroscopie du proche infrarouge - Débit sanguin et conductance vasculaire de l'artère fémorale
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Indices complémentaires de fatigue : contraction maximale volontaire isométrique (indice global de fatigue), déficit

	<p>d'activation volontaire (indice de fatigue centrale).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indices du niveau d'activation musculaire : intégrale des valeurs rectifiées de l'électromyogramme de surface. - Indices de la réponse cardiovasculaire à l'exercice et des adaptations à l'entraînement : fréquence cardiaque, pression artérielle. - Indices de l'oxygénation artérielle (saturomètre) et tissulaire (mesurée par spectroscopie du proche infrarouge) à l'exercice : saturation du sang artériel en O₂, changements de la deoxyhémoglobine (Δ [HHb]), de l'oxyhémoglobine (Δ [O₂Hb]), et de la concentration totale d'hémoglobine (Δ [tHb]) du vaste latéral. - Indices de la réponse métabolique à l'exercice : débit d'O₂ consommé, débit de CO₂ produit, lactatémie capillaire. - Indices de la réponse ventilatoire à l'exercice : débit ventilatoire, volume courant, fréquence respiratoire, pression partielle des gaz expirés, - Indices de performance : mesure du temps de maintien de l'effort, distance totale parcourue, travail réalisé. - Indices psychologiques : sensation subjective de douleur, sensation subjective de difficulté de l'effort, sensation subjective de fatigue.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Participants affiliés au régime de la sécurité sociale ou à un régime équivalent - Participants ayant donné leur consentement écrit et éclairé, - Participants masculins ou féminins âgés de 18 à 35 ans, - Participants pratiquant une activité sportive en loisir ou en compétition, à raison d'au moins deux fois par semaine. - Non-fumeur (actif ou passif) ou ex-fumeur de moins de 5 paquets-années et stoppé depuis plus de 10 ans, - Absence de symptôme évoquant une pathologie évolutive, - Absence de pathologie aiguë dans les 4 semaines précédant l'inclusion, - Absence de pathologie chronique significative connue, - Absence de contre-indication à l'exercice physique, - Participants ayant une licence en cours de validité émanant d'une fédération sportive française ou présentant un certificat médical de non contre-indication à la pratique de l'exercice physique.
Critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Personnes vulnérables définies dans les articles L. 1121-5 à L.1121-8 et L.1122-1-2 du code de la santé publique (ex. : personnes privées de liberté, mineurs, majeurs protégés, etc.), - Contre-indication médicale à la pratique sportive, - Pathologie cardiovasculaire, respiratoire, neuromusculaire et/ou métabolique significative, - Pathologie déclarée ou un traitement médical, - Consommation de tabac ou de drogue,

	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement médicamenteux chronique significatif, - Absence de consentement. - Refus de coopérer - Infection rhino-bronchique récente (dans les 4 dernières semaines) - Handicap mental - Femme enceinte ou allaitante
Nombre de participants	20 sujets
Durée de prévisionnelle de participation par personne	3 à 5 mois
Durée prévisionnelle de la recherche	1 an
Méthodologie	<p>Ce projet est une étude monocentrique avec protocole interventionnel contrôlé, catégorisée comme recherche interventionnelle impliquant la personne humaine avec un risque mineur de catégorie 2.</p> <p>A la suite de la visite médicale et de sélection (V0) permettant de vérifier les critères d'inclusion et de non-inclusion, les participants réalisent deux visites (V1 et V3) de familiarisation aux différents tests et procédures expérimentales. Au cours de V1, il est également défini aléatoirement une jambe dite contrôle (réalisation des entraînements sans restriction partielle du débit sanguin) et une jambe dite expérimentale (réalisation des entraînement avec restriction partielle du débit). Ensuite, les participants réalisent un test triangulaire (V2) et un test à charge constante de type temps limite (V4, intensité fixée à 90% de la puissance pic mesurée au cours de V2) d'extension dynamique unilatérale (jambe expérimentale et contrôle séparément, ordre aléatoire) de genou. Préalablement au test triangulaire (V2), le niveau d'activité mitochondriale est évalué à partir de l'évaluation de la cinétique des niveaux d'oxygénation tissulaire par spectrométrie du proche infrarouge en réponse à une contraction isométrique de 15 secondes et d'une série de brèves occlusions artérielles. Au cours de V4, une évaluation pré- et post-effort de la fonction neuromusculaire permet d'évaluer la fatigue neuromusculaire induite par l'exercice. Au cours de V5, la fonction vasculaire est évaluée à l'aide de la technique de l'échodoppler au moyen de trois tests : la mobilisation passive du</p>

	<p>membre, la mesure de la réponse hyperémique qui fait suite à une brève occlusion artérielle ou à une contraction musculaire isolée unique. A l'issue de V5, les participants participent à un programme d'entraînement de 8 semaines, composé d'un exercice d'extensions dynamiques bilatérales de genou, avec (jambe expérimentale) et sans (jambe contrôle) restriction partielle du débit sanguin. L'exercice est composé de 3 séries de 3 répétitions de 2 min d'exercice / 1 minute de récupération (groupe durée, n = 10) ou de 3 séries de 6 répétitions de 1 min d'exercice / 30 sec de récupération (groupe fréquence, n= 10) à respectivement 60 %, 70 % et 80 % de la puissance aérobie pic (déterminée au cours de V2). A l'issue du protocole d'entraînement, les participants reproduisent les visites V2, V4 et V5 (V6, V7, V8). Au cours d'une dernière visite (V9), et afin de quantifier les effets de l'entraînement sur la fatigue neuromusculaire, les participants réaliseront un test à charge constante identique à V4 (i.e. au contraire de V7, l'exercice est interrompu lorsque qu'une quantité de travail similaire à la condition V4 est atteinte.</p>
--	--

II. Titre du projet de recherche

Effets de 8 semaines d'entraînement avec restriction partielle du débit sanguin sur la fatigue neuromusculaire, la réponse hémodynamique et la performance à l'exercice physique.

III. Numéro et date de la version du protocole en cours

Numéro ID RCB : 2022-A01627-36

Version du protocole en cours : n°1 du 11/07/2022

IV. Introduction

1. Justification scientifique de l'étude et analyse critique

a. Contexte

Le développement de nouvelles stratégies d'entraînement/ré-entraînement par l'activité physique pour optimiser les déterminants physiologiques de la performance ou de la tolérance à l'effort représente un enjeu fondamental de performance sportive et de santé. Parmi ces stratégies, la réalisation chronique d'un exercice physique avec restriction partielle du débit sanguin favorise des adaptations positives d'origine musculaire (Pearson and Hussain 2015; Slys et al. 2016), cardiovasculaire (Christiansen et al. 2020a), métabolique (Suga et al.

2010) et s'accompagne de bénéfices fonctionnels supplémentaires en termes notamment de performance à l'exercice physique (Sundberg et al. 1993; Christiansen et al. 2019) en comparaison avec un programme d'entraînement similaire sans restriction partielle du débit sanguin. Ces adaptations sont observées chez les patients souffrant par exemple d'insuffisance cardiaque (Tanaka and Takarada 2018; Thijssen et al. 2019), chez le sujet sain peu ou pas entraîné (Groennebaek et al. 2018; de Lima et al. 2021), mais également chez les athlètes très entraînés en endurance (Ferguson et al. 2021), alors même que la capacité d'adaptation à l'entraînement de ces derniers est très limitée (Laursen and Jenkins 2002).

La restriction partielle du débit sanguin artériel et veineux au cours de l'exercice s'obtient généralement au moyen d'un brassard pneumatique ou d'une bande élastique placés au niveau de la partie la plus proximale du/des membre(s) actif(s) (Pignanelli et al. 2021). Plus spécifiquement, la compression mécanique du système vasculaire sous-jacent induit la réduction localisée du débit sanguin en aval du site d'occlusion et de la saturation du sang en oxygène (O_2) (Loenneke et al. 2011). Ce dispositif est utilisé de manière courante et en toute sécurité dans les clubs sportifs chez l'athlète en phase de préparation ou de réhabilitation. Chez le sujet sain, les effets d'un exercice avec restriction partielle du débit sanguin ont été par exemple examinés en combinaison d'un entraînement de musculation avec faible charge (Pignanelli et al. 2020), d'un exercice d'endurance à intensité moyenne à élevée (Christiansen et al. 2020a, b) ou encore d'un exercice de sprints répétés (Willis et al. 2018). La restriction partielle du débit sanguin pendant l'exercice potentialise les effets de l'entraînement sur la réponse anabolique musculaire (Takarada et al. 2000, 2002; Farup et al. 2015), la force musculaire (Park et al. 2010; de Oliveira et al. 2016), la consommation maximale d'oxygène, le débit sanguin périphérique ou encore la vascularisation des muscles locomoteurs (Abe et al. 2010; Taylor et al. 2016; Christiansen et al. 2020b). Plusieurs mécanismes sont impliqués dans les réponses adaptatives à l'entraînement physique avec restriction partielle du débit sanguin. Parmi ceux-ci, nous trouvons notamment l'activation de voies de signalisation moléculaire dans le muscle squelettique et les cellules endothéliales en réponse aux perturbations de l'homéostasie ionique (Martín-Hernández et al. 2013), à l'accumulation intramusculaires de métabolites (Karabulut et al. 2010a) ou encore à l'augmentation du stress de cisaillement vasculaire (Ferguson et al. 2021). L'ensemble des perturbations induites pendant et à l'arrêt de la restriction partielle du débit sanguin conduit donc à une augmentation du stress induit par l'exercice et favorise des adaptations telles que l'angiogenèse et la biogenèse mitochondriale (Ferguson et al. 2021). Ces adaptations permettent notamment une amélioration de la performance d'endurance grâce à une amélioration du transport et de l'utilisation de l' O_2 (Christiansen et al. 2020a) et grâce à une plus faible contribution des voies non oxydatives pour une même intensité d'exercice (Bailey et al. 2012; Christiansen et al. 2020b). Les données de la littérature suggèrent donc un meilleur maintien de l'homéostasie métabolique musculaire au cours de l'exercice et une amélioration de la performance à l'exercice après un entraînement avec restriction partielle du débit sanguin en comparaison avec un même exercice sans restriction. L'ensemble de ces adaptations laisse supposer une modulation des niveaux de fatigue neuromusculaire induits par l'exercice physique.

La fatigue neuromusculaire est une source majeure de diminution de la capacité de performance à l'exercice et d'intolérance à l'effort. La fatigue neuromusculaire témoigne d'une réduction réversible de la capacité du muscle à produire volontairement une force ou une puissance (Kluger et al. 2013; Enoka and Duchateau 2016). Les mécanismes responsables

de cette fatigue neuromusculaire trouvent une origine centrale (système nerveux central) et périphérique (musculaire). La fatigue centrale peut être déterminée par des mécanismes spinaux et supra spinaux et se traduit par une commande motrice sous-optimale du cortex moteur et/ou une diminution de l'excitabilité motoneuronale (Gandevia 2001). La fatigue périphérique est due à des processus qui surviennent au niveau ou après la jonction neuromusculaire, comme l'altération du couplage excitation-contraction à la suite de l'accumulation de métabolites intramusculaires (Bigland-Ritchie et al. 1978; Gandevia 2001).

La diminution de l'apport d'O₂ aux muscles locomoteurs et l'accumulation intramusculaire de métabolites, accélérées avec la restriction partielle du débit sanguin, sont deux sources principales de fatigue neuromusculaire. Peu d'études ont cependant examiné les conséquences neuromusculaires d'un exercice physique avec ce type de restriction. Au cours d'un entraînement contre résistance à faible charge, la restriction partielle de débit s'accompagne d'une fatigue périphérique, à l'arrêt de l'exercice, supérieure à celle obtenue à l'issue du même exercice réalisé sans restriction (Karabulut et al. 2010b; Husmann et al. 2018) et similaire à celle obtenue à l'issue d'un exercice réalisé sans restriction mais avec des charges beaucoup plus élevées (Cook et al. 2007). Les résultats de ces études ont également mis en évidence que la restriction partielle du débit sanguin s'accompagne d'une fatigue centrale, comme en témoignent les diminutions du niveau d'activation volontaire de 10 % (Husmann et al. 2018) et de 13 % (Karabulut et al. 2010b) mesurées à l'issue d'exercices contre résistance à faible charge. Ces données suggèrent que la fatigue neuromusculaire est accentuée lorsque le débit sanguin est réduit au cours d'un exercice contre résistance.

Les conséquences neuromusculaires aiguës et chroniques d'un exercice d'endurance avec restriction partielle du débit sanguin sont cependant très largement méconnues, alors même que ce type d'exercice est très largement utilisé dans le cadre de la réhabilitation de patients par l'exercice physique ou l'entraînement d'athlètes, quelle que soit la discipline sportive pratiquée.

De plus, si la fatigue neuromusculaire ou les adaptations à l'exercice chronique dépendent largement des caractéristiques de l'exercice, peu de données permettent aujourd'hui de déterminer les contours d'un entraînement optimisé avec restriction partielle du débit sanguin. Les paramètres de l'exercice qui peuvent moduler les effets de ce type d'entraînement sont en effet multiples : intensité et durée de l'exercice, intensité et durée de la récupération, durée et fréquence de restriction partielle du débit sanguin, pression du brassard pneumatique, etc. Malgré cette multitude de combinaisons possibles, et l'absence de consensus sur une méthodologie optimale, la plupart des études utilisent un protocole standardisé au cours duquel un exercice par intervalles (alternance de séquences d'effort et de récupération) est réalisé (Corvino et al. 2014, 2017; de Oliveira et al. 2016; Christiansen et al. 2018, 2019, 2020a). L'intensité de la séquence d'effort se situe entre 40 et 80% de la puissance maximale aérobie et sa durée est de deux minutes. La récupération est passive et se déroule sur une période d'une minute. L'occlusion partielle du débit sanguin est réalisée pendant l'effort, au moyen d'une pression pneumatique correspondant à 80% de la pression nécessaire pour interrompre le débit sanguin artériel (pression d'occlusion artérielle). L'exercice par intervalles est le plus souvent conduit jusqu'à l'arrêt volontaire du participant. Parmi tous ces paramètres, la durée pendant laquelle la restriction partielle du débit sanguin est appliquée semble jouer un rôle central dans la réponse neuromusculaire à l'exercice et les adaptations musculaires et vasculaires chroniques consécutives à l'entraînement. La durée

habituellement utilisée de deux minutes favorise le temps d'exposition de la cellule musculaire à l'hypoxie puisque le pic de désoxygénation musculaire (évalué au moyen de la méthode non invasive de la spectroscopie du proche infrarouge) est atteint entre 45 sec et 1 min à la suite d'une restriction partielle du débit sanguin de 80% de la pression d'occlusion artérielle, réalisée pendant une séquence d'effort de 2 min à une intensité de 40% de la puissance maximale aérobie (données préliminaires). Or, le temps d'exposition à l'hypoxie ne semble pas être le seul / le plus important facteur d'adaptation de la cellule musculaire à ce type de stress. Par exemple, les voies de signalisation de la biogenèse mitochondriale seraient plus sensibles aux variations de pression partielle mitochondriale en O₂, entre un état normoxique et un état hypoxique, qu'au temps d'exposition hypoxique (Daussin et al. 2008). Ces variations de pression partielle pourraient être obtenues en augmentant la fréquence des phases (vs. la durée des phases) avec et sans restriction partielle du débit sanguin. Cette méthodologie pourrait également favoriser les adaptations endothéliales vasculaires en augmentant la fréquence d'exposition des vaisseaux sanguins au stress de cisaillement. Ces hypothèses nécessitent d'être confirmées.

Déterminer les effets de deux modalités d'entraînement avec différentes fréquences de restriction partielle du débit sanguin sur la fatigue neuromusculaire, la réponse hémodynamique et la performance / la tolérance à l'exercice physique apparaît donc aujourd'hui indispensable dans le but d'optimiser la prescription de l'exercice à partir de cette approche.

2. Pertinence et originalité de l'étude

Les évidences scientifiques des bénéfices de l'entraînement avec restriction partielle du débit sanguin sur la réponse physiologique à l'exercice sont croissantes et permettent d'asseoir cette technique comme une méthode d'entraînement efficace pour l'athlète ou le patient dans le cadre de l'entraînement / la réadaptation par l'exercice physique (Pearson and Hussain 2015; Pignanelli et al. 2021; Ferguson et al. 2021). En revanche, les modalités (notamment en termes de fréquence des phases avec et sans restriction partielle du débit sanguin) qui permettraient de maximiser les adaptations musculaires et cardiovasculaires ainsi que les bénéfices fonctionnels consécutifs à ce type d'entraînement restent à déterminer. De plus, les conséquences de ces différentes modalités d'entraînement sur les mécanismes de régulation de la fatigue neuromusculaire, élément central de la capacité de performance et de la tolérance à l'exercice, sont à établir.

Ces données sont cependant indispensables pour optimiser la prescription et la calibration des séances d'entraînement / réentraînement avec restriction partielle du débit sanguin.

3. Question de recherche

L'ensemble de ces éléments nous amènent donc à nous demander : quels sont les effets de deux modalités d'exercice physique d'endurance avec restriction partielle du débit sanguin (modulation du paramètre fréquence avec et sans restriction partielle), sur la fatigue neuromusculaire, la fonction cardiovasculaire, l'activité mitochondriale, la tolérance à l'effort et la performance à l'exercice ?

V. Objectifs de la recherche

1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude sera de déterminer, chez des participants sportifs, les réponses neuromusculaires, cardiorespiratoires, métaboliques et les niveaux d'oxygénation tissulaire à l'issue d'un programme d'entraînement de 8 semaines, composé d'exercices en endurance de type intervalles (alternance de séquences d'effort et de récupération), avec ou sans restriction partielle du débit sanguin pendant les séquences d'effort.

Afin de permettre que chaque participant soit son propre contrôle, au cours des séquences d'effort pendant l'entraînement, la restriction partielle du débit sanguin ne sera appliquée qu'à un seul des deux membres locomoteurs.

2. Hypothèses

A l'issue d'un programme d'entraînement de 8 semaines, pour un même volume d'entraînement avec et sans restriction partielle du débit sanguin, l'augmentation de la fréquence (vs. de la durée) des phases avec et sans restriction du débit sanguin s'accompagne :

- D'une moindre fatigue neuromusculaire pour une même quantité de travail pendant l'effort
- D'une amélioration de la conductance vasculaire
- D'une amélioration du niveau d'activité mitochondrial
- D'une tolérance accrue à l'effort et d'une amélioration du temps de maintien de l'effort

VI. Critères d'évaluation

1. Critères d'évaluation principaux

a. Fatigue périphérique

Ce paramètre est évalué au moyen de la différence de force développée par le muscle quadriceps pré- vs. post- effort en réponse à 3 stimulations électriques de différentes fréquences délivrées par 2 électrodes apposées sur la peau au niveau de la région inguinale et du plis fessier (principe similaire au dispositif d'électromyostimulation en vente libre dans le commerce). Cette technique de stimulation, qui permet d'isoler la composante périphérique de la composante centrale de la fatigue, est non invasive, sans risque pour le participant et reproductible.

b. Activité mitochondriale

Le niveau d'activité mitochondriale est évalué à partir de l'évaluation de la cinétique des niveaux d'oxygénation tissulaire par spectrométrie du proche infrarouge en réponse à une contraction isométrique de 15 secondes et d'une série de brèves occlusions artérielles. Cette

technique est non invasive, sans risque pour le participant et reproductible.

c. Fonction vasculaire

La fonction vasculaire, définie dans le présent projet comme la capacité du système vasculaire à se dilater en réponse à l'exercice physique, est évaluée à l'aide de la technique de l'échodoppler au moyen de trois tests : la mobilisation passive du membre, la mesure de la réponse hyperémique qui fait suite à une brève occlusion artérielle ou à une contraction musculaire isolée unique. Ces tests complémentaires, non invasives, sans risque pour le participant et reproductibles, permettent d'étudier les différents mécanismes locaux responsables de l'hyperémie à l'effort, comme la fonction endothéliale vasculaire ou la modulation du tonus vasculaire par l'oxyde nitrique (Limberg et al. 2020).

2. Critères d'évaluation secondaires

Les critères de jugement associés aux objectifs secondaires sont les suivants :

- Indices complémentaires de fatigue : contraction maximale volontaire isométrique (indice global de fatigue), déficit d'activation volontaire (indice de fatigue centrale).
- Indices du niveau d'activation musculaire : intégrale des valeurs rectifiées de l'électromyogramme de surface.
- Indices de la réponse cardiovasculaire à l'exercice et des adaptations à l'entraînement : fréquence cardiaque, pression artérielle.
- Indices de l'oxygénation artérielle (saturomètre) et tissulaire (mesurée par spectroscopie du proche infrarouge) à l'exercice : saturation du sang artériel en O₂, changements de la deoxyhémoglobine (Δ [HHb]), de l'oxyhémoglobine (Δ [O₂Hb]), et de la concentration totale d'hémoglobine (Δ [tHb]) du vaste latéral.
- Indices de la réponse métabolique à l'exercice : débit d'O₂ consommé, débit de CO₂ produit, lactatémie capillaire.
- Indices de la réponse ventilatoire à l'exercice : débit ventilatoire, volume courant, fréquence respiratoire, pression partielle des gaz expirés,
- Indices de performance : mesure du temps de maintien de l'effort, distance totale parcourue, travail réalisé.
- Indices psychologiques : sensation subjective de douleur, sensation subjective de difficulté de l'effort, sensation subjective de fatigue.

VII. Méthodologie de la recherche

1. Schéma d'étude

Ce projet est une Recherche Impliquant la Personne Humaine de catégorie 2 (Loi Jardé, décret 2016-1537). Il est soumis au dispositif du Code de la Santé Publique (Loi n°2012-300 du 5 Mars 2012) relatif aux recherches impliquant la personne humaine telle que modifiée par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016.

Il s'agit d'une étude monocentrique avec protocole interventionnel contrôlé.

2. Déroulement de l'étude

L'ensemble des visites expérimentales se dérouleront au sein du Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport, Santé (UPR 6312), habilité par l'agence régionale de santé pour l'expérimentation humaine. Le déroulement de l'étude est résumé dans le tableau ci-après.

Phase expérimentale d'une durée de 18 mois										
Délai minimum avec visite suivante	24h	48h	48h	48h	48h	48h	48h	48h	48h	48h
Durée estimée de la visite	30min - 1h	2-3h	2-3h	2-3h	2-3h	2-3h	2-3h	2-3h	2-3h	2-3h
Lieu de la visite	Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport, Santé (EA 6312)									
Condition	Sélection	Famil. Test Rampe	Test Rampe pré-entr.	Famil. Tlim 90%	Tlim 90% pré-entr.	Test vasc. pré-entr	Test Rampe post-entr	Tlim 90% post-entr.	Tlim 90% post-entr. Travail cst	Test vasc. post-entr
Numéro de la visite	0	1	3	2	4	5	6	7	8	9
Consentement éclairé et écrit	✓									
Visite médicale	✓									
Exercice en rampe		✓	✓				✓			
Exercice à charge constante 90% puissance pic				✓	✓			✓	✓	
Evaluation fatigue neuromusculaire		✓		✓	✓			✓	✓	
Stimulation électrique quadriceps		✓		✓	✓			✓	✓	
Electromyographie (EMG)		✓		✓	✓			✓	✓	
Evaluation activité mitochondriale			✓				✓			
Oxygénation musculaire (NIRS)			✓		✓		✓	✓	✓	
Evaluation fonction vasculaire						✓				✓
Echo Doppler			✓			✓	✓			✓
Finapres (pression artérielle)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cardiofréquencemètre (FC)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Saturation pulsée en O2 (SpO2)		✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	
Lactatémie					✓			✓	✓	
Mesure subjective de fatigue et de difficulté de l'effort		✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	

a. Visite de sélection (V0)

Au cours de la visite de sélection, les participants sont soumis à un examen médical au sein du service de chirurgie et médecine vasculaire du CHU de Nice afin de vérifier l'aptitude à la pratique des différents tests et entraînements proposés au sein de l'étude et d'identifier toute non contre-indication à la pratique de l'exercice physique. La vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion est ensuite effectuée. Les participants retenus sont informés par l'expérimentateur du but de cette étude et des modalités de passation des différents tests. La lettre d'information contenant des explications claires sur la nature, les objectifs, le schéma de l'étude, les différents moyens mis en œuvre et les conséquences possibles de l'expérimentation, et le formulaire de consentement en connaissance de cause sont alors remis au volontaire. Ce dernier bénéficie du temps de réflexion qu'il estime nécessaire pour valider ou non sa participation à l'étude. La phase expérimentale ne peut débuter que lorsque le participant a signé le formulaire de consentement. Cette visite peut être réalisée en distanciel.

b. Visite de familiarisation 1 (V1)

Les participants sont familiarisés au cours de cette visite avec le protocole d'évaluation de la fonction neuromusculaire (contractions maximales volontaires isométriques, secousses évoquées) et avec la modalité d'exercice d'extension dynamique unilatérale de genou à intensité croissante.

Au cours de V1, il est défini aléatoirement une jambe dite contrôle (réalisation des exercices sans restriction partielle du débit sanguin pendant la phase d'entraînement) et une jambe dite expérimentale (réalisation des exercices avec restriction partielle du débit sanguin pendant la phase d'entraînement). Les tests de familiarisation seront réalisés successivement avec les 2 jambes selon un ordre aléatoire jambe contrôle vs jambe expérimentale. Cet ordre sera conservé sur l'ensemble des visites expérimentales. A cette occasion les sujets sont également répartis de manière aléatoire à l'un des deux groupes d'entraînement :

- Durée, avec 3 séries de 3 répétitions de 2 min d'extensions dynamiques de genou / 1 minute de récupération.
- Fréquence, avec 3 séries de 6 répétitions de 1 min d'extensions dynamiques de genou d'exercice / 30 sec de récupération (groupe fréquence).

Lors de V1, les participants sont familiarisés avec le test d'extension unilatérale dynamique de genou à intensité croissante. Le protocole commence par un échauffement de 10 min à 10W puis l'intensité est graduellement augmentée de 5W par minute (i.e. test en rampe). Les participants doivent maintenir une cadence constante de 60 extensions de genou par minute durant tout le test. L'exercice est interrompu par l'arrêt volontaire du participant ou si la cadence devient inférieure à 50 extensions par minute pendant une durée supérieure à 10 secondes. Deux tests séparés de 30 min de repos passif sont successivement réalisés, l'un avec la jambe contrôle et l'autre avec la jambe expérimentale.

Durant V1, avant la réalisation des exercices, la pression d'occlusion de l'artère fémorale de repos est mesurée, alors que le participant est assis confortablement sur une chaise, en augmentant graduellement la pression d'un cuissard pneumatique (13 cm de largeur) placé au niveau de la région la plus proximale de la jambe expérimentale (i.e. la jambe concernée par la réalisation des exercices avec restriction partielle du débit sanguin pendant la phase d'entraînement). Cette procédure est similaire à celle utilisée par les médecins généralistes lors de l'évaluation de routine des pressions artérielles systolique et diastolique. L'absence de débit dans l'artère fémorale (synonyme d'occlusion de l'artère) est vérifiée au moyen d'un système d'échodoppler. Trois mesures séparées de deux minutes de repos passif sont réalisées pour vérifier la reproductibilité de la mesure.

c. Test d'évaluation de l'activité mitochondriale et test à intensité croissante d'extension unilatérale dynamique de genou (V2 et V6)

Lors de la visite suivante, une évaluation des mesures anthropométriques et de la composition corporelle du participant est réalisée à l'arrivée des participants. Les participants sont alors installés confortablement en position assise sur l'ergomètre de force afin d'évaluer la capacité oxydative (indice du niveau d'activité mitochondriale) du vaste latéral selon une méthode précédemment validée (Ryan et al. 2012b, 2014). Pour ce faire, la sonde du spectromètre du proche infrarouge est positionnée sur la peau, au-dessus du ventre du vaste latéral, en aval du cuissard pneumatique placé au niveau de la région la plus proximale de la jambe. A l'issue d'une mesure basale (i.e. état stable de repos), les niveaux d'oxygénation tissulaire sont évalués lors de deux périodes de 30 sec au cours desquelles une occlusion brève et transitoire de l'artère fémorale est obtenue via le gonflement du cuissard pneumatique à une pression déterminée lors de V1. A noter que la durée d'occlusion est inférieure ou égale à celle nécessaire pour évaluer les pressions artérielles systolique et diastolique lors d'une visite médicale de routine. Chaque période d'occlusion est séparée par 2 min de repos, sans obstruction du débit sanguin. Les participants effectuent alors une contraction isométrique sous-maximale de courte durée (20 s) du quadriceps afin de diminuer le niveau d'oxyhémoglobine et la concentration intramusculaire de phosphocréatine (dont la cinétique de resynthèse est fonction de l'activité mitochondriale). Immédiatement après l'arrêt de l'exercice, la cinétique d'oxygénation tissulaire est évaluée en alternant 20 séquences d'occlusion fémorale de courte durée (5-10 sec) et 20 séquences sans occlusion de durée équivalente. L'objectif des occlusions est d'évaluer le niveau d'hémoglobine désoxygénée au cours de la phase de resynthèse des phosphocréatines (Ryan et al. 2012a). Pour normaliser le signal NIRS, le test est conclu par une période d'occlusion fémorale de 5 minutes afin de mesurer le niveau maximum de désoxygénation tissulaire. Deux mesures du niveau d'activité mitochondriale sont réalisées successivement pour chaque jambe à chaque visite. La deuxième mesure commence une fois que les concentrations d'oxyhémoglobine sont retournées à leur niveau basal.

Les participants réalisent ensuite deux tests successifs à intensité croissante d'extension unilatérale dynamique de genou avec chacune des deux jambes, selon les

modalités décrites dans les visites de familiarisation. Le second test est séparé d'au moins 30 minutes de repos passif du précédent. Ces deux tests permettent de déterminer la puissance pic aérobie (puissance du dernier palier complété) ainsi que la cinétique et le pic de la consommation d'O₂ et de production de CO₂, de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et des paramètres ventilatoires.

V2 et V6 se déroulent respectivement avant et après la phase d'entraînement.

d. Visite de familiarisation 2 (V3)

Les participants sont familiarisés avec la modalité d'exercice d'extension dynamique unilatérale de genou à intensité constante. A l'issue d'un échauffement de 10 min à 15W, un exercice dynamique unilatéral d'extension du genou à charge constante est réalisé. Ce test consiste à réaliser la plus grande quantité de travail possible à une intensité fixée à 90% de la puissance pic aérobie mesurée lors de V2. Les participants doivent maintenir une cadence constante de 60 extensions de genou par minute durant tout le test. L'exercice est interrompu par l'arrêt volontaire du participant ou si la cadence devient inférieure à 50 extensions par minute pendant une durée supérieure à 10 secondes. Deux tests séparés de 30 min de repos passif sont successivement réalisés, l'un avec la jambe contrôle et l'autre avec la jambe expérimentale.

Dans l'éventualité où une différence supérieure à 4% est observée entre les performances chronométriques mesurées au cours du test d'extension unilatérale dynamique de genou à intensité constante en condition familiarisation (V3) et expérimentale (V4), une nouvelle visite de familiarisation sera réalisée.

e. Test à charge constante d'extension unilatérale dynamique de genou (V4, V7 et V8)

La visite débute par une évaluation de la fonction neuromusculaire (cf partie VII.3.c. Evaluation neuro-musculaire au repos et à l'exercice) de la jambe avec laquelle est réalisé le premier test. Les participants réalisent ensuite un exercice dynamique unilatéral d'extension du genou à charge constante avec la première jambe, selon les modalités décrites dans les visites de familiarisation. Le second test est séparé d'au moins 30 minutes de repos passif du précédent. A l'issue de cette phase de repos, une évaluation de la fonction neuromusculaire de la seconde jambe est réalisée. L'exercice dynamique unilatéral d'extension du genou à charge constante avec la seconde jambe débute à l'issue de cette évaluation.

L'intensité de chaque exercice correspond à 90% de la puissance pic aérobie mesurée pour chaque jambe lors de V2 (y compris lors de V7 et V8). Au cours de ces tests, des mesures continues de repos et d'exercice de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, des niveaux d'oxygénation tissulaire, des échanges gazeux et des paramètres ventilatoires sont effectuées. Une mesure de la lactatémie avant et 3 min à l'issue de l'arrêt de l'effort est également réalisée.

V4 se déroule avant la phase d'entraînement, V7 et V8 à l'issue de celle-ci. Lors de V7 ou V8 (ordre aléatoire), dans l'hypothèse d'une amélioration de la performance après entraînement, l'exercice sera interrompu lorsque la même quantité de travail que celle mesurée au cours de V3 est atteinte. Cette condition à charge de travail constante est nécessaire pour déterminer l'influence de l'entraînement sur le niveau de fatigue neuromusculaire induit par l'exercice.

f. Evaluation de la fonction vasculaire (V5 et V9)

La fonction vasculaire, définie dans ce projet comme la capacité du système vasculaire à se dilater en réponse à l'exercice physique, est évaluée au niveau de la jambe contrôle et de la jambe expérimentale au moyen de trois tests complémentaires :

- la mobilisation passive du membre (Gifford and Richardson 2017): les participants se présentent au laboratoire à l'issue d'une période de jeûne d'au moins 4 heures. Les participants sont assis confortablement sur une table de massage, le genou à 90°, la jambe relâchée dans le vide. L'expérimentateur saisit alors la jambe du participant par la cheville et réalise une série de 60 extensions complètes de genou (i.e. 180°) à une fréquence de 60 extensions par minute (contrôlée par un métronome). L'absence d'activité électromyographique pendant le protocole permet de confirmer le relâchement musculaire des extenseurs du genou du participant. Trois essais sont effectués sur chaque jambe, séparés par 5 à 10 minutes de repos entre chaque tentative.

- la réponse hyperémique suite à une brève occlusion artérielle (Philpott and Anderson 2007): à l'issue d'une période de repos de 10 min, les participants sont allongés sur le dos sur une table de massage, un cuissard pneumatique placé sur la partie supérieure de la jambe, à proximité de la rotule. La sonde échodoppler est alors placée sur la cuisse à environ 10 cm en amont du cuissard afin d'évaluer le diamètre et le débit sanguin de l'artère fémorale superficielle. Après une évaluation de ces paramètres au repos, le cuissard pneumatique est gonflé pendant 5 minutes à une pression permettant l'occlusion artérielle (telle que déterminée au cours de V1 et V2). Le diamètre et le débit sanguin fémoral sont alors mesurés en continu de 30 sec avant à 2 min après la fin de l'occlusion vasculaire.

- la réponse hyperémique suite à une contraction musculaire isolée unique (Credeur et al. 2015; Hanson et al. 2020) : à l'issue d'une période de repos de 10 min, les participants s'installent sur l'ergomètre de force, en position assise avec un angle de genoux et de hanches à 90°. Une série de contractions isométriques uniques d'une durée de 1 sec des muscles extenseurs du genou sont réalisées à 10 %, 20 % et 40 % de la force isométrique maximale volontaire du participant (évaluée au cours de V4). Le diamètre et le débit sanguin fémoral sont mesurés en continu de 15 sec avant à 45 sec après la contraction. Trois essais sont réalisés à chaque intensité de contraction et deux minutes de repos passif sont respectés entre chaque contraction (afin de permettre aux paramètres hémodynamiques de revenir à leurs valeurs de base). L'ordre de chaque niveau d'intensité de la contraction est déterminé de manière aléatoire.

V5 et V9 se déroulent respectivement avant et après la phase d'entraînement.

g. Entraînement avec et sans restriction partielle du débit sanguin

Pendant la période d'entraînement, les participants s'entraînent sous surveillance des expérimentateurs à raison de trois séances par semaine, pendant huit semaines. Chaque séance d'entraînement commence par un échauffement standardisé consistant en 5 minutes de vélo de faible intensité (1,5 W/ kg) sur un vélo ergométrique à freinage électromagnétique (Velotron, modèle Elite ; Racer Mate, Inc., Seattle, WA), suivies de 5 minutes de repos passif au cours desquelles les participants prennent place sur l'ergomètre d'entraînement. Les participants réalisent alors un exercice d'extensions dynamiques bilatérales de genou, avec (jambe expérimentale) et sans (jambe contrôle) restriction partielle du débit sanguin. L'exercice est composé de 3 séries de 3 répétitions de 2 min d'exercice / 1 minute de récupération (groupe durée) ou de 3 séries de 6 répétitions de 1 min d'exercice / 30 sec de récupération (groupe fréquence) à respectivement 60 %, 70 % et 80 % de la puissance aérobie pic (déterminée au cours de V2). Les séries sont entrecoupées de 5 minutes de récupération passive. Une augmentation de l'intensité de l'exercice de 5% est réalisée à l'issue des 4 premières semaines d'entraînement pour compenser les progrès attendus avec l'entraînement (Christiansen 2019). L'utilisation de deux ergomètres distincts permet de réaliser l'entraînement des deux jambes en même temps (comme dans le cadre d'un exercice de pédalage). La fréquence du mouvement est fixée par métronome à 60 extensions par minute. La restriction partielle du débit sanguin (jambe expérimentale) est obtenue en gonflant le cuissard pneumatique placé sur la partie la plus proximale de la cuisse à 80 % de la pression d'occlusion artérielle. Le cuissard est dégonflé immédiatement à la fin de chaque séquence d'effort. Les caractéristiques de l'entraînement avec restriction partielle du débit sanguin fémoral ont été choisies pour maximiser les adaptations musculaires et vasculaires à ce type d'entraînement (Christiansen 2019). Les mesures subjectives de perception de la douleur, de la difficulté de l'effort et de la fatigue sont réalisées à l'issue de chaque séance d'entraînement.

3. Indices et outils de mesure

A l'exception de la mesure de la lactatémie capillaire, l'ensemble des indices mesurés dans le cadre de ce projet est obtenu de manière non invasive, à partir d'outils et de techniques fiables, reproductibles et sûres pour le participant.

a. Évaluation neuromusculaire au repos et à l'exercice

Évaluation de la fonction neuromusculaire au repos pré- et post-exercice

La fonction neuromusculaire du quadriceps est évaluée au repos, avant et après les exercices tests, par un bloc de mesure de la force composé d'une contraction maximale volontaire isométrique (CMV) de 3 sec, d'une double stimulation électrique (100Hz) surimposée au pic de force de la CMV, et de trois stimulations électriques réalisées sur le muscle relâché : une stimulation double à haute fréquence (100Hz), une stimulation double à basse fréquence

(10Hz), et une stimulation simple. L'intervalle de temps entre chaque stimulation sur le muscle relâché dans un même bloc est de 2 sec.

L'impulsion électrique (1ms) qui permet la contraction évoquée du muscle est délivrée par un stimulateur (DS7A, Digitimer, Hertfordshire, United-Kingdom). Ce système fonctionne sur un principe similaire à celui des dispositifs d'électrostimulation vendus en libre accès dans le commerce. Deux électrodes (cathode et anode) sont respectivement placées sur la peau, dans la région inguinale et au niveau du pli fessier. Avant chaque évaluation de la fonction neuromusculaire, le niveau de stimulation permettant un recrutement spatial complet des unités motrices est déterminé. Pour ce faire, l'intensité de stimulation est progressivement augmentée (20 mA + 20 mA / 30 sec), jusqu'à ce que le niveau de force développé plafonne malgré l'augmentation de l'intensité du stimulus. Cette intensité de stimulation est alors augmentée de 30% pour le reste de l'étude, dans le but de compenser une éventuelle diminution de l'excitabilité neuromusculaire induite par l'exercice.

La force musculaire est enregistrée par un capteur de force (S-Beam load cell, Omega Engineering Inc., USA) installé sur un ergomètre dédié à la mesure de force du quadriceps. Le pic de force est déterminé pour chaque secousse, simple ou double. Le temps de contraction, le temps de demi-relaxation, la vitesse de contraction et l'amplitude pic-à-pic de l'onde M sont calculés à partir des réponses de force et EMG à la stimulation simple uniquement. Au cours de la contraction maximale volontaire isométrique, les données EMG sont quantifiées en calculant la moyenne quadratique (root mean square) qui représente l'amplitude du signal EMG pour un temps fixe. Cela permet d'éliminer la variabilité d'excitation instantanée des fibres musculaires et de normaliser les valeurs de signal EMG de l'exercice par rapport à la valeur à la valeur obtenue lors d'une contraction maximale isométrique.

Avant chaque exercice, un total de 6 blocs de mesure de la force est effectué. Les valeurs de repos de chaque paramètre de force des participants sont calculées à partir de la moyenne des quatre derniers blocs de mesure pour limiter les éventuels effets d'un déficit de potentiation post-activation lors des deux premières répétitions (Kufel et al. 2002). Les mêmes paramètres d'évaluation de la fonction neuromusculaire sont également mesurés 10 sec, 1 min, 2 min, 4 min, 6 min et 15 min après l'arrêt de l'exercice.

Trois indices complémentaires permettent d'évaluer la fatigue neuromusculaire induite par l'exercice :

- 1) Une diminution de la force maximale mesurée lors de la CMV (indicateur global de fatigue). Dans le but d'obtenir une contraction maximale, un feedback visuel de la force développée est fourni en direct aux participants. Les participants ont la possibilité de rejeter toute contraction qu'ils n'estiment pas maximale
- 2) Une diminution de la réponse de force évoquée par stimulations électriques (indicateur de fatigue périphérique).
- 3) Une diminution du niveau d'activation volontaire, évalué par la méthode de la secousse interpolée (indice de fatigue centrale) : une stimulation double à haute fréquence (100Hz) est délivrée au pic de force de la CMV et son amplitude est

comparée à celle mesurée immédiatement après la CMV, sur muscle relâché. Le déficit d'activation volontaire musculaire est calculé à partir de l'équation :

$$VA(\%) = \left(1 - \frac{QT_{sup}}{QT_{100}}\right) \times 100$$

où QT_{sup} représente le pic de force de la secousse surimposée et QT_{100} le pic de force de la secousse mesurée sur le muscle au relâché en réponse à une stimulation double à 100 Hz.

Évaluation de l'activation musculaire au cours de l'exercice

L'activation musculaire est évaluée au cours de chaque exercice au moyen de la mesure de l'activité électromyographique des chefs superficiels du quadriceps (*vastus lateralis*, *vastus medialis* et *rectus femoris*) et du biceps femoris (Octal Bio-Amp, ML138 ; PowerLab, 16/35, ADInstrument, Bella-Vista, Australia). La disposition des électrodes de mesure s'effectue selon les recommandations SENIAM (Hermens *et al.*, 2000). La position des électrodes est marquée au feutre indélébile pour permettre le placement ultérieur de nouvelles électrodes sur le même site de mesure et favoriser une évaluation reproductible des indices EMG entre les sessions. Préalablement à toute mesure, la peau est rasée, gommée et nettoyée pour réduire l'impédance entre les électrodes à une valeur inférieure à 3 kΩ. Le signal EMG est amplifié, filtré (Bande passante : 0.10Hz – 1kHz) et enregistré (fréquence d'échantillonnage = 2kHz) par un logiciel commercial dédié (Labchart 7, ADInstrument, Bella-Vista, Australia).

b. Evaluation cardiovasculaire au repos et à l'exercice

Les données de fréquence cardiaque, de pression artérielle, de débit sanguin et du diamètre fémoraux sont mesurées en condition de repos et/ou d'exercice. La fréquence cardiaque est mesurée battement par battement au moyen d'un cardiofréquencemètre (Polar H7, Polar Electro, Kempele, Finland). Les mesures de la pression sanguine artérielle sont réalisées en continu au moyen d'un système digital de photopléthysmographie (Human NIBP Nano, Finapres Medical Systems, Amsterdam, The Netherlands). Dans l'hypothèse où, au cours de l'exercice, les valeurs de pression artérielle systolique et diastolique excèdent respectivement 250 mmHg et 115 mmHg, l'effort est immédiatement interrompu conformément aux recommandations en vigueur (2010). La pression artérielle moyenne (PAmoy) est calculée à partir de $PAmoy = (PAS + 2 \times PAD) / 3$ avec PAS correspondant à la Pression Artérielle Systolique et PAD correspondant à la Pression Artérielle Diastolique.

Les mesures du débit sanguin (Q_{S-FEM}) et du diamètre fémoraux sont réalisées par la technique de l'échodoppler (ArtUs EXT-1H, Telemed Medical Systems, Lituanie) au niveau de l'artère fémorale superficielle. Pour cela, la sonde est placée à environ 3 cm de la bifurcation entre l'artère fémorale superficielle et profonde. La vitesse moyenne du sang (VMS) (cm/s) est définie comme la vitesse moyenne sur chaque cycle cardiaque complet. Une moyenne sur 15 secondes est ensuite réalisée et le débit sanguin correspond au produit entre la section transversale de l'artère (r) et la vitesse moyenne du sang : $Q_{S-FEM} = VMS \times \pi r^2 \times 60s$.

La conductance vasculaire fémorale (CV) est calculée par le quotient du débit sanguin fémoral et de la PAmoy simultanée : $CV = \frac{Q_{S-FEM}}{P_{Amoy}}$

c. Evaluation du niveau d'oxygénation tissulaire par spectroscopie du proche infrarouge (NIRS)

Pour évaluer les interactions entre le transport de l'O₂ et son utilisation par le muscle lors de l'exercice ou dans le cadre du protocole d'évaluation du niveau d'activité mitochondriale, les concentrations de l'oxyhémoglobine [O₂Hb], déoxyhémoglobine [HHb] et de l'hémoglobine totale (tHb) sont continuellement enregistrées en utilisant un système de spectroscopie proche infrarouge (NIRS) à onde continue et à simple canal (Oxymon Mk-III, Artinis Medical Systems, The Netherlands). Une optode est placée à la surface de la peau de la jambe expérimentale, de manière longitudinale, dans la région médiale du corps musculaire du vaste latéral, approximativement à 2/3 de la distance entre le pli inguinal et le bord latéral de la patella, en aval du brassard pneumatique. Elle contient un émetteur et un récepteur permettant de quantifier le rapport oxyhémoglobine / désoxyhémoglobine au sein d'un échantillon tissulaire de l'ordre de 1,5 cm³. L'ensemble de ces indices permet notamment de caractériser l'équilibre dynamique entre l'apport en oxygène par la circulation et la consommation d'oxygène par le muscle. Les données sont enregistrées à la fréquence maximale (50 Hz), puis exportées pour analyses ultérieures (OxySoft 2.1.6, Artinis, The Netherlands). Avant de placer l'optode de la NIRS, l'aire de la peau est préparée en étant rasée et nettoyée avec une compresse imbibée d'alcool isopropyl. L'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané est obtenue à la position de la sonde de la NIRS lorsque les participants sont assis avec le genou à 90° et mesurée à l'aide de la pince à pli cutané Harpenden (John Bull; British Indicators Ltd.). La position de l'optode est marquée avec un marqueur indélébile pour pouvoir la placer exactement au même endroit lors de la visite suivante. Afin de pouvoir normaliser les données NIRS et réaliser des comparaisons intersessions et interindividuelles, une occlusion transitoire de l'artère fémorale sera réalisée en fin de session en appliquant une pression de 220mmHg via un brassard pneumatique au niveau de la partie proximale de la cuisse où les données de NIRS sont recueillies (Ryan et al. 2012b). L'occlusion sera interrompue à l'atteinte d'un plateau d'O₂Hb et d'HHb soient atteints (environ 5min).

d. Occlusion et restriction partielle du débit sanguin fémoral

L'occlusion et la restriction partielle du débit sanguin sont obtenues en pressurant, au moyen d'un compresseur adapté à l'exploration humaine (E20 AG101, Hokanson), un cuissard pneumatique (SC12TM; 13 × 85 cm, Hokanson, Bellevue, WA) placé au niveau de la région la plus proximale de la jambe expérimentale.

e. Évaluation de la réponse ventilatoire et métabolique à l'exercice

Les contributions ventilatoires et métaboliques sont évaluées au cours de chaque exercice pour l'ensemble des visites. Les variables d'intérêt sont : le débit ventilatoire (VE), le volume

courant (V_c), la fréquence respiratoire (FR), le débit d' O_2 consommé (VO_2), le débit de production de CO_2 (VCO_2), le quotient respiratoire (QR), les pressions partielles en O_2 et CO_2 en fin d'expiration ($PETO_2$ et $PETCO_2$) et d'inspiration (PIO_2 et $PICO_2$).

Le débit ventilatoire, la fréquence respiratoire et le volume courant sont mesurés cycle à cycle par un pneumotachographe (Cortex MetaMax 3B, Cortex GmbH), calibré avec une seringue de précision de 3L.

La consommation d'oxygène, la production de dioxyde de carbone et le quotient respiratoire sont mesurés cycle-à-cycle via une ligne d'échantillonnage connectée à des analyseurs automatique de gaz (Cortex MetaMax 3B, Cortex GmbH). Ces analyseurs sont étalonnés avant et après chaque test en utilisant un mélange de gaz de précision composé de 16% d' O_2 , 5% de CO_2 et 80% de N_2 .

La saturation artérielle en O_2 (SaO_2) est évaluée avec un oxymètre de pouls non invasif (Radical-7, Masimo, Californie, USA). Le capteur sera placé sur le front.

La concentration en lactates sanguins capillaires est mesurée par le prélèvement d'un échantillon sanguin de 5 μL (i.e. 1 petite goutte de sang) au niveau du bout d'un doigt, trois minutes après l'arrêt de l'exercice (LactatePro, Arkay, Kyoto, Japan). Les expérimentateurs ont suivi une formation au CHU de Nice pour réaliser ces micro prélèvements en toute sécurité (attestations fournies).

f. Données de performance

Les exercices physiques (tests et entraînements) seront réalisés sur un ergomètre d'extension dynamique de genou (Monark Exercise, Vansbro, Sweden). Les indices principaux de performance retenus lors de notre étude sont le temps d'exercice, la puissance développée, la distance parcourue et le travail mécanique réalisé.

g. Indices perceptifs

Les participants sont amenés à évaluer :

- la difficulté perçue de l'effort en utilisant une échelle 6-20 de Borg (Borg 1985).
- le niveau de douleur musculaire perçue grâce à une échelle à 11 points de Cook (de 0 à 10) (Cook et al. 1997).
- Le niveau fatigue perçue en utilisant l'échelle à 11 points de Micklewright et al. (Micklewright et al. 2017; Brownstein et al. 2021).

L'ensemble des mesures sont collectées à la fin de chaque séquence d'effort, jusqu'à l'arrêt volontaire du participant.

4. Population étudiée

Le groupe de participants est composé de 20 participants masculins et féminins répartis en deux groupes expérimentaux (fréquence vs. durée de restriction partielle du débit sanguin). Chaque participant est son propre contrôle (comparaison jambe expérimentale vs. jambe contrôle) et une comparaison entre les groupes (fréquence vs. durée) est également effectuée.

Les principaux critères d'inclusion des participants contrôles sont :

- Participants affiliés au régime de la sécurité sociale ou à un régime équivalent
- Participants ayant donné leur consentement écrit et éclairé,
- Participants masculins ou féminins âgés de 18 à 35 ans,
- Participants pratiquant une activité sportive en loisir ou en compétition, à raison d'au moins deux fois par semaine.
- Non-fumeur (actif ou passif) ou ex-fumeur de moins de 5 paquets-années et stoppé depuis plus de 10 ans,
- Absence de symptôme évoquant une pathologie évolutive,
- Absence de pathologie aiguë dans les 4 semaines précédant l'inclusion,
- Absence de pathologie chronique significative connue,
- Absence de contre-indication à l'exercice physique,
- Participants ayant une licence en cours de validité émanant d'une fédération sportive française ou présentant un certificat médical de non contre-indication à la pratique de l'exercice physique.

Les principaux critères de non-inclusion sont :

- Personnes vulnérables définies dans les articles L. 1121-5 à L.1121-8 et L.1122-1-2 du code de la santé publique (ex. : personnes privées de liberté, mineurs, majeurs protégés, etc.),
- Contre-indication médicale à la pratique sportive,
- Pathologie cardiovasculaire, respiratoire, neuromusculaire et/ou métabolique significative,
- Pathologie déclarée ou un traitement médical,
- Consommation de tabac ou de drogue,
- Traitement médicamenteux chronique significatif,
- Absence de consentement.
- Refus de coopérer
- Infection rhino-bronchique récente (dans les 4 dernières semaines)
- Handicap mental
- Femme enceinte ou allaitante

5. Modalités de recrutement

Les participants seront recrutés parmi des sportives et sportifs ayant une activité régulière et continue d'entraînement. Le recrutement sera fait au sein des clubs sportifs environnants, et par rencontre des sportifs sur leur lieu de pratique.

Chaque participant potentiel recevra une notice d'information ainsi qu'une information orale et écrite pour pouvoir donner son consentement éclairé. La sélection des participants, guidée par les critères d'inclusion / de non-inclusion, est opérée par les investigateurs.

6. Lieux de la recherche

La réalisation des visites expérimentales se feront au Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport, Santé (LAMHESS, UPR 6312), habilité par l'agence régionale de santé pour la recherche impliquant la personne humaine (n°2021-08 ; cf. attestation).

7. Recueil des données

Toutes les données et informations utiles sont notées sur un cahier d'observation anonymisé. L'investigateur conserve un exemplaire de tous les documents et données de l'étude pendant une durée d'au moins 15 ans.

Cahier d'observation :

Toutes les données nécessaires à l'étude sont collectées et colligées dans le cahier d'observation.

Dossier source :

Le dossier source propre à l'étude est constitué de la fiche d'identification du participant, de la lettre d'information et de consentement, de tous les résultats aux tests et du cahier d'observation.

Les données sont recueillies et saisies sous Excel® (Microsoft) et Matlab (MathWorks Inc.) au fur et à mesure des tests effectués.

VIII. Analyse Statistique

L'analyse statistique est effectuée à l'aide du logiciel Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA). Le nombre de participants à inclure au cours de cette étude pour répondre à nos hypothèses est calculé à partir de données d'une étude antérieure (Christiansen et al. 2019).

En fixant le risque de première espèce à 5 % ($\alpha = 5\%$) et une puissance de 80 % (risque de deuxième espèce $1 - \beta = 80\%$), et en considérant que la déviation standard du paramètre à chaque temps est estimée à 1 et le coefficient de corrélation intra-participant entre deux mesures à 0,2 (hypothèse défavorable) le nombre de participants nécessaire est de 16 (G*Power, 3.1.9.7). En considérant un risque d'abandon potentiel de 20% au cours de l'étude, un total de 20 participants est recruté et réparti de manière aléatoire dans le groupe fréquence ($n = 10$) et le groupe durée ($n = 10$).

Pour le plan d'analyse des données, les analyses statistiques suivantes seront réalisées. Les paramètres numériques sont décrits par leur moyenne, déviation standard en cas de distribution normale, et par leur moyenne, médiane et quartiles dans le cas contraire. La première étape de l'analyse statistique consistera à s'assurer de la normalité et de l'homogénéité des variables testées à l'aide des tests de Shapiro-Wilk et de Levene, respectivement. Pour déterminer l'effet condition sur nos différents indices primaires et secondaires, nous effectuerons une analyse de la variance ANOVA à mesures répétées et pour déterminer les différences entre les groupes une ANOVA à 2 facteurs mixtes (groupe \times temps) sera réalisée.

Dans le cas où la normalité et l'homogénéité des variables testées ne seraient pas vérifiées, les variables testées seront évaluées à partir d'un test de Friedman. Si ce test s'avère significatif, la comparaison des moyennes s'effectuera à l'aide d'un test de Wilcoxon a posteriori.

Les données manquantes seront décrites précisément et une analyse de la cause probable de chaque donnée manquante sera effectuée. Ces données pourront être extrapolées soit par des méthodes simples (LOCF, moyenne, médiane) si la proportion de données manquantes est inférieure ou égale à 5%, soit par des méthodes plus complexes comme l'imputation multiple ou l'imputation par maximum de vraisemblance si la proportion est comprise entre 5 et 15%.

IX. Procédures mises en œuvre pour les personnes en cas de sortie d'étude

Les critères de sortie d'étude sont les suivants :

- Évènements indésirables graves (e.g. blessure affectant la réalisation d'un exercice physique en cours de protocole)
- Arrêt prématuré de participation
- Retrait du consentement éclairé volontaire du participant
- Violation de protocole

X. Aspects réglementaires

Numéro ID RCB : 2022-A01627-36

1. Protection des personnes et des données

Avant le début de l'étude, le protocole est soumis au Comité de Protection des Personnes (CPP), selon la loi 88 – 1138, 20 déc 1988, art L 1121 du code de la santé publique. Cet accord doit mentionner le titre de l'étude et le numéro du protocole comme ils apparaissent sur la page de titre du protocole, la date à laquelle l'accord a été donné et doit être signé par un membre désigné du CPP.

Après l'approbation par le CCP, dans le cadre de la législation sur les études sur la physiologie humaine, la déclaration d'intention de l'essai est adressée à la Direction Générale de la Santé (selon la loi 88 – 1138, 20 déc 1988, art L 1121).

La déclaration est également faite à la CNIL (Comité National Informatique et Liberté), suivant les recommandations en vigueur.

Le personnel participant à l'étude est soumis au secret professionnel vis à vis des données recueillies au cours de l'étude sur le participant. Les documents relatifs à l'essai doivent être rangés dans une armoire ou un local fermant à clef.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche feront l'objet d'un traitement informatisé dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiées par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

2. Information, consentement et non-opposition

Avant d'être inclus, le participant adulte consent à participer à cette étude après avoir reçu des explications claires sur la nature, les objectifs, le schéma de l'étude, les différents moyens mis en œuvre et les conséquences possibles de l'expérimentation.

Le participant reçoit alors un document écrit contenant l'ensemble des informations requises et donne son consentement éclairé recueilli par écrit (article L-1122-1 du Code de la Santé Publique). Le participant aura l'opportunité de poser des questions et sera informé de son droit de refuser de participer à la recherche et de se retirer à tout moment de l'essai sans donner de justification et sans préjudice de ce fait. Le document écrit est réalisé en trois exemplaires, l'un destiné aux participants, l'autre à l'investigateur principal et le troisième au promoteur qui recueille tous les consentements dans une enveloppe inviolable qui est archivée, conformément aux dispositions légales, pour au moins 15 ans. L'investigateur archive son exemplaire pendant au moins 15 ans également.

Les droits de la personne et de ses intérêts sont un point essentiel de la loi et l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche impliquant la personne humaine prime toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société.

XI. Résultats attendus

L'objectif principal de cette étude est de déterminer les effets de deux programmes d'entraînement de 8 semaines avec restriction partielle du débit sanguin sur la fatigue neuromusculaire, la fonction cardiovasculaire, le niveau d'activité mitochondriale et la performance à l'exercice chez le pratiquant sportif. Cette étude vise donc à apporter de nouvelles connaissances, fondamentales et appliquées, permettant d'optimiser la prescription de l'exercice chronique avec restriction partielle du débit sanguin chez la personne sportive.

XII. Bénéfices et risques de l'étude

1. Bénéfices et risques

a. Bénéfices de l'étude au niveau individuel

Il est attendu que la participation à cette étude s'accompagne de bénéfices fonctionnels et physiologiques significatifs : une moindre fatigabilité à l'exercice, une amélioration de la capacité oxydative musculaire, une diminution de la résistance vasculaire, une augmentation du débit sanguin et de la conductance vasculaire à l'exercice, une amélioration de la performance et de la tolérance à l'exercice (Groennebaek et al. 2018; Centner et al. 2019; Christiansen et al. 2019, 2020a, b). L'ensemble de ces adaptations bénéficieront à la performance sportive et à la santé des participants, dans un contexte où l'exercice physique représente la première source de traitement non pharmacologique des pathologies cardiorespiratoires, métaboliques, et d'amélioration de la qualité de vie de la personne.

b. Bénéfices de l'étude au niveau collectif

L'objectif principal de cette étude est de déterminer les effets de deux modalités d'entraînement avec restriction partielle du débit sanguin (méthode d'entraînement permettant de potentialiser les effets de l'entraînement chez le sportif ou la réhabilitation par l'exercice chez le patient) sur la fatigue neuromusculaire, la réponse cardiovasculaire, le niveau d'activité mitochondriale et la performance à l'exercice chez l'adulte sportif. Ce projet vise une meilleure compréhension des effets d'une modulation de la fréquence (vs. la durée) des séquences d'exercice avec restriction partielle du débit sanguin sur les adaptations fonctionnelles à l'entraînement. Les résultats de l'étude permettront d'optimiser la prescription de l'exercice chronique avec restriction partielle du débit sanguin.

2. Risques / Inconvénients

Les risques prévisibles pour cette étude sont ceux liés à l'exercice physique chez un participant sans antécédents de pathologies cardiaques, métaboliques ou respiratoires. Il est en effet possible, même si peu probable, que certains incidents surviennent au cours ou immédiatement après les exercices. Parmi ces incidents citons : une tension artérielle anormale, un évanouissement, un rythme cardiaque désordonné.

La restriction partielle du débit sanguin peut causer une sensation d'inconfort ou de douleur au niveau du cuissard pneumatique, s'accompagner d'une augmentation transitoire de la pression artérielle et peut augmenter le risque de développer une thrombose des veines. Cependant, aucune étude n'a montré à ce jour (y compris pour des temps d'occlusion 5 fois supérieurs à ceux utilisés dans cette étude (Silva et al. 2019; Kilgas et al. 2022)) que la pratique d'un exercice à basse intensité avec restriction partielle du débit sanguin accentue les risques prévisibles associés à la pratique d'un exercice physique tels que mentionnés ci-dessus.

La stimulation électrique du quadriceps peut s'accompagner d'une sensation transitoire (quelques millisecondes) d'inconfort. Des rougeurs peuvent également apparaître à la suite de la préparation des zones où seront apposées les électrodes électromyographiques

3. Balance bénéfice / risque :

En complément des bénéfices directs de cette étude pour les participants, les bénéfices collectifs attendus pourront avoir un impact significatif dans la prescription de l'exercice physique avec restriction partielle du débit sanguin. Cette technique trouve aujourd'hui de nombreuses applications notamment dans le monde sportif et médical, dans un contexte d'amélioration de la performance, de réathlétisation ou de la réhabilitation fonctionnelle de patients. Cette technique permet en effet d'optimiser les adaptations périphériques induites par l'entraînement / le réentraînement et de stimuler significativement les fonctions neuromusculaire et vasculaires de faibles tensions musculaires. Identifier les conséquences neuromusculaires et hémodynamiques de l'entraînement avec restriction partielle du débit sanguin est donc une étape indispensable et préalable à l'élaboration de programmes adaptés d'exercices physiques au moyen de cette approche. Les conditions expérimentales

nécessaires pour atteindre cet objectif ne comportent pas de risques prévisibles autres que ceux associés à la réalisation d'un exercice physique conventionnel. Il n'est donc pas attendu de contraintes particulières liées à la réalisation des tests proposés dans cette étude et la balance bénéfice / risque apparaît positive.

XIII. Gestion des évènements indésirables

1. Evénement / effet indésirable

a. Définitions

Evénement indésirable (article R1123-46 du code de la santé publique) : Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

L'événement indésirable dû à la recherche peut être lié, par exemple, aux procédures, aux méthodes, aux actes pratiqués ou aux produits faisant l'objet de la recherche ou utilisés pour les besoins de la recherche.

Effet indésirable (Article R1123-46) du code de la santé publique : tout événement indésirable considéré soit par l'investigateur soit par le promoteur comme ayant un lien de causalité scientifiquement raisonnable dû à la recherche. Cela signifie qu'il existe une preuve permettant de suggérer une relation de cause à effet entre la réaction nocive non désirée observée et la recherche, à savoir la procédure, la méthode ou l'acte.

Evénement / Effet Indésirable Grave (EIG) (article R1123-46 du code de la santé publique et guide ICH E2B) : Tout événement indésirable qui :

- Entraîne la mort.
- Met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche.
- Provoque une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation.
- Entraîne une incapacité ou un handicap important ou durable.
- A pour conséquence une anomalie ou une malformation congénitale.
- Ne répond pas aux qualifications énumérées ci-dessus, mais qui peut être considéré comme « potentiellement grave » (certaines anomalies biologiques), qui est considéré comme pertinent selon le jugement de l'investigateur, qui nécessite, une intervention médicale pour prévenir l'évolution vers un état précipité.

L'expression « mettre la vie en danger » est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'événement indésirable, et ce, indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative.

b. Effet indésirable inattendu

Est considéré comme effet indésirable inattendu, tout effet indésirable dont la nature,

la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche. L'évaluation du caractère inattendu d'un effet indésirable se fait sur la base des informations décrites dans le protocole ou les documents de référence relatifs notamment, le cas échéant, aux actes et méthodes pratiqués au cours de la recherche ou aux produits faisant l'objet de la recherche ou utilisés pour les besoins de la recherche.

c. Evénements indésirables liés au protocole

Il est possible que certains incidents surviennent au cours ou immédiatement après les exercices. Parmi ces incidents citons : une poussée hypertensive, un malaise vagal, un trouble du rythme cardiaque, une hypoglycémie. Ces événements seront limités par la sélection de sujets sains et sportifs, habitués à la pratique de l'exercice physique.

d. Fait nouveau

Toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires.

2. Conduite à tenir

Tout effet/événement indésirable est rapporté dans le formulaire spécifique du cahier d'observation et transmis pour analyse en termes d'intensité et de relation avec l'étude au référent de l'étude. En cas d'événement indésirable grave (décès, hospitalisation ou prolongation hospitalisation, manifestation entraînant une incapacité importante ou durable, ou événement mettant en jeu le pronostic vital, ou tout autre événement jugé comme grave par l'investigateur), l'investigateur préviendra (dès qu'il en aura pris connaissance et dans tous les cas) dans les plus brefs délais le promoteur qui fera la déclaration de l'événement aux autorités compétentes.

L'investigateur notifie sans délai tout événement indésirable grave (EIG) au promoteur au moyen d'un rapport d'EIG. Le rapport narratif devra être complété et transmis au promoteur dès l'obtention de nouvelles informations pertinentes. Suivant la nature et la gravité de l'événement, des copies du dossier anonymisées du sujet peuvent être jointes, ainsi que les résultats des analyses de laboratoire. Lorsqu'un EIG persiste à la fin de l'étude, le sujet sera suivi jusqu'à ce que l'événement soit considéré comme résolu.

Le promoteur et l'investigateur ont l'obligation de prendre toutes les mesures de sécurité urgentes appropriées lorsqu'un effet indésirable grave inattendu ou fait nouveau, intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche sont susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent. En cas de survenue d'un EIG lors d'une visite expérimentale, les expérimentateurs contacteront immédiatement le 15 ou le

112. Un accord a été établi, dans le cadre de l'habilitation des lieux de recherche par l'agence régionale de santé, entre le laboratoire LAMHESS et le responsable départemental du SAMU pour une prise en charge immédiate des participants aux projets de recherche en cas de malaise ou d'événement indésirable. Les expérimentateurs ont également accès à un défibrillateur automatisé externe, situé à proximité de la salle d'expérimentation.

Le lieu de soin le plus proche du lieu de recherche est l'Hôpital l'Archet situé au 151 Route de Saint-Antoine (06200 Nice). Celui-ci est à une distance de 6 km du lieu de recherche (LAMHESS, Campus STAPS, 261 Bd du Mercantour (06200 Nice). L'accord établi entre le responsable du lieu de recherche et le responsable du SAMU garantit une prise en charge dans les plus brefs délais du participant par le SAMU 06 – SMUR en cas de survenue d'un événement grave.

Tous les événements indésirables probablement liés à l'étude, qu'ils soient graves ou non, seront suivis par l'investigateur jusqu'à résolution complète (que le sujet soit sorti ou non de l'étude). Tous les événements indésirables retardés considérés comme raisonnablement liés au(x) traitement(s) protocolaire(s) ou à la recherche doivent être déclarés sans limitation de délai.

3. Déclaration des événements indésirables aux Autorités de Santé

Toutes les suspicions d'effet indésirable grave inattendu seront déclarées par le promoteur aux autorités compétentes dans les délais légaux. En cas d'effet indésirable grave inattendu dû à un élément expérimental de la recherche et ce qu'il s'agisse des actes pratiqués ou des produits utilisés, les autorités compétentes, le Comité de Protection des Personnes et les investigateurs de la recherche devront être informés.

4. Evaluation des événements indésirables

a. Evénement indésirable

L'investigateur doit documenter au mieux l'événement indésirable. A chaque fois que cela est possible, le diagnostic ou le syndrome doit être rapporté de préférence plutôt que les symptômes.

b. Intensité

Le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité qui sert de guide pour définir les obligations de déclaration. L'intensité des événements sera estimée selon la classification NCI- CTCAE version 4.0 (toxicité de grade 1 à 5). L'intensité des événements indésirables non listés dans cette classification sera appréciée selon les qualificatifs suivants :

- Légère (grade 1) : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du participant
- Modérée (grade 2) : perturbe l'activité quotidienne habituelle du participant

- Sévère (grade 3) : empêche l'activité quotidienne habituelle du participant
- Très sévère (grade 4) : impose des mesures de réanimation/ menace le pronostic vital
- Décès (grade 5).

c. Gravité

La décision de qualifier un évènement de grave ou non grave est généralement prise par l'investigateur et le médecin référent effectuant la notification.

d. Lien de causalité

L'investigateur doit évaluer le lien de causalité entre l'évènement indésirable et le traitement de l'essai, la recherche (c'est-à-dire avec la procédure de l'essai) et les éventuels traitements associés pris par le participant à la recherche.

XIV. Recueil des données

Toutes les données seront saisies et stockées sur un serveur sécurisé et géré par le Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport, Santé (LAMHESS), auquel tous les investigateurs partenaires auront un accès sécurisé. Des sauvegardes régulières du serveur seront effectuées.

Les données relatives à l'utilisation des technologies seront stockées conformément aux conditions générales d'utilisation de chacune des technologies et seront également ajoutées au serveur sécurisé. La confidentialité des données sur le sujet sera garantie.

1. Cahier d'observation électronique

Toutes les informations requises par le protocole seront consignées sur les cahiers d'observations sur support électronique.

2. Identification des données qui seront considérées comme données-source

Toutes les informations requises par le protocole devront être fournies dans le cahier d'observation. Les données devront être transférées dans les cahiers d'observation électroniques au fur et à mesure qu'elles seront obtenues. Les données devront être copiées de façon nette et lisible à l'encre noire dans ces cahiers (ceci afin de faciliter la duplication et la saisie informatique dans le cahier d'observation électronique).

Les données erronées, dépistées sur les cahiers d'observations seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées sur le cahier avec les initiales et la date par le membre de l'équipe de l'investigateur qui aura fait la correction. L'anonymat des participants sera assuré par la première lettre du nom et la première lettre du prénom du participant sur tous les documents nécessaires à la recherche, ou par effacement par les moyens appropriés

des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

Le cahier d'observation sur lequel seront retranscrites les données de la recherche doit correspondre au minimum à la présentation standard suivante :

- Les mentions du code de la recherche, du code participant intégrant son ordre d'entrée dans la recherche, éventuellement les coordonnées du participant (première lettre du nom, première lettre du prénom) seront regroupées sous forme de bordereau. Elles devront apparaître sur chaque page pour permettre dans tous les cas l'identification des données.
- En début de cahier il sera habituel de faire figurer les critères d'inclusion et de non-inclusion sous forme de « check-list » à cocher, ce qui permettra de valider la sélection du participant par rapport à la population de la recherche.
- Chaque page devra être numérotée et les dates de visites et/ou de prélèvements des données retranscrites devront être reportées sur ce cahier ainsi que le temps de la recherche auquel elles se rapportent.
- La signature de l'investigateur devra valider (sur chaque page ou par récapitulatif de pages) la retranscription des données des documents source.

3. Droit d'accès aux données et documents sources

Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité, les moniteurs, les assistants de recherche clinique, les auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais) prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêteront et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits seront alors rendues anonymes.

XV. Contrôle de Qualité et Assurance Qualité

Le déroulement de la recherche et la prise en charge des participants seront faits conformément à la déclaration d'Helsinki et aux bonnes pratiques en vigueur.

1. Transcription des données dans le cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole devront être fournies dans le cahier d'observation et une explication donnée par l'investigateur pour chaque donnée manquante. Les données devront être transférées dans les cahiers d'observation au fur et à mesure qu'elles sont obtenues. Les données devront être copiées de façon nette et lisible à l'encre noire dans ces cahiers (ceci afin de faciliter la duplication et la saisie informatique).

Les données erronées dépistées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées sur le cahier avec les initiales et la date par le membre de l'équipe de l'investigateur qui aura fait la correction.

L'anonymat des participants sera assuré par un numéro de code et les initiales de la personne qui se prête à la recherche sur tous les documents nécessaires à la recherche, ou par effacement par les moyens appropriés des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

2. Contrôle de qualité

Du fait de la nature de l'étude (recherche impliquant la personne humaine catégorie 2 selon la loi Jardé Article L 1121-1 du Code de Santé Publique), le risque sera minime. Ainsi les recommandations de la DGOS en matière de contrôle qualité sera le niveau de monitoring minimal. De ce fait, il n'y aura pas de monitoring des données, mais un contrôle à 100% des consentements éclairés. La Direction de la Recherche, de la Valorisation et de l'Innovation (DRVI) de l'Université Côte d'Azur aura pour mission de réaliser le contrôle qualité. Ainsi, les éléments suivants seront vérifiés par la Direction de la Recherche, de la Valorisation et de l'Innovation :

- Signature des formulaires de consentement éclairé conformément aux bonnes pratiques cliniques
- Respect du protocole de la recherche
- Qualité des données recueillies dans les formulaires de recueil des données de l'étude : exactitude, données manquantes, cohérence des dates de remplissage.

Des contrôles qualité pourront être réalisés de manière aléatoire si nécessaire.

3. Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche

Les documents d'une recherche entrant dans le cadre de la loi sur les recherches biomédicales devront être archivés par toutes les parties pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche.

Cet archivage indexé comportera :

- La copie de l'avis obligatoire du CPP
- Les versions successives du protocole (identifiées par le n° de version et la date de version)
- Les courriers de correspondance avec le gestionnaire
- Les consentements signés des participants sous pli cacheté avec la liste ou registre d'inclusion en correspondance.
- Le cahier d'observation complété et validé de chaque participant inclus.
- Toutes les annexes spécifiques à l'étude.
- Le rapport final de l'étude provenant de l'analyse statistique et du contrôle qualité de l'étude (double transmis au promoteur).
- Les certificats d'audit éventuels réalisés au cours de la recherche
- La base de données ayant donné lieu à l'analyse statistique doit aussi faire l'objet d'archivage par le responsable de l'analyse (support papier ou informatique).

4. Audit et inspection

Un audit pourra être réalisé à tout moment par la Direction de la Recherche, de la Valorisation et de l'Innovation de l'Université Côte d'Azur et indépendamment des responsables de la recherche. Il aura pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur. Les personnes qui dirigeront et surveilleront la recherche accepteront de se conformer aux exigences de la Direction de la Recherche, de la Valorisation et de l'Innovation et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de l'étude, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de l'étude.

XVI. Modalités administratives

1. La réglementation

L'investigateur ainsi que les investigateurs associés au projet, mèneront l'essai en totale conformité avec :

La déclaration d'Helsinki : La déclaration d'Helsinki a été établie par l'Association Médicale Mondiale en juin 1964 (recommandations destinées à guider les expérimentateurs dans les recherches biomédicales), revue à Tokyo en octobre 1975, à Venise en octobre 1983, à Hong Kong en septembre 1989, à Somerset West en octobre 1996, à Édimbourg en octobre 2000, puis à Fortaleza en octobre 2013.

Les dispositions législatives et réglementaires : Loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004 (articles L.1121-1 à L.1126-7). Cette loi modifie la loi 88-1138 du 20 décembre 1988,

dite loi Huriet-Sérusclat et fixe les conditions des recherches biomédicales pratiquées et organisées en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Le décret d'application de cette loi est paru le 26 avril 2006 sous le numéro 2006-477. Le champ d'application de la loi a été redéfini, le Code de la Santé Publique (CSP) s'applique aux recherches « organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».

Le traitement des données personnelles dans le cadre de la recherche bénéficie d'une autorisation CNIL datée du 04 Février 2019, numéro de déclaration 2211447 v 0 pour la méthodologie de référence MR1 - Recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement.

2. L'enregistrement de l'essai dans les bases de données de référence

L'essai a été enregistré dans la base de données nationale, gérée par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), qui recense l'ensemble des recherches biomédicales menées par les promoteurs français.

Il figure dans tous les documents relatifs au dossier ayant fait l'objet du présent dépôt.

3. Rôle du promoteur dans la mise en œuvre du projet

a. Information et Consentement des participants

Conformément aux articles L1122-1 et 2 du Code de la Santé Publique, préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et écrit de celle-ci devra être recueilli après qu'elle sera informée de façon exhaustive, par l'investigateur lors d'une consultation et après un délai de réflexion suffisant.

La note d'information et le formulaire de consentement destinés au participant comprendront l'ensemble des éléments définis par la loi de santé publique du 9 août 2004 et seront écrits de façon simple et compréhensible pour le participant. L'ensemble de ces documents (note d'information et formulaire de consentement) sera remis en double exemplaire au participant.

Le formulaire de consentement sera daté et signé personnellement par le participant à la recherche et l'investigateur.

Après que le participant en aura pris connaissance et aura dûment daté et signé les deux exemplaires, ainsi que l'investigateur, l'original restera dans le classeur investigateur et le double sera remis au participant par l'investigateur.

b. Responsabilités du promoteur

Selon la loi 2004/806 du Code de la Santé Publique, le promoteur de la recherche est la « personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'étude, qui en assure la gestion et vérifie que le financement est bien prévu ».

Principales responsabilités du promoteur :

- Souscrire une assurance de responsabilité civile,
- Obtenir l'autorisation de mise en place de la recherche définie dans le projet initial et faisant suite aux éventuelles modifications substantielles auprès du CPP,
- Déclarer à l'autorité compétente le début et la fin de l'étude,
- Rédiger le rapport final de l'étude,
- Informer des résultats de l'étude à l'autorité compétente, au CPP et aux participants à la recherche,
- Archiver l'ensemble des documents de l'étude, dans un lieu adapté, pour une durée minimale de 15 ans après la fin de l'étude.

c. Responsabilités des investigateurs

Les investigateurs principaux s'engageront à conduire la recherche conformément au protocole qui a été approuvé par le CPP et l'autorité compétente, et aux réglementations en vigueur et notamment selon la décision du 24 novembre 2006 portant sur les Bonnes Pratiques Cliniques.

L'investigateur ne devra apporter aucune modification au protocole sans l'autorisation écrite du promoteur et sans que le CPP et l'autorité compétente aient donné leur autorisation sur les modifications proposées.

Il sera de la responsabilité de l'investigateur principal :

- De fournir au promoteur son curriculum vitae ainsi que ceux des co-investigateurs,
- D'identifier les membres de son équipe qui participent à l'essai et de définir les responsabilités de chacun,
- D'assurer le recrutement des participants comme il s'y est engagé.

Il sera de la responsabilité de chaque investigateur :

- De respecter la confidentialité de l'essai,
- De recueillir le consentement éclairé daté et signé personnellement par le participant à la recherche avant toute procédure de sélection spécifique à l'étude,
- De compléter régulièrement le cahier d'observation pour chacun des participants inclus dans l'étude,
- De mettre à la disposition de la personne mandatée par le promoteur les documents sources des sujets afin qu'elle puisse confronter les données à celles saisies dans le cahier d'observation et en établir leur validation,
- De corriger, dater et signer les corrections apportées à la demande de la personne mandatée par le promoteur pour chacun des sujets inclus,
- D'accepter les visites régulières soit de la personne mandatée par le promoteur, soit des éventuels auditeurs missionnés par le promoteur ou inspecteurs des autorités compétentes.

Toute documentation relative à l'essai (protocole, consentements, cahier d'observation, dossier investigateur...) ainsi que les informations contenues dans le dossier source de chaque participant à l'essai, seront considérées comme confidentielles et devront être détenues dans un lieu sûr. L'investigateur principal devra conserver les données ainsi qu'une liste d'identification des sujets pour une durée minimale de 15 ans après la fin de l'étude.

d. Affiliation à un régime de sécurité sociale

L'examen médical préalable ainsi que l'affiliation à un régime de Sécurité Sociale ou à un régime équivalent d'une personne susceptible de participer à une étude sont obligatoires pour l'ensemble des recherches biomédicales (article L1121-11 du Code de la Santé Publique).

e. La confidentialité des données

L'ensemble des informations communiquées ou obtenues et des données et résultats générés pendant la réalisation de l'étude, appartiendront de plein droit à l'Université Côte d'Azur qui pourra librement en disposer. L'étude ne pourra faire l'objet d'aucune communication écrite ou orale sans l'accord du promoteur.

L'investigateur s'engagera à ne pas publier, divulguer ou utiliser, de quelque façon que ce soit, directement ou indirectement, les informations scientifiques ou techniques en relation avec l'étude.

Néanmoins, conformément à l'article R 5121-13 du Code de la Santé Publique, le promoteur et l'investigateur pourront donner des informations relatives à l'étude :

- Au ministre chargé de la santé,
- Aux médecins inspecteurs de santé publique,
- Aux pharmaciens inspecteurs de santé publique,
- Au Directeur Général et aux inspecteurs de l'ANSM.

XVII. Calendrier de l'étude

Durée totale prévisionnelle de l'étude : 1 an et demi

Durée de la période d'inclusion : 1 an

Durée de la participation dans l'étude pour chaque participant : 3 à 5 mois

Date prévue de fin de l'étude : 12/23

Démarrage de l'essai :

L'étude ne pourra commencer qu'après avoir reçu l'avis favorable du CPP.

La date effective de commencement de la recherche devra être communiquée sans délai au CPP.

La recherche doit avoir débutée dans un délai d'un an suivant l'avis du CPP auquel cas cet avis deviendrait caduc.

XVIII. Participation à d'autres études en simultané

Tout au long de son implication dans cette étude, le sujet ne pourra pas participer simultanément à un autre protocole expérimental. Une fois que la participation du sujet sera arrivée à son terme, aucun délai ne sera nécessaire pour participer à une autre étude.

XIX. Valorisation de l'étude

Seront signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole, à son déroulement, ainsi qu'à l'analyse et à la rédaction des résultats. L'ordre de signature sera fonction de la contribution des investigateurs et des partenaires scientifiques. Concernant la publication sur l'objectif principal, le premier signataire sera le doctorant du LAMHESS, et le dernier signataire sera le responsable de la recherche du LAMHESS.

XX. Démarches préalables au dépôt du dossier

1. Assurance Responsabilité Civile

Une assurance en responsabilité civile n°146177524 a été souscrite par le promoteur de l'essai, l'Université Côte d'Azur – 20 avenue Valrose – BP 2135 – 06103 Nice Cedex 2, auprès de la compagnie MMA Entreprise, MMA IARD dont le siège social est situé 14 boulevard Marie et Alexandre Oyon – 72030 Le Mans Cedex 9, pour couvrir les risques liés à cette recherche.

2. Demande d'autorisation auprès du Comité de Protection des Personnes

Le promoteur soumet un dossier complet (comprenant le protocole, les documents d'information ainsi que les documents administratifs) au Comité de Protection des Personnes. Le protocole doit permettre de répondre à la recherche tout en étant conforme à l'éthique médicale.

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur devra obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP.

XXI. Références bibliographiques

- Abe T, Fujita S, Nakajima T, et al (2010) Effects of low-intensity cycle training with restricted leg blood flow on thigh muscle volume and VO₂max in young men. J Sport Sci Med 9:452–458
- Bailey TG, Jones H, Gregson W, et al (2012) Effect of ischemic preconditioning on lactate accumulation and running performance. Med Sci Sports Exerc 44:2084–2089. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318262cb17>
- Bigland-Ritchie B, Jones DA, Hosking GP, Edwards RHT (1978) Central and Peripheral Fatigue in Sustained Maximum Voluntary Contractions of Human Quadriceps Muscle.

- Clin Sci 54:609–614. <https://doi.org/10.1042/cs0540609>
- Borg G (1985) An introduction to Borg's RPE-scale. Mouv Publ
- Brownstein CG, Rimaud D, Singh B, et al (2021) French Translation and Validation of the Rating-of-Fatigue Scale. Sport Med - Open 7:. <https://doi.org/10.1186/s40798-021-00316-8>
- Centner C, Lauber B, Seynnes OR, et al (2019) Low-load blood flow restriction training induces similar morphological and mechanical Achilles tendon adaptations compared with high-load resistance training. J Appl Physiol 127:1660–1667. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00602.2019>
- Christiansen D (2019) Molecular stressors underlying exercise training-induced improvements in K⁺ regulation during exercise and Na⁺, K⁺ -ATPase adaptation in human skeletal muscle. Acta Physiol 225:. <https://doi.org/10.1111/apha.13196>
- Christiansen D, Eibye K, Hostrup M, Bangsbo J (2020a) Training with blood flow restriction increases femoral artery diameter and thigh oxygen delivery during knee-extensor exercise in recreationally trained men. J Physiol 598:2337–2353. <https://doi.org/10.1113/JP279554>
- Christiansen D, Eibye K, Hostrup M, Bangsbo J (2020b) The effect of blood-flow-restricted interval training on lactate and H⁺ dynamics during dynamic exercise in man. Acta Physiol. <https://doi.org/10.1111/apha.13580>
- Christiansen D, Eibye K, Rasmussen V, et al (2019) Cycling with blood flow restriction improves performance and muscle K⁺ regulation and alters the effect of anti-oxidant infusion in humans. Cycl with blood flow Restrict Improv Perform muscle K⁺regulation blunts Eff Antioxid Infus humans 375881. <https://doi.org/10.1101/375881>
- Christiansen D, Murphy RM, Bangsbo J, et al (2018) Increased FXR1 and PGC-1 α mRNA after blood flow-restricted running is related to fibre type-specific AMPK signalling and oxidative stress in human muscle. Acta Physiol 223:. <https://doi.org/10.1111/apha.13045>
- Cook DB, O'Connor PJ, Eubanks SA, et al (1997) Naturally occurring muscle pain during exercise: Assessment and experimental evidence. Med Sci Sports Exerc 29:999–1012. <https://doi.org/10.1097/00005768-199708000-00004>
- Cook SB, Clark BC, Ploutz-Snyder LL (2007) Effects of exercise load and blood-flow restriction on skeletal muscle function. Med Sci Sports Exerc 39:1708–1713. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31812383d6>
- Corvino RB, Oliveira MFM de, Santos RP dos, et al (2014) Four weeks of blood flow restricted training increases time to exhaustion at severe intensity cycling exercise. Rev Bras Cineantropometria e Desempenho Hum 16:570–578. <https://doi.org/10.5007/1980-0037.2014v16n5p570>
- Corvino RB, Rossiter HB, Loch T, et al (2017) Physiological responses to interval endurance exercise at different levels of blood flow restriction. Eur J Appl Physiol 117:39–52. <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3497-5>
- Credeur DP, Holwerda SW, Restaino RM, et al (2015) Characterizing rapid-onset vasodilation to single muscle contractions in the human leg. J Appl Physiol 118:455–464. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00785.2014>
- Daussin FN, Zoll J, Dufour SP, et al (2008) Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions: Relationship to aerobic performance improvements in sedentary subjects. Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol 295:264–272. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00875.2007>
- de Lima FR, Marin DP, Ferreira LT, et al (2021) Effect of Resistance Training With Total and Partial Blood Flow Restriction on Biomarkers of Oxidative Stress and Apoptosis in

- Untrained Men. *Front Physiol* 12:. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.720773>
- de Oliveira MFM, Caputo F, Corvino RB, Denadai BS (2016) Short-term low-intensity blood flow restricted interval training improves both aerobic fitness and muscle strength. *Scand J Med Sci Sports* 26:1017–1025. <https://doi.org/10.1111/sms.12540>
- Enoka RM, Duchateau J (2016) Translating fatigue to human performance. *Med Sci Sports Exerc* 48:2228–2238. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000929>
- Farup J, de Paoli F, Bjerg K, et al (2015) Blood flow restricted and traditional resistance training performed to fatigue produce equal muscle hypertrophy. *Scand J Med Sci Sport* 25:754–763. <https://doi.org/10.1111/sms.12396>
- Ferguson RA, Mitchell EA, Taylor CW, et al (2021) Blood-flow-restricted exercise: Strategies for enhancing muscle adaptation and performance in the endurance-trained athlete. *Exp Physiol* 106:837–860. <https://doi.org/10.1113/EP089280>
- Gandevia SC (2001) Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 81:1725–1789. <https://doi.org/citeulike-article-id:1572911>
- Gifford JR, Richardson RS (2017) CORP: Ultrasound assessment of vascular function with the passive leg movement technique. *J Appl Physiol* 123:1708–1720. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00557.2017>
- Groennebaek T, Jespersen NR, Jakobsgaard JE, et al (2018) Skeletal Muscle Mitochondrial Protein Synthesis and Respiration Increase With Low-Load Blood Flow Restricted as Well as High-Load Resistance Training. *Front Physiol* 9:. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01796>
- Hanson BE, Proffitt M, Gifford JR (2020) Vascular function is related to blood flow during high-intensity, but not low-intensity, knee extension exercise. *J Appl Physiol* 128:698–708
- Husmann F, Mittlmeier T, Bruhn S, et al (2018) Impact of Blood Flow Restriction Exercise on Muscle Fatigue Development and Recovery. *Med Sci Sports Exerc* 50:436–446. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001475>
- Karabulut M, Abe T, Sato Y, Bembem MG (2010a) The effects of low-intensity resistance training with vascular restriction on leg muscle strength in older men. *Eur J Appl Physiol* 108:147–155. <https://doi.org/10.1007/s00421-009-1204-5>
- Karabulut M, Cramer JT, Abe T, et al (2010b) Neuromuscular fatigue following low-intensity dynamic exercise with externally applied vascular restriction. *J Electromyogr Kinesiol* 20:440–447. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2009.06.005>
- Kilgas MA, Yoon T, McDaniel J, et al (2022) Physiological Responses to Acute Cycling With Blood Flow Restriction. *Front Physiol* 13:. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.800155>
- Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM (2013) Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 80:409–416
- Kufel TJ, Pineda LA, Jeffery Mador M (2002) Comparison of potentiated and unpotentiated twitches as an index of muscle fatigue. *Muscle and Nerve* 25:438–444. <https://doi.org/10.1002/mus.10047>
- Laursen PB, Jenkins DG (2002) The Scientific Basis for High-Intensity Interval Training. *Sport Med* 32:53–73. <https://doi.org/10.2165/00007256-200232010-00003>
- Limberg JK, Casey DP, Trinity JD, et al (2020) Assessment of resistance vessel function in human skeletal muscle: guidelines for experimental design, Doppler ultrasound, and pharmacology. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 318:H301–H325. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00649.2019>
- Loenneke JP, Fahs CA, Wilson JM, Bembem MG (2011) Blood flow restriction: The metabolite/volume threshold theory. *Med Hypotheses* 77:748–752.

<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.07.029>

- Martín-Hernández J, Marín PJ, Menéndez H, et al (2013) Muscular adaptations after two different volumes of blood flow-restricted training. *Scand J Med Sci Sport* 23:. <https://doi.org/10.1111/sms.12036>
- Micklewright D, St Clair Gibson A, Gladwell V, Al Salman A (2017) Development and Validity of the Rating-of-Fatigue Scale. *Sport Med* 47:2375–2393. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0711-5>
- Park S, Kim JK, Choi HM, et al (2010) Increase in maximal oxygen uptake following 2-week walk training with blood flow occlusion in athletes. *Eur J Appl Physiol* 109:591–600. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1377-y>
- Pearson SJ, Hussain SR (2015) A Review on the Mechanisms of Blood-Flow Restriction Resistance Training-Induced Muscle Hypertrophy. *Sport Med* 45:187–200. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0264-9>
- Philpott A, Anderson TJ (2007) Reactive hyperemia and cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2065–2067. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.149740>
- Pignanelli C, Christiansen D, Burr JF (2021) Blood flow restriction training and the high-performance athlete: science to application. *J Appl Physiol*. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00982.2020>
- Pignanelli C, Petrick HL, Keyvani F, et al (2020) Low-load resistance training to task failure with and without blood flow restriction: Muscular functional and structural adaptations. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 318:R284–R295. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00243.2019>
- Ryan TE, Brizendine JT, McCully KK (2012a) A comparison of exercise type and intensity on the noninvasive assessment of skeletal muscle mitochondrial function using near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 114:230–237. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01043.2012>
- Ryan TE, Brophy P, Lin C Te, et al (2014) Assessment of in vivo skeletal muscle mitochondrial respiratory capacity in humans by near-infrared spectroscopy: A comparison with in situ measurements. *J Physiol* 592:3231–3241. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.274456>
- Ryan TE, Erickson ML, Brizendine JT, et al (2012b) Noninvasive evaluation of skeletal muscle mitochondrial capacity with near-infrared spectroscopy: correcting for blood volume changes. *J Appl Physiol* 113:175–183. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00319.2012.-Near-infrared>
- Silva JCG, Domingos-Gomes JR, Freitas EDS, et al (2019) Physiological and Perceptual Responses to Aerobic Exercise With and Without Blood Flow Restriction. *J Strength Cond Res Publish Ah*: <https://doi.org/10.1519/jsc.00000000000003178>
- Slysz J, Stultz J, Burr JF (2016) The efficacy of blood flow restricted exercise: A systematic review & meta-analysis. *J Sci Med Sport* 19:669–675. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2015.09.005>
- Suga T, Okita K, Morita N, et al (2010) Dose effect on intramuscular metabolic stress during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. *J Appl Physiol* 108:1563–1567. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00504.2009>
- Sundberg CJ, Eiken O, Nygren A, Kaijser L (1993) Effects of ischaemic training on local aerobic muscle performance in man. *Acta Physiol Scand* 148:13–19. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1993.tb09526.x>
- Takarada Y, Sato Y, Ishii N (2002) Effects of resistance exercise combined with vascular occlusion on muscle function in athletes. *Eur J Appl Physiol* 86:308–314. <https://doi.org/10.1007/s00421-001-0561-5>

- Takarada Y, Takazawa H, Sato Y, et al (2000) Effects of resistance exercise combined with moderate vascular occlusion on muscular function in humans. J Appl Physiol 88:2097–2106. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.6.2097>
- Tanaka Y, Takarada Y (2018) The impact of aerobic exercise training with vascular occlusion in patients with chronic heart failure. ESC Hear Fail 5:586–591. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12285>
- Taylor CW, Ingham SA, Ferguson RA (2016) Acute and chronic effect of sprint interval training combined with postexercise blood-flow restriction in trained individuals. Exp Physiol 101:143–154. <https://doi.org/10.1113/EP085293>
- Thijssen DHJ, Benda NMM, Kerstens TP, et al (2019) 12-Week Exercise Training, Independent of the Type Exercise, Attenuates Endothelial Ischaemia-Reperfusion Injury in Heart Failure Patients. Front Physiol 10:. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00264>
- Warburton DER, Jamnik VK, Bredin SSD, et al (2011) The Physical Activity Readiness Questionnaire for Everyone (PAR-Q+) and Electronic Physical Activity Readiness Medical Examination (ePARmed-X+). Heal Fit J Canada 4:3–17. <https://doi.org/10.1109/ICISP.2006.24>
- Willis SJ, Alvarez L, Borrani F, Millet GP (2018) Oxygenation time course and neuromuscular fatigue during repeated cycling sprints with bilateral blood flow restriction. Physiol Rep 6:. <https://doi.org/10.14814/phy2.13872>
- (2010) ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, Eighth Edi. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, MD

XXII. Sommaire des annexes

Annexe 1 : Lettre d'information pour les participants

Annexe 2 : Formulaire de consentement

Annexe 1 : Lettre d'informations destinée aux potentiels participants de l'étude

Titre de la recherche : Effets de 8 semaines d'entraînement avec restriction partielle du débit sanguin sur la fatigue neuromusculaire, la réponse hémodynamique et la performance à l'exercice physique.

Investigateur principal :

Stéphane Bermon (Docteur en médecine et en sciences du mouvement humain)

Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport Santé (UPR6312)

261, boulevard du Mercantour, BP3259, 06 205 Nice Cedex 3, France

Tél : + 33 (0)4 89 15 39 29

E-mail : bermon@unice.fr

Autres investigateurs :

Grégory Blain (Professeur des Universités)

Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport Santé (UPR6312)

261, boulevard du Mercantour, BP3259, 06 205 Nice Cedex 3, France

Tél : + 33 (0)4 89 15 39 29

E-mail : gregory.blain@univ-cotedazur.fr

Georges Lefthériotis (Professeur des Universités, Praticien Hospitalier)

Service de chirurgie et médecine vasculaire

Hôpital Pasteur 1 Pavillon I, 30 Avenue de la Voie Romaine, 06 001 Nice cedex 1, France

Tél : + 33 (0)4 92 03 38 60

E-mail : Georges.Leftheriotis@unice.fr

Valentin Mons (doctorant)

Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport, Santé (UPR6312)

Campus STAPS - Sciences du Sport

Université Côte d'Azur

Tél : + 33 (0)7 86 43 30 23

E-mail : valentin.mons@univ-cotedazur.fr

Colin Lavigne (doctorant)

Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport, Santé (UPR6312)

Campus STAPS - Sciences du Sport

Université Côte d'Azur

Tél : + 33 (0)4 89 83 66 31

E-mail : Colin.LAVIGNE@univ-cotedazur.fr

Madame, Monsieur,

Nous vous remercions de bien vouloir lire ces informations avant de prendre votre décision de participation à l'étude que le présent document décrit. Il résume les réponses aux principales questions que vous pouvez vous poser dans le cadre de votre participation à cette étude. Toute question supplémentaire pourra être formulée à l'un des référents de l'étude. En cas d'acceptation, nous vous demanderons de signer le formulaire de consentement précisant que vous participez à cette étude de votre propre volonté, mais que vous êtes libre d'interrompre votre participation à tout moment.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude est de déterminer les effets neuromusculaires, cardiorespiratoires, métaboliques et les niveaux d'oxygénation tissulaire induits par un programme d'entraînement de 8 semaines, composé d'exercices en endurance de type intervalles (alternance de séquences d'effort et de récupération), avec ou sans restriction partielle du débit sanguin fémoral pendant les séquences d'effort. La restriction partielle du débit sanguin fémoral au cours de l'exercice consiste à diminuer la quantité de sang au cours du temps qui irrigue le muscle quadriceps et s'obtient en gonflant un brassard pneumatique placés au niveau de la partie la plus haute du membre inférieur.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Cette étude se déroulera au Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport, Santé (UPR 6312) situé au Campus STAPS de Nice (LAMHESS).

Celle-ci s'articule autour d'un programme d'entraînement de 8 semaines et comporte un total de 9 visites (5 avant l'entraînement et 4 après l'entraînement) sur une période pouvant aller jusqu'à 5 mois. Les rendez-vous sont fixés en fonction de vos disponibilités. Chaque visite expérimentale doit se dérouler au même créneau horaire et celles-ci doivent être espacées de 48h minimum. La visite V0 se déroulera au sein du service de chirurgie et médecine vasculaire du CHU de Nice et les visites V1-V9 auront lieu au Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport, Santé (campus STAPS de Nice).

- **V0 - Visite de sélection et remise de la notice d'information**

Au cours de cette visite, vous êtes soumis à un examen médical afin de vérifier votre aptitude à la pratique des différents tests et entraînements proposés au sein de l'étude et d'identifier toute contre-indication à la pratique de l'exercice physique. La vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion est effectuée. La notice d'information vous est remise. Cette visite se déroulera au sein du service de chirurgie et médecine vasculaire du CHU de Nice.

- **V1 et V3 (2-3h) - Visites de familiarisation**

Les participants sont familiarisés au cours de deux visites avec le protocole d'évaluation de la fonction neuromusculaire (contractions maximales volontaires isométriques, secousses évoquées) et avec les deux modalités d'exercice d'extension dynamique unilatérale de genou (intensité croissante et charge constante).

Au cours de V1, vous réalisez un test d'extension dynamique de genou une jambe après l'autre, à intensité croissante. Alors que vous êtes en position assise, la jambe attachée par la cheville à une résistance, le genou à 90°, vous contractez votre quadriceps afin de tendre votre jambe à l'horizontale. Le protocole commence par un échauffement de 10 min à faible intensité puis celle-ci est graduellement augmentée toutes les minutes. Vous devez maintenir une cadence constante de 60 extensions de genou par minute durant tout le test en suivant le rythme imposé par un métronome. L'exercice est interrompu par votre arrêt volontaire ou si la cadence devient inférieure à 50 extensions par minute pendant une durée supérieure à 10 secondes. Les deux tests réalisés respectivement avec la jambe droite et la jambe gauche sont séparés de 30 min de repos passif.

Lors de V3, à l'issue d'un échauffement de 10 min à faible intensité, vous réalisez un test d'extension dynamique de genou une jambe après l'autre contre une résistance constante (élevée), où l'objectif est de poursuivre l'exercice le plus longtemps possible. Comme précédemment, l'exercice est interrompu par votre arrêt volontaire ou si la cadence devient inférieure à 50 extensions par minute pendant une durée supérieure à 10 secondes. Les deux tests réalisés respectivement avec la jambe droite et la jambe gauche sont séparés de 30 min de repos passif.

Durant V1 et V3, avant la réalisation des exercices, un cuissard pneumatique est placé au niveau de la partie supérieure de l'une de vos deux cuisses (détermination aléatoire par les expérimentateurs). Vous vous asseyez alors confortablement sur une chaise et le cuissard est progressivement gonflé jusqu'à interrompre l'écoulement du sanguin dans votre artère fémorale. Cette procédure est similaire à celle utilisée par les médecins généralistes lors de l'évaluation de routine des pressions artérielles systolique et diastolique. L'absence de débit dans l'artère fémorale est vérifiée au moyen d'un système d'échodoppler. Trois mesures séparées de deux minutes de repos passif sont réalisées pour vérifier la reproductibilité de la mesure.

Dans l'éventualité où une différence supérieure à 4% est observée entre les performances chronométriques mesurées au cours du test d'extension unilatérale dynamique de genou à intensité constante en condition familiarisation (V3) et expérimentale (V4), une nouvelle visite de familiarisation sera réalisée.

- **V2 et V6 (2-3h) - Tests à intensité croissante**

Lors de ces deux visites, nous réalisons dans un premier temps des mesures anthropométriques et de votre composition corporelle. Ensuite, vous prendrez place sur

l'ergomètre qui permet d'évaluer la force. Un appareil de mesure de type spectromètre du proche infrarouge est positionnée sur votre peau, au niveau du quadriceps, en aval du cuissard pneumatique. Cet appareil nous permet de mesurer les niveaux d'oxygénation du tissu musculaire de manière non invasive. Ces niveaux d'oxygénation sont d'abord évalués lors de deux périodes de 30 sec au cours desquelles le cuissard pneumatique est gonflé. A noter que la durée d'occlusion est inférieure ou égale à celle nécessaire pour évaluer les pressions artérielles systolique et diastolique lors d'une visite médicale de routine. Vous réalisez ensuite une contraction statique sous-maximale du quadriceps de courte durée (20 s). A l'arrêt de la contraction, des mesures d'oxygénation musculaire sont effectuées en alternant 20 séquences de courte durée (5-10 sec) avec le cuissard pneumatique gonflé et 20 séquences de durée équivalente avec le cuissard pneumatique dégonflé. Le test est conclu par une période de 5 minutes avec le cuissard pneumatique gonflé.

Après une quinzaine de minutes de repos, vous réalisez deux tests à intensité croissante identiques à ceux de V1, successivement avec la jambe droite et la jambe gauche.

V2 et V6 se déroulent respectivement avant et après la phase d'entraînement.

a. V4, V7 et V8 (2-3h) - Tests à charge constante

La visite débute par un test de la fonction neuromusculaire de la jambe avec laquelle vous réalisez le premier test. La fonction neuromusculaire du quadriceps est évaluée au repos, avant et après les exercices tests, par un bloc de mesure de la force composé d'une contraction maximale volontaire statique de 3 sec au cours de laquelle une stimulation électrique du quadriceps est délivrée, suivie de 3 stimulations électriques du quadriceps sur muscle relâché. L'intervalle de temps entre chaque stimulation dans un même bloc est de 2 sec. La stimulation électrique du muscle est délivrée par un stimulateur électrique via deux électrodes placées sur la peau, dans la région inguinale et au niveau du pli fessier. Ce système fonctionne sur un principe similaire à celui des dispositifs d'électrostimulation vendus en libre accès dans le commerce. Des électrodes sont également placées sur les différents chefs de vos quadriceps et ischios-jambiers afin de mesurer l'activité électrique de vos muscles.

Un total de 6 blocs de mesure de la force est effectué avant l'exercice. Ce bloc est également répété 10 sec, 1 min, 2 min, 4 min, 6 min et 15 min après l'arrêt de l'exercice.

Une fois les valeurs des paramètres neuromusculaires de repos mesurés, vous réalisez deux tests à charge constante identiques à ceux de V3, successivement avec la jambe droite et la jambe gauche.

V4 se déroule avant la phase d'entraînement, V7 et V8 à l'issue de celle-ci.

b. V5 et V9 - Evaluation de la fonction vasculaire

La fonction vasculaire est évaluée au niveau des deux jambes au moyen de trois tests successifs. Au cours de chacun des tests, le débit sanguin fémoral est mesuré en continu au moyen de la technique échodoppler. Les tests sont :

- la mobilisation passive du membre : vous devez vous présenter au laboratoire à l'issue d'une période de jeûne d'au moins 4 heures. Vous vous asseyez dès votre arrivée sur une table de massage, le genou à 90°, la jambe relâchée dans le vide. L'expérimentateur saisit alors votre jambe par la cheville et réalise une série de 60 extensions complètes de genou à une fréquence de 60 extensions par minute. Les paramètres vasculaires sont mesurés en continu pendant le test. Trois essais sont effectués sur chaque jambe, séparés par 5 à 10 minutes de repos entre chaque tentative.

- une brève occlusion artérielle : à l'issue d'une période de repos de 10 min, allongé sur le dos sur une table de massage, un cuissard pneumatique est placé sur la partie supérieure de votre jambe, à proximité de la rotule. Le cuissard pneumatique est alors gonflé pendant 5 minutes à une pression permettant d'interrompre l'écoulement du sang artériel. Les paramètres vasculaires sont mesurés en continu de 30 sec avant à 2 min après la fin de l'occlusion vasculaire.

- une contraction musculaire isolée unique : à l'issue d'une période de repos de 10 min, vous vous installez sur l'ergomètre de force, en position assise. Vous réaliserez alors une série de contractions statiques du quadriceps d'une durée de 1 sec à 10 %, 20 % et 40 % de votre force isométrique maximale volontaire (évaluée au cours de V4). Les paramètres vasculaires sont mesurés en continu de 15 sec avant à 45 sec après la contraction. Trois essais sont réalisés à chaque intensité de contraction et deux minutes de repos passif sont respectés entre chaque contraction.

V5 et V9 se déroulent respectivement avant et après la phase d'entraînement.

c. Entraînement avec et sans restriction partielle du débit sanguin

Pendant la période d'entraînement, vous vous entraînerez sous surveillance des expérimentateurs à raison de trois séances par semaine, pendant huit semaines. Chaque séance d'entraînement commence par un échauffement standardisé consistant en 5 minutes de vélo de faible intensité, suivies de 5 minutes de repos passif au cours desquelles vous prenez place sur l'ergomètre d'entraînement. Vous réalisez alors un exercice d'extensions dynamiques bilatérales de genou, 1 jambe avec et 1 jambe sans restriction partielle du débit sanguin. Selon le groupe d'entraînement qui vous est attribué, l'exercice est composé de 3 séries de 3 répétitions de 2 min d'exercice / 1 minute de récupération ou de 3 séries de 6 répétitions de 1 min d'exercice / 30 sec de récupération à respectivement 60 %, 70 % et 80 % de la puissance déterminée au cours du test à intensité progressivement croissante (V2). Les séries sont entrecoupées de 5 minutes de récupération passive. Une augmentation de l'intensité de l'exercice de 5% est réalisée à l'issue des 4 premières semaines d'entraînement pour compenser les progrès attendus avec l'entraînement. L'utilisation de deux ergomètres distincts permet de réaliser l'entraînement des deux jambes en même temps (comme dans le cadre d'un exercice de pédalage). La fréquence du mouvement est fixée par métronome à 60 extensions par minute. La restriction partielle du débit sanguin est obtenue en gonflant le cuissard pneumatique placé sur la partie la plus proximale de la cuisse à 80 % de la pression

d'occlusion artérielle. Le cuissard est dégonflé immédiatement à la fin de chaque séquence d'effort.

Pour l'ensemble des visites, afin que la performance ne soit pas influencée par des paramètres externes il vous sera demandé de ne pas effectuer d'exercice durant les 24h précédant les visites et de ne pas consommer d'alcool ou de boissons caféinées. Les visites seront espacées d'au moins 48h et au plus de 7 jours selon vos disponibilités.

L'organisation de l'ensemble des visites expérimentales est résumée dans le schéma suivant :



Quels bénéfices cette étude peut-elle m'apporter ?

Votre participation à cette étude s'accompagne de bénéfices fonctionnels et physiologiques significatifs : une moindre fatigabilité à l'exercice, une amélioration de la capacité oxydative musculaire, une diminution de la résistance vasculaire, une augmentation du débit sanguin et de la conductance vasculaire à l'exercice, une amélioration de la performance et de la tolérance à l'exercice. L'ensemble de ces adaptations bénéficieront à votre performance sportive et à votre santé.

Cette étude comporte-t-elle des risques, des effets indésirables et/ou des contraintes particulières ?

Les risques prévisibles sont ceux liés aux exercices physiques notamment intenses. Il est en effet possible, même si peu probable, que certains incidents surviennent au cours ou immédiatement après les exercices. Parmi les incidents possibles, on peut retrouver une augmentation anormalement élevée de la tension artérielle, un rythme cardiaque irrégulier, une diminution du taux de glucose dans le sang se traduisant par une hypoglycémie, une

diminution brutale et transitoire de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque se traduisant par un malaise.

La restriction partielle du débit sanguin peut causer une sensation d'inconfort ou de douleur au niveau du cuissard pneumatique, s'accompagner d'une augmentation transitoire de la pression artérielle et peut augmenter le risque de développer une thrombose des veines. Cependant, aucune étude n'a montré à ce jour (y compris pour des temps d'occlusion 5 fois supérieurs à ceux utilisés dans cette étude) que la pratique d'un exercice à basse intensité avec restriction partielle du débit sanguin accentue les risques prévisibles associés à la pratique d'un exercice physique tels que mentionnés ci-dessus.

La stimulation électrique du quadriceps peut s'accompagner d'une sensation transitoire (quelques millisecondes) d'inconfort. Des rougeurs peuvent également apparaître à la suite de la préparation des zones où seront apposées les électrodes électromyographiques

1) Quelles sont les conditions de participation à la recherche ?

Pour participer à cette étude, vous devez être non-fumeur, affiliés au régime de la sécurité sociale ou à un régime équivalent, être âgés de 18 à 35 ans, pratiquer une activité sportive en loisir ou en compétition à raison d'au moins deux fois par semaine, avoir une licence en cours de validité émanant d'une fédération sportive française ou présentant un certificat médical de non contre-indication à la pratique de l'exercice physique, ne pas être privé de liberté par une décision judiciaire ou administrative ni être sous une mesure de protection juridique (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice), ne présenter aucun symptôme évoquant une pathologie évolutive, aucune pathologie aiguë dans les 4 semaines précédant l'inclusion, aucune pathologie chronique significative connue et aucune contre-indication à l'exercice physique. Si vous êtes une femme, vous ne devez pas être enceinte ou allaitante.

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous ne pourrez pas être le sujet d'une autre étude pendant toute la durée de votre participation à cette recherche.

Par ailleurs, vous ne devez pas pratiquer d'activité physique dans les 24 heures qui précèdent chaque visite. Vous devez également vous abstenir de toute consommation d'alcool et de caféine dans les 24 heures qui précèdent chaque visite.

2) Quels sont mes droits en tant que participant à la recherche ?

Arrêt de participation à l'étude

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude sans avoir à vous justifier.

Vous n'êtes pas obligé de nous donner votre décision quant à votre participation tout de suite ; vous disposez du temps que vous estimez nécessaire pour prendre votre décision. En cas d'acceptation, vous pourrez à tout moment revenir sur votre décision, sans nous en préciser la raison. Par ailleurs, les données recueillies par les investigateurs pourront vous être communiquées à l'issue de l'étude.

Communication des données personnelles

Dans le cadre de cette étude expérimentale, un traitement de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de l'étude, en lien avec l'objectif scientifique qui vous a été présenté. La protection de vos données personnelles sera garantie conformément au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD). Afin d'appliquer le RGPD, les investigateurs constitueront un registre sécurisé de traitements de vos données, ne collecteront que les données nécessaires et respecteront vos droits en matière de consultation, de rectification ou de suppression des données.

Ces données seront identifiées par un numéro de code. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de ces données. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette étude. Ces droits s'exercent auprès de l'investigateur principal.

Le Règlement 2016/679 du Parlement Européen relatif au traitement, à la libre circulation et à la protection des données à caractère personnel de personnes physiques, désigné sous la dénomination de *Règlement général sur la protection des données* (RGPD) ainsi que la loi 78/17 du 6 janvier 1978 modifiée, désignée sous la dénomination de *Loi informatique et libertés* (LIL) fixent le cadre juridique du traitement de vos données à caractère personnel.

En tant que participant, conformément à l'article 18 du RGPD, vous avez le droit de limiter le traitement de vos données à caractère personnel auprès du responsable du traitement. Ce droit peut s'appliquer si vous contestez l'exactitude de vos données à caractère personnel, si le traitement est illicite, si le responsable du traitement n'a plus besoin de vos données à caractère personnel à des fins de traitement ou si vous vous opposez à l'expérimentation en vertu de l'article 21, paragraphe 1 du RGPD. Si vous estimez que le traitement de vos données à caractère personnel ne sont pas conformes à la réglementation européenne de protection des données, vous avez le droit d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle, à savoir la CNIL. Pour cela, vous pouvez vous rendre directement sur le site <https://www.cnil.fr/professionnel> ou envoyer un courrier postal à l'adresse suivante : CNIL - Service des Plaintes - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

En cas de transfert de vos données à caractère personnel vers un pays tiers à l'Union Européenne ou vers une organisation internationale, vous en serez informé et les investigateurs s'assureront du bon respect de vos droits. L'Université Côte d'Azur s'engage si nécessaire à signer des contrats permettant d'encadrer les flux transfrontières de données. Les dispositions relatives aux flux transfrontières sont opposables à l'Université Côte d'Azur, sauf dans les cas dérogatoires prévus à l'article 49 du RGPD.

Coordonnées du responsable de traitement

Le responsable du traitement des données est le Professeur Grégory Blain.

Adresse : 261, boulevard du Mercantour, BP3259, 06 205 Nice Cedex 3, France

Téléphone : + 33 (0)6 52 52 92 97 ;

E-mail : gregory.blain@univ-cotedazur.fr

L'Université Côte d'Azur a désigné Didier Martin comme délégué à la protection des données dont les coordonnées sont les suivantes :

Adresse : Avenue, Joseph Vallot, « Petit Valrose », BP 2135, 06103 NICE Cedex 2

E-mail : dpo@univ-cotedazur.fr

Téléphone : +33 4 89 15 11 99

Conduite des expérimentateurs en cas d'évènement indésirable grave

En cas de survenue d'un EIG lors d'une visite expérimentale, les expérimentateurs contacteront dans les plus brefs délais le 15 ou le 112. Un accord a été établi entre le responsable du lieu de recherche (LAMHESS) et le responsable du SAMU concernant la prise en charge des sujets participants aux projets de recherche. Le SAMU 06 - SMUR de Nice s'est engagé à prendre en charge dans les plus brefs délais tout événement nécessitant l'intervention de son service avec notamment l'intervention d'une équipe SMUR disponible. Le SAMU 06 – SMUR de Nice a également indiqué qu'aucun matériel de réanimation *in situ* (exemple : matériels et consommables associés à la pose de voies veineuses périphériques, nécessaire de ventilation, électrocardioscope, etc.) n'était jugé nécessaire à l'intervention du SAMU 06 – SMUR sur les lieux d'expérimentation. Les expérimentateurs auront également connaissance de l'endroit où se situe le défibrillateur le plus proche de la salle d'expérimentation (système DEA situé à 40 mètres) et ils s'assureront que les conditions garantissent une évacuation rapide et sécuritaire (exemple : sorties de secours dégagées).

Le lieu de soin le plus proche du lieu de recherche est l'Hôpital l'Archet situé au 151 Route de Saint-Antoine (06200 Nice). Celui-ci est à une distance de 6 km du lieu de recherche (LAMHESS, Campus STAPS, 261 Bd du Mercantour (06200 Nice). L'accord établi entre le responsable du lieu de recherche et le responsable du SAMU garantit une prise en charge dans les plus brefs délais du participant par le SAMU 06 – SMUR en cas de survenue d'un évènement grave.

Indemnisation

Un défraiement kilométrique pour chaque visite effectuée (V1-V9) est mise en place afin de compenser les frais de transports engagés pour participer à cette étude. Dans le cas où vous utiliseriez votre propre véhicule, les frais de déplacement seront remboursés selon le tableau de référence de l'Arrêté du 3 juillet 2006 fixant les taux des indemnités kilométriques prévues à l'article 10 du décret n° 2006-781 du 3 juillet 2006 fixant les conditions et les modalités de règlement des frais occasionnés par les déplacements temporaires des personnels de l'Etat. Si vous êtes amené à prendre le train ou le tramway, un remboursement des billets achetés est prévu.

Modalités Administratives

Cette étude a été soumise au Comité de Protection des Personnes **XX** et a reçu son avis favorable le **jj/mm/aaaa**.

Législation – Confidentialité

Conformément aux articles L. 1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique, le Comité de Protection des Personnes a étudié ce projet de recherche et a émis un avis favorable à sa réalisation le jj/mm/aaaa

Un contrat d'assurance numéro a été souscrit par le promoteur de l'essai, auprès de la compagnie MMA Entreprise, pour couvrir les risques liés à cette recherche.

Au cours ou à l'issue de la recherche, vous pourrez demander à avoir accès à des informations (concernant votre santé) détenues par les investigateurs et membres de l'équipe de recherche conformément à l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique. Outre cet aspect sanitaire, cet article de loi (i.e l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique) vous permet également d'avoir un droit d'information concernant les résultats globaux de la recherche, dès que celle-ci prendra fin. En effet, un recueil et un traitement de vos données personnelles recueillies durant les divers protocoles va être mis en place afin d'analyser les résultats au regard des objectifs de cette recherche. Ainsi ces données vous concernant seront transmises aux investigateurs. Elles resteront confidentielles et seront identifiées par un numéro ainsi qu'un code enlevant toute trace de votre identité. De plus, si vous décidez de ne plus participer à la recherche, les données vous concernant et recueillies avant le retrait de votre consentement resteront exploitables par les investigateurs, sauf si vous faites part de votre opposition, dans ce cas, elles seront détruites.

Par ailleurs, nous vous informons que vous serez inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales prévu à l'article L. 1121-16 du code de la Santé Publique. Vous avez le droit de vérifier l'exactitude des données présentes vous concernant dans ce fichier et la destruction de ces dernières. L'investigateur conserve un exemplaire de tous les documents et données de l'étude pendant une durée d'au moins 15 ans. Ainsi, cette recherche sera réalisée conformément aux articles L1121-1 du Code de la Santé Publique, relatifs aux recherches impliquant la personne humaine.

En tant que participant à l'étude, conformément à la réglementation RGPD et à la CNIL, vous pourrez exercer votre droit à la portabilité de vos données. Vous pourrez ainsi demander à récupérer les données que vous avez fournies pour un usage personnel ou pour les transmettre à une personne de votre choix. Vous pourrez également exercer votre droit d'opposition. Ce droit vous permet de vous opposer à ce que vos données soient utilisées. Enfin, vous pourrez faire usage du droit à l'effacement c'est-à-dire que vous pourrez demander que vos données personnelles soient effacées.

A qui dois-je m'adresser en cas de questions ou de problèmes ?

Vous pourrez poser toutes les questions que vous souhaitez, avant, pendant et après l'étude en vous adressant à Stéphane Bermon, Grégory Blain ou Georges Lefthériotis, investigateurs principaux de cette recherche :

S. Bermon : +377 93 10 88 67 - bermon@unice.fr

G. Blain : +33 (0)6 87 21 20 26 - gregory.blain@univ-cotedazur.fr

G. Lefthériotis : + 33 (0)4 92 03 38 60 - Georges.Leftheriotis@unice.fr

En cas de problème nécessitant un avis médical, veuillez contacter directement votre médecin traitant ou les services d'urgence (15 depuis une ligne fixe ou 112 depuis un téléphone portable).

Si vous êtes d'accord pour participer à cette étude, nous vous remercions de bien vouloir donner votre consentement écrit en signant le formulaire ci-après.

Annexe 2 : Formulaire de consentement

Titre de l'étude : Effets de 8 semaines d'entraînement avec restriction partielle du débit sanguin sur la fatigue neuromusculaire, la réponse hémodynamique et la performance à l'exercice physique.

Promoteur :

Université Côte d'Azur

Direction de la Recherche Valorisation et Innovation

Grand Château, 28, avenue Valrose, B.P. 2135, 06103 NICE CEDEX 2, FRANCE

Investigateur principal :

Stéphane Bermon (Docteur en médecine et en sciences du mouvement humain)

Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport Santé (UPR6312)

261, boulevard du Mercantour, BP3259, 06 205 Nice Cedex 3, France

Tél : + 33 (0)4 89 15 39 29

E-mail : bermon@unice.fr

Autres investigateurs :

Grégory Blain (Professeur des Universités)

Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport Santé (UPR6312)

261, boulevard du Mercantour, BP3259, 06 205 Nice Cedex 3, France

Tél : + 33 (0)4 89 15 39 29

E-mail : gregory.blain@univ-cotedazur.fr

Georges Lefthériotis (Professeur des Universités, Praticien Hospitalier)

Service de chirurgie et médecine vasculaire

Hôpital Pasteur 1 Pavillon I, 30 Avenue de la Voie Romaine, 06 001 Nice cedex 1, France

Tél : + 33 (0)4 92 03 38 60

E-mail : Georges.Leftheriotis@unice.fr

Valentin Mons (doctorant)

Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport, Santé (UPR6312)

Campus STAPS - Sciences du Sport

Université Côte d'Azur

Tél : + 33 (0)7 86 43 30 23

E-mail : valentin.mons@univ-cotedazur.fr

Colin Lavigne (doctorant)

Laboratoire Motricité Humaine, Expertise, Sport, Santé (UPR6312)

Campus STAPS - Sciences du Sport

Université Côte d'Azur

Tél : + 33 (0)4 89 83 66 31

E-mail : Colin.LAVIGNE@univ-cotedazur.fr

Je soussigné(e) _____, accepte de participer à l'étude intitulée « Effets de 8 semaines d'entraînement avec restriction partielle du débit sanguin sur la fatigue neuromusculaire, la réponse hémodynamique et la performance à l'exercice physique ». J'ai reçu des informations détaillées, concernant la nature et le but de cette recherche et ce qu'elle implique en pratique pour ma personne.

1. Informations

- J'ai été clairement informé des objectifs et des modalités de l'étude
- J'ai lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise
- J'ai pu poser toutes les questions utiles à ma bonne compréhension des informations reçues et j'ai obtenu des réponses claires et précises
- J'ai bénéficié d'un temps de réflexion suffisant pour prendre ma décision, entre les informations et le consentement

2. Participation à l'étude

- J'ai bien compris que ma participation à l'étude est volontaire
- J'accepte que les données personnelles me concernant recueillies à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les investigateurs. Je pourrai exercer mon droit d'accès, de rectification, de portabilité, d'effacement du traitement des données me concernant auprès du délégué à la protection des données Mr Didier Martin à l'Université Côte d'Azur. Mon consentement ne décharge pas les investigateurs de leurs responsabilités.
- J'ai parfaitement conscience que je peux interrompre à tout moment ma participation à cette étude quelles que soient mes raisons et sans endosser aucune responsabilité. Cependant le cas échéant, je m'engage à en informer les investigateurs.
- J'ai entre 18 et 35 ans.
- Si je suis une femme : je ne suis pas enceinte et je n'allait pas.
- Je dispose d'une licence en cours de validité émanant d'une fédération sportive française ou présentant un certificat médical de non contre-indication à la pratique de l'exercice physique.
- Je suis non-fumeur.
- Je ne suis pas privé de liberté par une décision judiciaire ou administrative et je ne suis pas sous une mesure de protection juridique (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice).
- Je certifie être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime

Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m'est proposée.

Signature du volontaire précédée
de la mention « lu, compris et approuvé »

Fait à Nice, le __ / __ / ____
Signature des investigateurs

Signature(s) électronique(s) du présent document

La version originale de ce document est sous forme électronique, par conséquent les signatures ci-dessous doivent impérativement être vérifiées électroniquement à l'aide d'un logiciel adapté comme Adobe Acrobat Reader DC™. Si un message d'avertissement apparaît, la raison peut être liée à l'absence de confiance dans l'Autorité de Certification qui a délivré le certificat utilisé pour signer le document. Dans ce cas, cliquez sur « Détails du certificat » dans le « Panneau des signatures » et sélectionnez le certificat « Sunnystamp Root CA G2 » puis cliquez sur « Ajouter aux certificats approuvés » dans l'onglet « Approbation ». A noter que les logiciels de lecture de documents PDF en mode Web ou mobile n'affichent pas les détails relatifs aux signatures électroniques. Pour toute question, merci de nous écrire à l'adresse support@lex-persona.com.

Digital signature(s) of this document

The original version of this document is in electronic form, so the signatures below must always be verified electronically using appropriate software such as Adobe Acrobat Reader DC™. If a warning message appears, the reason may be the absence of trust in the Certificate Authority which issued the certificate used to sign the document. In this case, click on "Certificate Details" in the "Signatures panel" and select the "Sunnystamp Root CA G2" certificate then click on "Add to approved certificates" on the "Approval" tab. Note that PDF reading software in web or mobile mode does not display the details of the digital signatures. If you have any questions, please write to us at support@lex-persona.com.