



HAL
open science

Influence des modalités de contraction musculaire sur les effets neuroplastiques de l'exercice

Yoann Garnier

► **To cite this version:**

Yoann Garnier. Influence des modalités de contraction musculaire sur les effets neuroplastiques de l'exercice. Neurosciences. Université Bourgogne Franche-Comté, 2018. Français. NNT : 2018UBFCK034 . tel-01933428

HAL Id: tel-01933428

<https://theses.hal.science/tel-01933428v1>

Submitted on 23 Nov 2018

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

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



THESE DE DOCTORAT

En vue de l'obtention du grade de Docteur d'Université

Sous la direction de R. Lepers et de C. Paizis

**INFLUENCE DES MODALITES DE
CONTRACTION MUSCULAIRE SUR LES
EFFETS NEUROPLASTIQUES DE L'EXERCICE**

Présentée et soutenue publiquement par

Yoann GARNIER

Le 8 Novembre 2018

Devant le jury composé de :

Pr. Christine MARIE	<i>Présidente du jury</i>	Université de Bourgogne Franche-Comté
Pr. Guillaume MILLET	<i>Rapporteur</i>	Université de Saint-Etienne
Pr. Stéphane PERREY	<i>Rapporteur</i>	Université de Montpellier
Dr. Nicolas PLACE	<i>Examineur</i>	Université de Lausanne
Pr. Romuald LEPERS	<i>Directeur</i>	Université de Bourgogne Franche-Comté
Dr. Christos PAIZIS	<i>Co-directeur</i>	Université de Bourgogne Franche-Comté



« Le bonheur c'est un truc que tu cherches, et quand tu l'as, tu t'en rends pas compte. C'est rétroactif, tu t'en rends compte après coup. Il y en a partout du bonheur, il faut juste savoir le capter, savoir que tu l'as. »

- Stéphane Brosse -

Remerciements

Trois années passées à réaliser cette thèse, mais l'aventure de la recherche aura démarré bien avant. Mes plus grands remerciements vont tout d'abord à mes deux directeurs de thèse, *Romuald Lepers* et *Christos Paizis*.

Romuald, merci de m'avoir fait confiance à mon entrée en Master 2 pour la réalisation de notre première étude en commun. Ta disponibilité et ta réactivité sans faille, ta rigueur de l'écriture et ta gentillesse ont fait de ces 4 années une période d'apprentissage riche, passée à une vitesse folle. Quel bonheur d'avoir pu partager également les récits de nos épreuves (d'ultra) d'endurance, tout comme la recherche scientifique, j'espère pouvoir un jour arriver à ton niveau.

Christos, que dire de tout ce temps que tu as passé à me suivre depuis la Licence, de tes débuts en kayak, puis des stages et des compétitions ensemble.... Jamais je n'aurais pensé arriver à terminer par ce doctorat. Au-delà du maître de conférence, tu auras surtout été, et tu es aujourd'hui, pour moi, un véritable ami. A nos futures expéditions en kayak.

Harris Papaxanthis, merci pour m'avoir accueilli au laboratoire, et pour votre gentillesse à toute épreuve. La vie au laboratoire est particulièrement agréable, vous en êtes le pilier principal.

Alain Martin et *Nicola Maffiuletti*, merci pour vos conseils avisés au cours de ces trois années. Votre regard extérieur m'aura permis de trouver des réponses à certaines questions qui pouvaient me paraître incongrues.

Christine Marie, *Guillaume Millet*, *Stéphane Perrey* et *Nicolas Place*, merci de me faire l'honneur d'expertiser mon travail. Vos travaux, et parfois vos livres, sont de véritables sources d'inspiration, je suis particulièrement fier de pouvoir soumettre mon travail à votre expertise.

Elisabeth Montmartin, *Sylvain Arnoult*, *Yves Ballay* et *Cyril Sirandré*, merci à vous tous pour votre aide technique ou administrative. Toujours très réactifs à mes demandes, les moments passés avec vous ont toujours été également l'occasion de bonnes rigolades.

A *France Mourey* et *Jérémy Gaveau*, merci pour vos conseils et ces bons moments passés avec vous à l'I3M, la vie à l'institut Marey à vos côtés n'en aura été que meilleure.

Et bien sûr à vous, *Célia, Elodie, Julie, Pauline, Benjamin, Florian, Jules, Julien, Sidney, Vianney*, pour tous ces bons moments passés à vos côtés (plus ou moins longtemps), à nos franches rigolades et soirées. Même avec parfois de bons (gros) coups de gueule, l'ambiance au bureau aura toujours été un moteur pour venir travailler. A toutes nos pauses café à refaire le monde.... Merci également aux autres étudiants *Gabriel, Quentin, Federico, Bastien* que j'ai pu côtoyer ou encadrer pendant ces années au laboratoire, vous serez la relève du labo. Bon courage pour la suite.

Merci à *Hervé Assadi, Nicolas Babault, Florent Lebon, Antoine Marsac, Pascal Rozoy et Paul Stapley* avec qui j'ai eu l'occasion de pouvoir travailler, ou d'échanger. Vous aurez chacun contribué à développer ma curiosité scientifique, parfois très tôt dans mon cursus universitaire.

Papa, maman et Thibaut, merci pour votre amour et votre soutien. Trois années de thèse ne se passent pas toujours pour le mieux, merci d'avoir toujours été présents dans les bons comme dans les mauvais moments.

Un grand merci également à tous mes amis qui auront participer à mes expériences. Tous très motivés à l'idée de pouvoir venir découvrir ce qui pouvait être fait en recherche du sport, les sessions de course à pied en descente vous auront pour la plupart donné l'envie de me détester pendant une bonne semaine. Merci à vous d'avoir été, et d'être là encore aujourd'hui. Et encore une fois, je suis désolé pour les courbatures, mais faire don de son corps à la science, n'est-ce pas au final gratifiant ?

Ce travail a fait l'objet des publications suivantes

Garnier Y.M., Lepers R., Stapley P.J., Papaxanthis C., Paizis C., (2017) Changes in corticospinal excitability following uphill versus downhill treadmill exercises. *Behavioural Brain Research*, 317, 242-250.

Garnier Y.M., Paizis C., Lepers R., (2018) Corticospinal changes induced by fatiguing eccentric versus concentric exercise. *European Journal of Sport Science*, DOI: 10.1080/17461391.2018.1497090.

Garnier Y.M., Lepers R., Dubau Q., Pageaux B., Paizis C., (2018) Neuromuscular and perceptual responses to moderate-intensity incline, level and decline treadmill exercise. *European Journal of Applied Physiology*, DOI: 10.1007/s00421-018-3934-8.

Garnier Y.M., Paizis C., Martin A., Lepers R., Fatiguing locomotor exercise modulated corticospinal and intracortical responsiveness. *A soumettre*.

Autre publication

Ben Hmed A., Bakir T., **Garnier Y.M.**, Sakly A., Lepers R., Binczak S., (2018) An approach to a muscle force model with force-pulse amplitude relationship of human quadriceps muscles. *Computers in Biology and Medicine*, sous presse.

Ce travail a fait l'objet des communications orales suivantes

Garnier Y.M., Lepers R., Paizis C. Plasticité corticospinale et exercice aérobic. *XXII^e Forum des Jeunes Chercheurs*, Besançon, France, Juin 2016.

Garnier Y.M., Lepers R., Paizis C. Modulation of corticospinal excitability following uphill versus downhill locomotion. *XXI^e Congrès du Collège Européen des Sciences du Sport*, Vienne, Autriche, Juillet 2016.

Garnier Y.M., Paizis C., Lepers R. Corticospinal changes induced by concentric versus eccentric single-joint exercises, *XXII^e Congrès du Collège Européen des Sciences du Sport*, Essen, Allemagne, Juillet 2017.

Garnier Y.M., Dubau Q., Lepers R., Paizis C. Fatigue neuromusculaire induite par des exercices de course à pied à même fréquence cardiaque: montée versus descente, *XVII^e Congrès de l'Association des Chercheurs en Activités Physiques et Sportives*, Dijon, France, Octobre 2017.

Garnier Y.M., Bouguetoch A., Paizis C., Lepers R. Modulations de l'excitabilité corticospinale par le mode de contraction musculaire lors d'exercices fatigants sous-maximaux, *XVII^e Congrès de l'Association des Chercheurs en Activités Physiques et Sportives*, Dijon, France, Octobre 2017. *Symposium*.

Garnier Y.M., Paizis C., Lepers R. Corticospinal and neuromuscular changes following uphill versus downhill exercise, *XXII^e Congrès du Collège Européen des Sciences du Sport*, Dublin, Irlande, Juillet 2018.

Sommaire

TABLE DES ILLUSTRATIONS	4
LISTE DES ABREVIATIONS	6
I. INTRODUCTION GENERALE.....	8
II. CADRE THEORIQUE	12
II.1. LA NEUROPLASTICITE	13
II.1.1. <i>Définition de la neuroplasticité</i>	13
II.1.1.1 Les types de neuroplasticité.....	14
II.1.1.1.1. La plasticité synaptique.....	14
II.1.1.1.2. La plasticité corticale	16
II.1.2. <i>Les enjeux de la neuroplasticité</i>	16
II.1.3. <i>Etudier la neuroplasticité</i>	18
II.1.3.1 Les marqueurs neurophysiologiques de la neuroplasticité.....	18
II.1.3.1.1. L'excitabilité corticospinale.....	21
II.1.3.1.2. L'inhibition corticale.....	24
II.1.3.1.3. Inhibition et facilitation corticales.....	26
II.1.4. <i>Modulation artificielle de la neuroplasticité</i>	27
II.1.4.1 Techniques reposant sur la TMS	29
II.1.4.2 La stimulation associative appariée	32
II.2. LES BENEFICES DE L'EXERCICE PHYSIQUE POUR LA FONCTION CEREBRALE.....	34
II.2.1. <i>Effets neuroplastiques de l'exercice</i>	34
II.2.1.1 Effets neuroplastiques aigus	35
II.2.1.1 Effets neuroplastiques à long terme.....	36
II.2.2. <i>Préserver les fonctions cognitives et lutter contre les démences</i>	37
II.3. MODE DE CONTRACTION MUSCULAIRE	40
II.3.1. <i>Définition et spécificités des modes de contraction musculaire</i>	40
II.3.2. <i>Exercices mono-articulaires</i>	41
II.3.3. <i>Exercices locomoteurs</i>	43
II.4. MODE DE CONTRACTION ET FATIGUE NEUROMUSCULAIRE	45
II.4.1. <i>Composante centrale de la fatigue neuromusculaire</i>	46
II.4.2. <i>Composante périphérique de la fatigue neuromusculaire</i>	47
II.4.3. <i>Altérations rencontrées dans le cas d'exercices mono-articulaires</i>	48
II.4.3.1 Conditions d'exercices isométriques	48
II.4.3.2 Conditions d'exercice isocinétiques	50
II.4.4. <i>Altérations neuromusculaires consécutives aux exercices de marche / course à pied</i>	52
II.4.4.1 Conditions d'exercices à plats	52
II.4.4.2 Conditions d'exercice en trail.....	54
II.4.4.3 Conditions d'exercices en pente	55
II.5. EFFET DU MODE DE CONTRACTION MUSCULAIRE SUR L'EXCITABILITE CORTICOSPINALE	58

II.5.1. Exercices mono-articulaires	58
II.5.1.1 Modulations sans fatigue musculaire.....	58
II.5.1.2 Modulation en présence de fatigue musculaire.....	61
II.5.2. Exercice global	64
III.PROBLEMATIQUE	68
IV.MATERIELS & METHODES.....	72
IV.1. PROTOCOLES D'EXERCICES UTILISES AU COURS DES ETUDES	74
IV.1.1.Exercice mono-articulaire	74
IV.1.2.Exercices sur tapis roulant	75
IV.2. ENREGISTREMENTS DES REPONSES NEUROMUSCULAIRES	76
IV.2.1.Enregistrements mécaniques.....	76
IV.2.2.Enregistrements électromyographiques.....	77
IV.3. EVALUATIONS DES CHANGEMENTS NEUROPLASTIQUES A L'EXERCICE.....	78
IV.3.1.Stimulation Magnétique Transcrânienne.....	78
IV.3.2.Stimulation associative appariée	81
IV.4. ETUDE DE LA FATIGUE NEUROMUSCULAIRE.....	81
IV.4.1.Contraction Maximale Volontaire	81
IV.4.2.Altérations centrales versus périphériques.....	82
IV.5. ANALYSE DES DONNEES.....	83
IV.5.1.Fatigue neuromusculaire	83
IV.5.1.1 Altérations centrales	84
IV.5.1.2 Altérations périphériques.....	85
IV.5.2.Modulations neuroplastiques.....	87
IV.5.2.1 Taille des MEP et période de silence corticale.....	87
IV.5.2.2 Inhibition corticale.....	88
IV.6. REPONSES PERCEPTUELLES A L'EXERCICE	88
V. CONTRIBUTION EXPERIMENTALE	89
V.1. ETUDE 1	90
V.1.1. Résumé.....	91
V.1.2.Synthèse.....	100
V.2. ETUDE 2	101
V.2.1. Résumé	102
V.2.2.Synthèse.....	114
V.3. ETUDE 3	116
V.3.1. Résumé	117
V.3.2.Synthèse.....	133
V.4. ETUDE 4	134
V.4.1. Résumé	135
V.4.2.Synthèse.....	165

VI.DISCUSSION GENERALE	166
VI.1. VALIDATION DU PARADIGME EXPERIMENTAL	168
VI.2. EFFET DU MODE DE CONTRACTION SUR LA FATIGUE NEUROMUSCULAIRE	169
<i>VI.2.1.Cas de l'exercice mono-articulaire.....</i>	<i>169</i>
<i>VI.2.2.Cas des exercices globaux</i>	<i>171</i>
VI.3. EFFET DU MODE DE CONTRACTION SUR LES CHANGEMENTS NEUROPLASTIQUES.....	175
<i>VI.3.1.Changements neuroplastiques évalués au niveau d'un muscle non-impliqué dans l'exercice</i>	<i>175</i>
<i>VI.3.2.Changements neuroplastiques des muscles impliqués dans l'exercice</i>	<i>178</i>
VI.3.2.1 Exercices conduits à un même niveau de fatigue musculaire	178
VI.3.2.2 Exercices conduits à des niveaux de fatigue différents	183
VII. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	187
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	192
ANNEXES.....	226
Annexe 1 : Table 1 Effet du mode de contraction musculaire sur l'excitabilité corticospinale d'un muscle non impliqué par l'exercice.....	227
Annexe 2 : Table 2 : Fatigue neuromusculaire lors d'exercices mono-articulaires	230
Annexe 3 : Table 3 : Fatigue neuromusculaire lors d'exercices locomoteurs.....	232
Annexe 4 : Table 4 : Effet du mode de contraction musculaire sur l'excitabilité corticospinale.....	235
Annexe 5 : Table 5 : Changements corticospinaux suite à un exercice mono articulaire : muscle impliqué dans l'exercice .	238
Annexe 6 : Table 6 : Changements corticospinaux suite à un exercice locomoteur : muscle impliqué dans l'exercice	241
Annexe 7 : Echelle de perception de l'effort de 6 à 20 (Borg, 1982)	244
Annexe 8 : Echelle de perception de l'effort CR-100 (E. Borg, 2007).....	245
Annexe 9 : Echelle de la perception de la douleur à 11 points (O'Connor & Cook, 1999)	246
Annexe 10 : Echelle affective de Hardy & Rejeski (1989).....	247

Table des illustrations

- Figure 1 :** Représentation schématique de la modulation bidirectionnelle de la neuroplasticité selon la théorie de Bienenstock-Cooper-Munro (ϕ BCM). Dans une condition référence (en noir), le résultat de la plasticité sera dépendant du seuil de différenciation entre LTP et LTD (θ_m), en fonction des inputs afférents (d), et de l'activité du neurone postsynaptique (c). La courbe bleue présente la réduction du seuil θ_m conduisant à une LTP dans le cas d'une période d'inactivité du neurone postsynaptique. En rouge, une forte activité antérieure du neurone postsynaptique conduira à augmenter le seuil θ_m . (Adapté de Cooper et al. 2012). 15
- Figure 2 :** Représentation de la forme du champ magnétique induit par différentes bobines de stimulation magnétique transcranienne; (a) bobine plate, (b) bobine en forme de huit, (c) bobine en cône. Adaptés de Hovey et Jalinous (2006), Gugino et al., (2008)..... 20
- Figure 3 :** Enregistrement d'un potentiel moteur évoqué pour le muscle vaste médial après une stimulation magnétique simple, et calcul de son amplitude pic-à-pic et de son aire. (Données personnelles)..... 21
- Figure 4 :** Exemple d'une courbe de recrutement de l'amplitude des MEP construite en fonction de l'intensité de stimulation, enregistrée pour le muscle vaste médial. (Données personnelles)..... 23
- Figure 5 :** Variation de l'aire du MEP avec l'intensité de la force de contraction pour les muscles vaste latéral (en blanc), et biceps fémoral (en noir). (Goodall et al., 2009)..... 24
- Figure 6 :** Exemple de détermination de la durée de la période de silence corticale enregistrée pour le muscle vaste médial (VM) lors d'une contraction volontaire à 20% de la contraction maximale volontaire. (Données personnelles)..... 25
- Figure 7 :** Représentation schématique des protocoles de rTMS appliqués à basse ou haute fréquence. Une réduction de l'amplitude du MEP peut être observée après un protocole de rTMS à basse fréquence (ex : 1 Hz). Au contraire, une augmentation de l'amplitude du MEP peut être induite après un protocole à haute fréquence (ex : 10 Hz). (Adapté de Dayan et al., 2013). 29
- Figure 8 :** Représentation schématique d'un protocole de thêta burst stimulation continue (cTBS) ou intermittente (iTBS). Alors que la cTBS induit une réduction de l'amplitude du PME, un protocole de iTBS augmente l'amplitude du MEP (Adapté de Suppa et al., 2016). 30
- Figure 9 :** Représentation schématique d'un protocole de quadripulse stimulation à basse ou haute fréquence. Une réduction de l'amplitude du MEP est observée dans le cas de train à basse fréquence, tandis que l'amplitude du MEP est augmentée suite à un protocole à haute fréquence. (Adapté de Hamada et al., 2008)..... 31
- Figure 10 :** Représentation schématique d'un protocole de PAS dans lequel un stimuli induit par stimulation électrique percutanée appliqué sur le nerf médian précède l'application d'une impulsion par stimulation magnétique transcranienne au-dessus de M1. Une augmentation de l'amplitude du MEP peut par exemple être observée après un protocole de PAS au cours duquel le stimulus magnétique est appliqué 25 ms après le stimulus électrique périphérique. IS : Intensité de Stimulation ; SP : Seuil Perceptif (Adapté de Stefan et al., 2000)..... 32
- Figure 11 :** Relations moment-vitesse angulaire des muscles fléchisseurs du coude obtenus au pic de moment (en noir), et à angle constant de 90° (en gris), ou 135° (en blanc). (Adapté de Hortobagyi et al., 1990). ... 41
- Figure 12 :** Relations force-longueur pour un sarcomère isolé d'un muscle de grenouille enregistrées dans une condition active (trait plein), et une condition passive (en pointillé). (Adapté de Herzog 2018). 42

Figure 13 : Montage du vélo excentrique développé par Abbott et ses collègues.	43
Figure 14 : Représentation schématique des mécanismes centraux et périphériques de la fatigue neuromusculaire, définis par leur situation en amont (facteurs centraux) ou en aval (facteurs périphériques) de la jonction neuro-musculaire (entourée en rouge). (Adapté de Enoka, 2002).....	45
Figure 15 : Changement de la période de silence corticale (en A), et de l'amplitude des potentiels moteurs évoqués (B) enregistrés par stimulation magnétique transcrânienne lors d'une contraction maximale volontaire isométrique fatigante du biceps brachial. (Tiré de Gandevia, 2001).	63
Figure 16 : Schéma récapitulatif de l'organisation des études de la thèse. Les effets du mode de contraction musculaire sur les changements neuroplastiques ont été investigués pour un muscle de la main ou les muscles extenseurs du genou à partir d'exercices mono-articulaires et d'exercices sur tapis roulant.	71
Figure 17 : Muscle court abducteur du pouce (à gauche) étudié dans l'étude 1. Muscles extenseurs du genou (à droite) étudiés dans les études 2, 3 et 4 : a) vaste latéral (VL) ; b) vaste médial (VM) ; c) rectus femoris (RF)	73
Figure 18 : Représentation du placement d'un sujet sur l'ergomètre isocinétique Biodex	74
Figure 19 : Panel des exercices de marche/ course à pied effectués en descente (panel A), en montée (panel B) ou à plat (panel C)	75
Figure 20 : Placement des électrodes EMG sur le muscle court abducteur du pouce et de l'électrode de stimulation sur le nerf médian du canal carpien	77
Figure 21 : Position des électrodes EMG sur les différents chefs musculaire des extenseurs du genou: à gauche, vaste latéral ; au milieu, droit fémoral ; à droite, vaste médial	78
Figure 22 : A gauche, positionnement de la bobine en forme de huit lors de la stimulation magnétique transcranienne effectuée sur le muscle court abducteur du pouce. A droite, placement de la bobine en cône pour la stimulation des muscles extenseurs du genou	79
Figure 23 : Positionnement du stilet au-dessus du nerf fémoral lors de la stimulation électrique percutanée	83
Figure 24 : Exemple d'enregistrements mécanique (en noir) et électromyographique (en bleu) obtenu lors d'une contraction maximale volontaire isométrique des muscles extenseurs du genou. CMV : moment maximal développé ; CMVStim : Moment développé au moment de la stimulation ; DtXHz(Sup): Doublet électrique percutané appliqué à X Hz au repos, ou surimposé à la contraction (sup) ; Tw : Stimulation électrique percutanée simple. (Données personnelles).	84
Figure 25 : Exemple d'un enregistrement où le niveau d'activation volontaire est calculé en utilisant la formule conventionnelle. (Données personnelles).	84
Figure 26 : Exemple d'un enregistrement à partir duquel la correction de Strojnik & Komi est appliquée pour calculer le niveau d'activation volontaire. (Données personnelles).	85
Figure 27 : Analyse des différents paramètres de l'onde M maximale obtenue par stimulation électrique percutanée au repos (Données personnelles).....	86
Figure 28 : Tracé de la réponse mécanique (en noir) évoquée par une stimulation électrique percutanée simple (flèche noire). La dérivée du moment est présentée en bleu. Les analyses sont similaires pour les doublets. Ct = Temps de contraction ; HRt = Temps de demi-relaxation ; MRTD = Pic de vitesse de la montée en force ; Pt = Amplitude de la secousse évoquée. (Données personnelles).....	87

Liste des abréviations

AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-Méthylisozazol-4-Propionate-Acid
APB	Abductor Pollicis Brevis (Court abducteur du pouce)
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
CMV	Contraction Maximale Volontaire
CSP	Cortical Silent Period (Période de silence corticale)
Ct	Contraction Time (Temps de contraction)
EMG	Electromyographie
FCmax	Fréquence Cardiaque maximale
GABA	γ -Amino-Butyric Acid
HRT	Half-Relaxation Time (Temps de demi-relaxation)
ICF	Intra Cortical Facilitation (Facilitation intra-corticale)
ICF	Intra-Cortical Facilitation (Facilitation intra-corticale)
IGF-1	Insuline-Growth Factor 1 (Insuline facteur de croissance de type 1)
IS	Intensité de Stimulation
LICI	Long-Interval Cortical Inhibition (Inhibition corticale à longue latence)
LTD	Long-Term Depression (Dépression à long terme)
LTP	Long-Term Potentiation (Potentialisation à long terme)
MI	Aire motrice primaire
MEP	Motor Evoked Potential (Potentiel moteur évoqué)
Mmax	Onde M maximale
MRTD	Maximal Rate of Torque Development (Taux maximale de montée en force)
NAV	Niveau d'Activation Volontaire
NIBS	Non-Invasive Brain Stimulation (Stimulation cérébrale non-invasive)
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate acid
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAS	Paired Associative Stimulation (Stimulation associative appariée)
QPS	Quadripulse Stimulation
RF	Rectus Femoris (Droit Fémoral)
RMS	Root Mean Square (valeur efficace)
rTMS	repetitive Tanscranial Magnetic Stimulation (Stimulation magnétique transcrânienne répétée)
S1	Cortex somatosensoriel primaire
SICI	Short-Interval Cortical Inhibition (Inhibition corticale à court intervalle)
SP	Seuil Perceptif
STDP	Spike Timing-Dependant Plasticity (Plasticité synaptique à modulation temporelle relative)

TBS	Theta Burst Stimulation
TES	Transcranial Electric Stimulation (Stimulation électrique transcrânienne)
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation (Stimulation magnétique transcrânienne)
VL	Vastus Lateralis (Vaste Latéral)
VM	Vastus Medialis (Vaste Médial)
VMA	Vitesse Maximale Aérobie
$\dot{V}O_2$	Volume d'Oxygène consommé

I. INTRODUCTION

GENERALE

La pratique régulière d'une activité physique est, à présent, proposée comme une alternative intéressante dans certains dispositifs thérapeutiques de prise en charge d'affections chroniques et de prévention des risques cardiovasculaires. Dans ses ouvrages *Sport et Santé* parus en 1952 puis en 1962, le docteur Philippe Encausse aura été l'un des premiers en France à recenser les effets de l'activité physique sur l'organisme, et à s'intéresser plus particulièrement aux méfaits liés à l'absence d'exercice physique sur la santé (Encausse, 1952, 1962). Depuis ces ouvrages, l'étude des effets aigus ou chroniques de l'exercice physique sur les fonctions neuromusculaires et cardiovasculaires aura conduit à définir des recommandations visant à lutter contre la sédentarité, comme a pu le proposer l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

En 1890, dans son livre *Principles of Psychology*, William James proposera que l'adaptation de l'organisme à l'exercice physique est rendue possible par ses capacités plastiques (James, 1890). Ainsi, au même titre que certains matériaux qu'il est possible de façonner en appliquant des chocs répétés, la pratique régulière d'une activité physique permettrait de modeler l'organisme afin de répondre, de façon plus efficiente, aux demandes de l'exercice. Le stress induit par l'exercice physique, nécessaire à l'adaptation de l'organisme, peut cependant devenir un facteur perturbateur venant ralentir les adaptations ou induire des effets délétères pour la santé. Pour éviter cela, les durées et les intensités cibles d'exercices ont été adaptées à différentes populations classées selon leur âge, afin d'optimiser les effets d'une pratique physique sur les bénéfices pour la santé. L'OMS a, par exemple, proposé des recommandations quotidienne et hebdomadaire d'activité physique, pour différentes catégories d'âge, selon des critères d'intensité et de volume d'exercice (World Health Organization, 2010). Elle préconise ainsi une pratique physique quotidienne de 60 minutes d'activités modérées de type aérobie pour les jeunes de 5 à 17 ans, ou de 150 minutes hebdomadaire pour des personnes de 18 à 64 ans.

Les bénéfices attendus sur les fonctions cardiovasculaires et musculaires sont généralement les préoccupations premières des personnes pratiquant une activité physique régulière. Bien que moins connus, des effets importants peuvent aussi s'appliquer au système nerveux central, et plus particulièrement à la fonction cérébrale, comme par exemple au niveau des connexions synaptiques. La neuroplasticité, reconnue aujourd'hui comme une propriété fondamentale des tissus nerveux, reflète l'évolution de l'homme par ses adaptations à son environnement. Elle est alors définie comme la base de l'apprentissage moteur et de la construction de la mémoire dans les périodes de développement cérébral (Dayan, et al., 2011).

L'étude de stratégies visant à développer la neuroplasticité est intéressante pour de futures applications dans le traitement du déclin cognitif lié à l'âge, ou la réadaptation après un accident vasculaire cérébral par exemple.

Si les caractéristiques de l'exercice telles que sa durée, son intensité ou sa forme (intermittent ou continu) ont été largement investiguées pour leurs effets sur les fonctions cardiovasculaires et neuromusculaires (Foulds, et al., 2014; Williams, Paul, 2014), l'effet du mode de contraction musculaire a lui, fait l'objet de moins d'études. Pourtant, ce paramètre présente des réponses cardiovasculaires et cardiorespiratoires à l'exercice qui peuvent être intéressantes à exploiter chez des personnes déconditionnées ou fragiles. Par exemple, un exercice de marche ou de course à pied, effectué à plat ou à de faibles pourcentages de pente (positive ou négative), implique une action majoritaire du cycle étirement-raccourcissement des muscles locomoteurs tels que les quadriceps. Tandis que le ratio entre étirement et raccourcissement musculaire est équilibré lors d'exercices effectués à plat, un déséquilibre apparaît lors d'exercices impliquant de plus forts pourcentages de pente. En modulant la pente de l'exercice, il est alors possible de solliciter de façon plus prononcée la part d'étirement ou de raccourcissement de ce ratio avec des pentes respectivement négatives ou positives. Les stratégies d'activations nerveuses, et les demandes énergétiques spécifiques observées en fonction du mode de contraction musculaire, laissent entrevoir des perspectives intéressantes pour le développement de stratégies de réentraînement/ reconditionnement visant à moduler les réponses neuroplastiques. Cependant, trop peu d'études se sont intéressées aux effets neuroplastiques des exercices locomoteurs en fonction du mode de contraction musculaire prédominant des muscles impliqués dans l'exercice.

L'exercice physique aigu induit des modifications d'activité cérébrale liées aux changements de débit sanguin cérébral à l'effort (Nishijima, et al., 2016), et aux retours afférents en provenance des muscles, pouvant différer avec le mode de contraction musculaire (Fang, et al., 2004). Il convient ainsi de questionner la dépendance présumée de la neuroplasticité induite par un exercice aérobic aux réponses neuronales et/ou hémodynamiques à l'exercice. De plus, certains exercices locomoteurs (ex : marche en montée ou en descente) permettent de moduler à la fois les réponses nerveuses et cardiaques, ce qui place ce type d'exercice comme un modèle particulièrement intéressant pour l'étude de la neuroplasticité.

Ce travail de thèse a donc eu pour objectif d'investiguer cette question en utilisant une approche pouvant être reconduite dans une prise en charge thérapeutique au travers d'exercices mono-articulaires ou locomoteurs sous-maximaux. Le manuscrit développera dans une première partie les connaissances actuelles sur la neuroplasticité, l'utilisation de l'exercice physique pour l'étude de la neuroplasticité et enfin les spécificités neuromusculaires du mode de contraction musculaire. Cette première partie permettra ensuite de présenter la problématique de la thèse. La méthodologie expérimentale sera exposée dans une deuxième partie, puis les études réalisées seront exposées dans une troisième partie. Une quatrième partie discutera enfin de l'ensemble des résultats obtenus puis une dernière partie questionnera des possibilités de recherches pour de futures études.

II. CADRE THEORIQUE

II.1. La neuroplasticité

II.1.1. Définition de la neuroplasticité

Comme l'a montré l'évolution de l'homme depuis son apparition sur terre, notre organisme dispose de moyens pour s'adapter à son environnement. Claude Bernard discutera en 1878 de la complexité du corps humain, et de sa nécessité à maintenir un équilibre au sein de l'organisme permettant le bon déroulement de procédés vitaux (Bernard, 1878). Si, dans l'imaginaire commun, l'équilibre peut faire penser à une stabilité de la situation, il faut également voir la dynamique du changement dans cet équilibre. A partir de 1890, William James discute le fait que le cerveau et la moelle épinière sont protégés par des structures osseuses, et par conséquent, que les changements opérés par ces organes ne peuvent être le résultat de contraintes mécaniques ou thermiques, comme ce peut être le cas pour d'autres organes (James, 1890). Il proposera ainsi que seuls des changements apportés par le sang ou les afférences sensorielles peuvent modeler ces deux organes, avec notamment une emphase importante sur une implication des afférences. Bien que non détaillé spécifiquement, le façonnage probable du système nerveux dans son ensemble par la sensorimotricité laissera entrevoir les capacités neuroplastiques de l'organisme, conduisant ainsi William James à proposer que la neuroplasticité est à la base de la rétention des habitudes.

La neuroplasticité peut se définir comme « la capacité du système nerveux central à réorganiser ses structures et ses fonctions suite à des contraintes intrinsèques ou environnementales » (Nitsche, et al., 2012), ou encore « La capacité du cerveau à changer et s'adapter, physiquement et fonctionnellement tout au long de la vie » (Bherer, 2015). Au-delà des adaptations liées à l'apprentissage, la neuroplasticité est également un processus par lequel le cerveau lésé réapprend des fonctions perdues grâce à une réhabilitation (Kleim, et al., 2008). Derrière cette large définition se trouve un nombre important de mécanismes et d'étages pouvant être impactés. Nous pouvons distinguer deux niveaux de neuroplasticité; un premier niveau faisant référence aux modifications affectant les synapses (plasticité synaptique), et un second niveau faisant référence aux changements de la fonction de certaines aires (plasticité corticale).

II.1.1.1 Les types de neuroplasticité

II.1.1.1.1. La plasticité synaptique

La notion de plasticité a été appliquée pour la première fois au niveau synaptique pour expliquer les capacités de rétention mnésique ou motrice de notre cerveau (James, 1890), puis reprise à la fin des années 1940 par Donald Hebb. Ce neuropsychologue a proposé que la mémoire et l'encodage moteur résultent d'un renforcement des réseaux synaptiques suite à leur stimulation répétée (Hebb, 1949). Il a ainsi suggéré que lorsque la terminaison présynaptique d'une cellule contribue de façon suffisamment importante à l'activité postsynaptique d'une seconde cellule, alors le lien entre ces deux cellules se trouve renforcé. Suite à cela, les modifications neuroplastiques ont été divisées en deux grandes catégories ; celles relevant du principe Hebbien, et celles relevant du principe non-Hebbien de la plasticité. Ce postulat sera vérifié en premier lieu grâce aux travaux de Bliss et Lømo chez le lapin, mettant en évidence une potentialisation des réponses des potentiels postsynaptiques dans l'hippocampe suite à l'application de trains électriques répétés (Bliss, et al., 1973). Ils ont qualifié cette réponse de potentialisation longue durée, ou LTP (*Long-Term Potentiation*), au regard de la durée prolongée de ses effets (6 heures). Cette découverte a ensuite déclenché l'attrait d'un grand nombre de scientifiques voulant éclaircir les mécanismes de ce phénomène. En effet, la mise en évidence de la LTP dans l'hippocampe, lieu de rétention des souvenirs, et sa persistance dans le temps, la proposeront comme un mécanisme impliqué dans le processus mnésique et d'apprentissage, largement repris et étudié ensuite chez l'homme (Antonov, et al., 2003; Cantarero, et al., 2013; Ziemann, et al., 2004).

Bliss et Lomo (1973) ont également reporté dans leurs travaux une phase transitoire de dépression des réponses immédiatement après l'arrêt des stimulations. Ce n'est que plus tard que Lynch et ses collaborateurs ont reporté un telle dépression des réponses dans l'hippocampe sur une plus longue durée (15 min), après des trains de stimulations appliqués à une basse fréquence (0.2 Hz) (Lynch, et al., 1977). Par opposition à la LTP, ce phénomène a été qualifié de dépression à long terme, ou LTD (*Long-Term Depression*). Contrairement au renforcement des connexions synaptiques lors de la LTP, la LTD a pour conséquence d'affaiblir sélectivement certaines liaisons afin de permettre l'encodage de nouvelles fonctions (Purves, et al., 2013). Son rôle précis dans l'apprentissage reste encore toutefois à être déterminé (Schonewille, et al., 2011). Les modifications synaptiques seraient dans un premier temps la conséquence d'un démasquage de synapses silencieuses (Kleim, et al.,

2002), puis du développement du nombre de synapses dans un second temps (Kleim, et al., 2008; Lüscher, et al., 2012; Südhof, et al., 2008). D'autres adaptations synaptiques pourraient également apparaître, au niveau présynaptique en modifiant les taux de neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique (Jörntell, 2016; Kim, et al., 2007; Stefan, et al., 2002), et au niveau postsynaptique par l'ajout de récepteurs neurotrophiques ou par la modification de leur conductance (Baudry, et al., 2014; Kim, et al., 2007).

Si les études de Bliss et Lømo, et de Lynch et ses collègues ont mis en avant un effet de la fréquence des stimulations sur l'induction d'une LTP (haute fréquence), ou d'une LTD (basse fréquence), le résultat final observé dépendra principalement du timing entre les décharges pré- et post-synaptiques. On parle de plasticité synaptique à modulation temporelle relative, ou STDP (*Spike Timing-Dependant Plasticity*) (Feldman, 2012). Ainsi, une LTP est induite lorsque la stimulation du neurone présynaptique précède celle du neurone postsynaptique, tandis que la LTD apparaît lorsque que le neurone postsynaptique est stimulé avant le neurone présynaptique (Chervyakov, et al., 2015). Par conséquent, la LTP et la LTD ne seraient pas spécifiques à une synapse, mais une seule et même synapse pourrait être modulée vers une facilitation ou une inhibition. Cette plasticité, qualifiée de bidirectionnelle, est alors dépendante de l'état d'activité de la synapse au moment de la stimulation, mais également de son état antérieur (Bienenstock, et al., 1982; Cooper, et al., 2012) (figure 1).

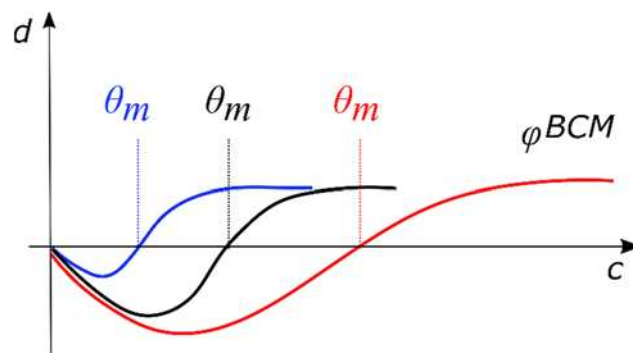


Figure 1: Représentation schématique de la modulation bidirectionnelle de la neuroplasticité selon la théorie de Bienenstock-Cooper-Munro (ϕ^{BCM}). Dans une condition référence (en noir), le résultat de la plasticité sera dépendant du seuil de différenciation entre LTP et LTD (θ_m), en fonction des inputs afférents (d), et de l'activité du neurone postsynaptique (c). La courbe bleue présente la réduction du seuil θ_m conduisant à une LTP dans le cas d'une période d'inactivité du neurone postsynaptique. En rouge, une forte activité antérieure du neurone postsynaptique conduira à augmenter le seuil θ_m . (Adapté de Cooper et al. 2012)

Cette modulation de la plasticité répond à la nécessité de maintenir l'activité des réseaux dans une marge physiologique optimale pour la plasticité (Ni, et al., 2014), afin d'éviter la saturation du système pouvant nuire au développement de nouveaux réseaux, et à la consolidation de la mémoire (Kim, et al., 2007). Cette adaptation de la neuroplasticité serait notamment à l'origine des changements neuroplastiques rencontrés après une courte période d'immobilisation (Rosenkranz, et al., 2014), évitant une déprivation fonctionnelle liée à une absence prolongée d'informations sensorimotrices (Jörntell, 2016).

II.1.1.1.2. La plasticité corticale

La modification de la connectivité entre les réseaux neuronaux dans le cerveau sain peut, dans certains cas, se refléter à un niveau supérieur et changer le schéma cortical des aires motrices. Chez l'animal par exemple, l'amélioration des performances rencontrée après une période d'entraînement en pointage s'est accompagnée d'une réorganisation anatomique de la zone motrice visée par l'entraînement (Kleim, et al., 2002, 2004; Wang, et al., 2011). De même chez l'homme, une augmentation de la représentation corticale de muscles de la main est apparue suite à un entraînement moteur de courte durée (2 h / jour pendant 5 jours) (Pascual-Leone, et al., 1995). Les changements de cartographie corticale seraient ainsi le résultat de modifications des réseaux synaptiques, traduisant l'acquisition de compétences motrices qui seraient encodées de manière plus durable même si le mouvement n'est plus répété (Monfils, et al., 2005). Le démasquage de connexions existantes par une levée des inhibitions corticales du réseau GABAergique serait également impliqué dans la plasticité corticale (Jacobs, K., et al., 1991). De fait, la modulation de ces réseaux inhibiteurs serait notamment un facteur clé dans l'induction de la LTP et de la LTD (Kim, et al., 2007).

II.1.2. Les enjeux de la neuroplasticité

Au-delà du lien entre les substrats neurologiques de la neuroplasticité et ceux liés à la rétention motrice ou mnésique, la neuroplasticité joue également un rôle majeur dans le cadre de la récupération post-traumatique, ou dans la lutte contre la neuro-dégénérescence associée à l'âge ou à certaines pathologies. Dans le cas du cerveau lésé suite à un choc ou une exérèse, une série des mécanismes permettant la récupération des fonctions lésées va se mettre en place. Ceux-ci vont agir par exemple sur l'activation du processus de réparation cellulaire, la modification des réseaux neuronaux existants, ou encore le remodelage de ces réseaux (Warraich, et al., 2010). Dans un premier temps, une plasticité spontanée et précoce va se mettre en place, les aires non lésées mais anatomiquement ou physiologiquement liées à l'aire

lésée voyant leur activité synaptique modulée. Nous utilisons ici volontairement le terme « modulation » à la vue des différents changements qui peuvent s'opérer. Une première partie de la littérature a montré une réduction de l'activité synaptique des régions cérébrales non-lésées, mais anatomiquement ou physiologiquement liées à une aire lésée, qui va conduire à réduire le métabolisme de cette zone (Carmichael, et al., 2004). Cette réduction pourra par la suite potentiellement induire des lésions structurelles et affaiblir les réseaux synaptiques (Wiley, et al., 2016). C'est donc la suppression de cette réponse, appelée diaschèse, qui va permettre dans un premier temps la récupération motrice et le recouvrement de certaines fonctions neurologiques (Buma, et al., 2013). Un autre mécanisme appelé diaschèse dynamique (Price, et al., 2001), propose au contraire que les réseaux ayant des connexions avec les aires lésées verraient leur activité augmentée grâce à une réduction de l'inhibition corticale, et de la connectivité transcaleuse (Feydy, et al., 2002; Mohajerani, et al., 2010). Dans ce cas, des changements neuroplastiques plus durables peuvent apparaître, comme un démasquage de connexions silencieuses déjà existantes (Feydy, et al., 2002), ou la création de nouvelles connexions synaptiques (Dancause, et al., 2005). Ces modifications visent à une récupération des fonctions des aires lésées par d'autres aires situées dans les aires ipsilatérales (Feydy, et al., 2002) ou controlatérales (Enzinger, et al., 2008; Zemke, et al., 2003). De plus, la réponse inflammatoire à une lésion peut également déclencher la sécrétion de facteurs neurotrophiques (ex : BDNF) ou de facteur de croissance (ex : NGFI-A) enrichissant le milieu neuronal, et favoriser le développement axonal (Wieloch, et al., 2006). La neuroplasticité peut ainsi avoir un rôle prépondérant dans le recouvrement de fonctions altérées par un évènement traumatique.

La neuroplasticité est à la base des changements perpétuels opérés au sein du système nerveux central. Dans des conditions normales, cette neuroplasticité permet une adaptation du système nerveux au développement biologique et à son environnement, afin d'acquérir, par exemple, de nouvelles expériences motrices. La neuroplasticité peut également assurer un rôle prépondérant dans le recouvrement de certaines fonctions altérées par un traumatisme. Dans ces deux cas, les adaptations peuvent se traduire au niveau cortical par une modification du poids des réseaux synaptiques via le renforcement des liaisons ou des modifications structurelles à la surface des synapses. Différents outils et techniques de stimulation ont été développées dans le but de mesurer ces changements chez l'homme.

II.1.3. Etudier la neuroplasticité

Si l'étude de la neuroplasticité chez l'animal est réalisée à l'aide de procédés invasifs, son étude chez l'homme a nécessité des moyens plus adaptés limitant l'inconfort des sujets. L'étude de la neuroplasticité chez l'homme s'est nourrie des avancées technologiques et de l'amélioration des connaissances pour concevoir des outils adaptés à ce champ d'étude. Ces avancées ont permis d'enrichir la compréhension des mécanismes impliqués dans la neuroplasticité et leur(s) interaction(s) avec l'activité des réseaux neuronaux. Cela permet aujourd'hui la recherche de techniques innovantes de stimulation permettant de reproduire ou d'exacerber les effets de la neuroplasticité dans le cadre d'une réadaptation neurologique par exemple. L'intérêt pour la neuroplasticité est double, i) étudier et comprendre les mécanismes impliqués chez l'homme, et ii) proposer de nouvelles stratégies de neuroréhabilitation.

II.1.3.1 Les marqueurs neurophysiologiques de la neuroplasticité

Dans le champ de la neurophysiologie de l'exercice, l'un des outils les plus utilisés pour investiguer la neuroplasticité chez l'homme, de façon non invasive, est la stimulation magnétique transcrânienne (TMS pour *Transcranial Magnetic Stimulation*). Cette technique dérivée de la stimulation électrique transcranienne proposée par Merton et Morton (1980) a été utilisée pour la première fois en 1985 par l'équipe de Barker. Tout comme la stimulation électrique, l'application d'une stimulation magnétique sur l'aire motrice d'un muscle de la main ou de la jambe permet d'enregistrer une réponse dans le muscle ciblé (Barker, et al., 1985). La stimulation magnétique présente cependant l'avantage de ne pas stimuler les tissus sous-cutanés, permettant donc d'enregistrer des réponses en réduisant l'inconfort du sujet lié à la stimulation. L'application d'un champ électromagnétique bref (< 1 ms), généré à partir d'un système à haut voltage délivré par l'intermédiaire d'une bobine de cuivre placée sur l'aire corticale motrice du muscle étudié, permettra l'enregistrement d'une réponse électrophysiologique appelée potentiel moteur évoqué (MEP pour *Motor Evoked Potential*) à la surface du muscle. En effet, si la variation du champ magnétique à la surface du scalp est suffisamment rapide et importante, un courant électrique assez puissant pour provoquer une dépolarisation du potentiel de membrane sera induit. Un potentiel d'action va ensuite être généré dans les axones corticaux, puis se propagera de façon mono- ou trans-synaptique à d'autres neurones de régions corticales et sous-corticales connectées (Di Lazzaro, et al., 1998; Groppa, et al., 2012). Si le potentiel d'action active une proportion importante de fibres

corticales, il pourra même induire une activité de neurones inhibiteurs comme excitateurs (Esser, et al., 2005).

Des enregistrements périduraux ont montré que plusieurs types d'ondes différenciées par leur latence étaient induits par la TMS. Les ondes les plus précoces, nommées ondes D pour directes, sont générées par l'excitation directe des axones corticospinaux à la base de l'axone ou proche du nœud de Ranvier (Taylor, et al., 2001). Des ondes à plus longue latence, nommées ondes I pour indirectes, apparaissent ensuite. Ces ondes résultent d'une excitation transynaptique des neurones corticospinaux via différents axones corticaux (Taylor, et al., 2001), et reflèteraient un haut niveau de synchronisation des neurones corticaux (Groppa, et al., 2012). Selon le modèle développé par Esser et ses collègues. (2005), la génération des ondes I serait dépendante des propriétés intrinsèques des neurones, mais également des interactions entre les circuits des interneurons inhibiteurs et facilitateurs.

La génération des différentes ondes est dépendante de facteurs comme la forme de la bobine, l'intensité de stimulation, les caractéristiques de la stimulation ou encore l'excitabilité des systèmes visés. Plusieurs types de bobines existent, dont le choix de leur utilisation dépendra de l'objectif du protocole de stimulation (investigation clinique ou utilisation thérapeutique), et de la localisation des aires cibles (figure 2). On trouve ainsi les bobines plates circulaires qui permettent une stimulation profonde et assez étendue des tissus cérébraux. Destinées à stimuler de larges zones corticales, elles présentent de ce fait une limite importante pour une investigation d'aires corticales précises. Les bobines en double anneaux (ou en huit), constituées de deux anneaux placés côte à côte, permettent une stimulation plus focale et plus puissante au centre de la bobine (Groppa, et al., 2012). L'utilisation de ce dernier type de bobine est notamment plus pertinente à des fins d'investigation, mais peut être inadaptée pour la stimulation des aires motrices situées dans le sillon central comme peut l'être celle correspondant aux muscles extenseurs du genou. Pour cela, un dernier type de bobine, la bobine en cône, permet d'induire une stimulation plus en profondeur et donc de pouvoir déclencher plus facilement des MEP dans ces muscles (Gugino, et al., 2008; Hovey, et al., 2006).

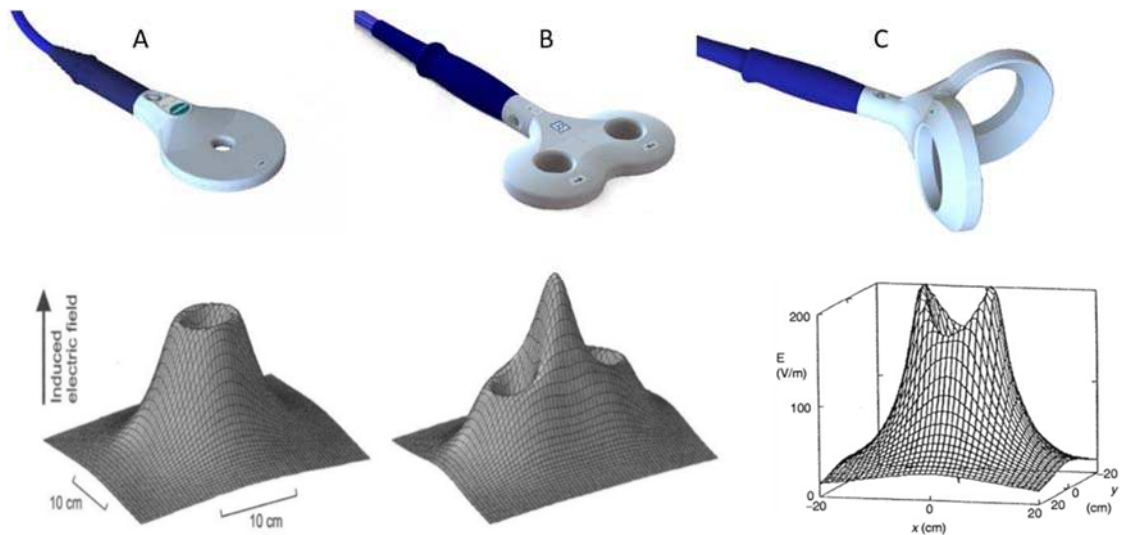


Figure 2 : Représentation de la forme du champ magnétique induit par différentes bobines de stimulation magnétique transcranienne; (a) bobine plate, (b) bobine en forme de huit, (c) bobine en cône. Adaptés de Hovey et Jalinous (2006), Gugino et al., (2008)

La forme de la bobine va également avoir une influence importante sur la direction du courant induit. Un courant induit dans une direction postéro-antérieure serait ainsi plus adapté qu'une direction antéro-postérieure pour stimuler l'aire motrice primaire (M1) dans une perspective d'évaluation. Un courant postéro-antérieur permettrait de réduire la durée de latence du MEP (Di Lazzaro, et al., 2001), et d'augmenter la taille du MEP pour des intensités de stimulation équivalentes (Hallett, 2007; Orth, et al., 2004) en réduisant le seuil moteur (Orth, et al., 2004). Un courant antéro-postérieur serait, quant à lui, plus adapté si l'étude porte sur les aires pré-motrices et somatosensorielles (Esser, et al., 2005). Il a également été montré qu'une direction de stimulation latéro-médiale induisait préférentiellement les ondes D, tandis que des directions antéro-postérieure ou postéro-antérieure activaient préférentiellement les ondes I (Di Lazzaro, et al., 2001). La direction du courant induit lors de la stimulation serait ainsi déterminante dans les sous-populations de neurones corticaux stimulées, et pourrait viser différents sites de recrutement d'un même réseau (Di Lazzaro, et al., 2001). Tout comme la direction du courant, l'intensité de stimulation va moduler les ondes évoquées. Une faible intensité de stimulation équivalente au seuil moteur générera préférentiellement des ondes I tandis qu'une intensité équivalente à 2 fois le seuil moteur actif générera des ondes I et des ondes D (Di Lazzaro, et al., 1998).

Ainsi, parallèlement aux conditions de stimulations énoncées précédemment, l'intégrité des structures impliquées dans la genèse au niveau cortical, et la transmission du

signal électrophysiologique au niveau spinal, vont moduler les caractéristiques du MEP enregistré en périphérie (Taylor, et al., 2001). Dès lors que les conditions de stimulation seront fixées et maintenues constantes lors d'une expérimentation, l'analyse des caractéristiques des MEP telles que son amplitude, son aire ou la période de silence (figure 3) devient alors pertinente pour évaluer la neuroplasticité à travers l'un de ses marqueurs ; l'excitabilité corticospinale (Kobayashi, et al., 2003).

II.1.3.1.1. L'excitabilité corticospinale

En neurophysiologie, les caractéristiques du MEP telles que son amplitude ou son aire sont des indices utilisés pour l'étude de la fatigue neuromusculaire ou les adaptations neuroplastiques à l'exercice (pour une revue de littérature voir (Davranche, et al., 2015)). La taille de la réponse prise en tant que telle est un indice de l'excitabilité corticospinale de façon globale, mais renseigne plus précisément sur la proportion d'unités motrices recrutées par le potentiel d'action dès lors que cette réponse est normalisée par le potentiel d'action musculaire résultant (onde M) évoqué par une stimulation périphérique (Goodall, et al., 2014).

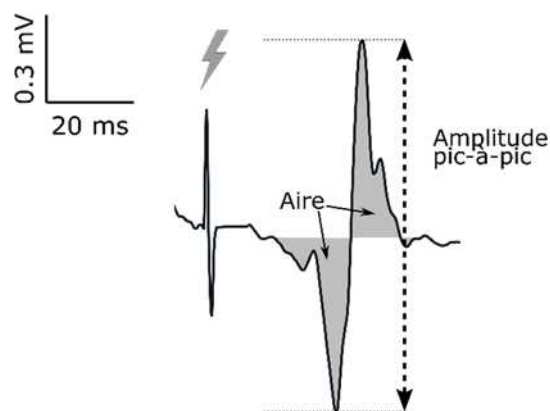


Figure 3: Enregistrement d'un potentiel moteur évoqué pour le muscle vaste médial après une stimulation magnétique simple, et calcul de son amplitude pic-à-pic et de son aire. (Données personnelles).

Les MEP peuvent être enregistrés en périphérie pour des intensités de stimulation au moins égales ou supérieures au seuil moteur. Ce dernier est défini comme l'intensité minimale de stimulation permettant d'enregistrer de manière reproductible un MEP (par exemple 5 réponses sur 10 essais), et représente un marqueur fiable pour évaluer les différences interindividuelles de l'excitabilité corticale (Kammer, et al., 2001). Il peut être évalué au repos complet ou au cours d'une contraction de faible intensité, ce qui le définira alors respectivement comme seuil moteur de repos ou seuil moteur actif. L'intensité de stimulation

correspondant au seuil moteur serait plus à même d'activer les afférences corticales motrices en provenance du cortex somatosensoriel (Esser, et al., 2005). L'amplitude des MEP à cette intensité serait également un reflet de l'excitabilité membranaire des neurones (Hallett, 2007), et de l'excitabilité spinale (Groppa, et al., 2012). Ce seuil ayant une grande variabilité inter-sujet, la plupart des études utilisant la TMS exprime les intensités de stimulation en pourcentage de ce seuil afin de donner une vision plus représentative des effets observés (Kammer, et al., 2001).

A partir du seuil moteur, toute augmentation de l'intensité de stimulation entraîne une augmentation de la taille du MEP, jusqu'à obtenir une réponse d'amplitude maximale. L'enregistrement des MEP sur ce continuum va permettre de construire une courbe de recrutement, qui lorsque ajustée à une fonction sigmoïde telle que la fonction de Boltzmann, permet de caractériser l'excitabilité de la voie corticospinale (figure 4). De plus, la construction de cette courbe permet de déterminer les intensités optimales de stimulation à utiliser (Groppa, et al., 2012), et renseigne sur divers paramètres de l'excitabilité corticospinale au regard des variations du seuil, de la pente et du plateau de la courbe (Devanne, et al., 1997).

- Le seuil moteur permet de déterminer le niveau d'excitabilité corticospinale, englobant l'excitabilité des composantes corticale et spinale.
- L'analyse de la pente de la courbe de recrutement dans sa phase ascendante représente le gain de la réponse observée en fonction de l'augmentation de l'intensité de stimulation. C'est un indice du recrutement des motoneurones et des neurones corticospinaux, et de la synchronisation de la décharge des unités motrices.
- Le plateau de la courbe représente, quant à lui, la saturation de la taille du MEP malgré l'augmentation de l'intensité de stimulation. Il est un indice de la balance entre les composantes facilitatrices et inhibitrices des réponses corticospinales.

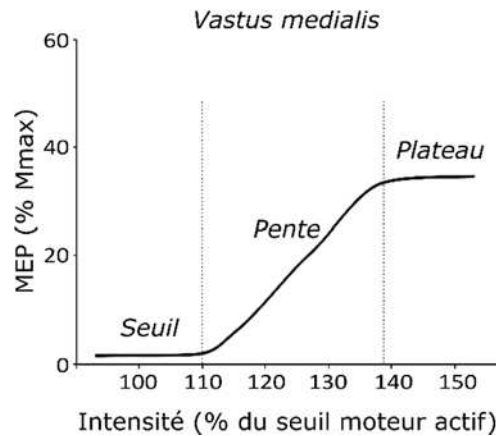


Figure 4: Exemple d'une courbe de recrutement de l'amplitude des MEP construite en fonction de l'intensité de stimulation, enregistrée pour le muscle vaste médial. (Données personnelles).

L'analyse des paramètres de cette courbe devient alors pertinente dans le cas d'intervention où une neuroplasticité est attendue, puisqu'elle permet d'investiguer plus précisément le(s) paramètre(s) de l'excitabilité corticospinale modulé(s). Si une période d'apprentissage moteur, ou d'entraînement en force, peut modifier les paramètres de cette courbe dès 2 semaines et jusqu'à 6 mois (Jensen, et al., 2005), des facteurs comme l'activité musculaire peuvent aussi modifier les paramètres de cette courbe de façon plus aigüe. L'augmentation de l'excitabilité des neurones corticospinaux et des motoneurones lors d'une contraction volontaire, va avoir pour conséquence d'améliorer la synchronisation de la décharge des unités motrices, ce qui va abaisser le seuil moteur et augmenter le gain de recrutement. Cela se traduira alors par une augmentation de la taille (amplitude et aire) du MEP dans les muscles activés, comparativement au muscle au repos (figures 5 et 15). Ce comportement a été mis en évidence pour des muscles de la main (Darling, et al., 2006; Kojima, et al., 2013; Martin, Peter G., et al., 2006), des fléchisseurs du coude (Kischka, et al., 1993; Martin, Peter G., et al., 2006), du triceps sural (Kischka, et al., 1993) ou des extenseurs du genou (Goodall, et al., 2009). La taille du MEP n'augmente cependant pas linéairement avec l'augmentation de l'activité électromyographique (EMG), et peut saturer pour des niveaux de force faible (20% du maximum) (Kischka, et al., 1993), ou modérés (50% du maximum) pour les muscles des membres supérieur et inférieur (Goodall, et al., 2009; Kischka, et al., 1993; Martin, Peter G., et al., 2006). Cette réduction de la taille des MEP peut être le résultat d'une réduction de l'excitabilité des motoneurones, qui deviennent réfractaires à la volée de TMS en raison du phénomène de *afterhyperpolarization* (Martin, Peter G., et al., 2006). Il est également intéressant de noter qu'une réduction des inhibitions inter-hémisphériques peut avoir lieu lors de la contraction d'un muscle, ce qui va avoir pour

conséquence d'augmenter l'excitabilité corticospinale du muscle homologue controlatéral (Howatson, et al., 2011).

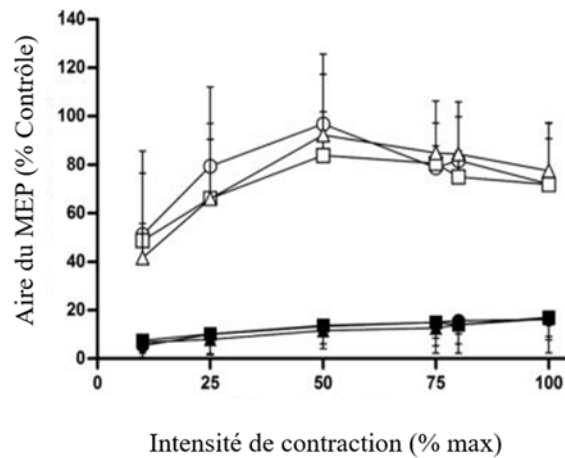


Figure 5 : Variation de l'aire du MEP avec l'intensité de la force de contraction pour les muscles vaste latéral (en blanc), et biceps fémoral (en noir). (Goodall et al., 2009).

Ainsi, au-delà des adaptations corticospinales spécifiques au muscle activé, une modulation plus globale de l'excitabilité intracorticale serait également observée lors de la réalisation de contractions musculaires. Dans cette perspective, il peut être intéressant d'évaluer les modulations se produisant sur les réseaux inhibiteurs corticaux.

II.1.3.1.2. L'inhibition corticale

L'étude de la période de silence corticale (CSP pour *Cortical Silent Period*) permet d'évaluer la magnitude des inhibitions de la voie corticospinale. Cette période de silence se manifeste sur le signal électrophysiologique par une période d'EMG « plat » observable après le MEP (figure 6). Sa durée peut se mesurer comme l'intervalle de temps entre l'artefact de stimulation et la reprise d'une activité électromyographique continue (Goodall, et al., 2018; Jubeau, et al., 2014). Toutefois, cette mesure incluant le MEP peut être faussée par une modification de son temps de latence. Dans ce cas, la période de silence peut alors être définie comme la durée entre le début du MEP, et la réapparition complète du signal EMG (Säisänen, et al., 2008).

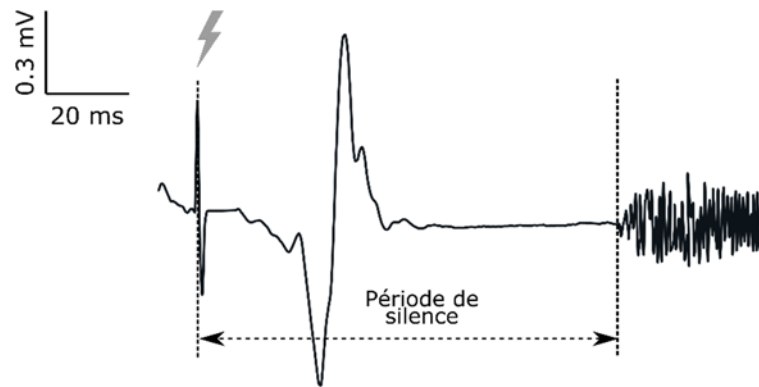


Figure 6: Exemple de détermination de la durée de la période de silence corticale enregistrée pour le muscle vaste médial (VM) lors d'une contraction volontaire à 20% de la contraction maximale volontaire. (Données personnelles).

La durée de la CSP augmente avec l'intensité de la TMS, mais ne serait pas dépendante de l'intensité de la contraction musculaire (Kojima, et al., 2013; Säisänen, et al., 2008; Taylor, et al., 1997). Cette augmentation avec l'intensité de la stimulation serait le résultat de l'activation d'un plus grand nombre d'afférences inhibitrices aux neurones corticofugaux activés lors d'une contraction (Taylor, et al., 1997). En revanche, la relation entre la durée de la CSP et la taille du MEP est moins bien établie, ces paramètres pouvant augmenter linéairement (Orth, et al., 2004) ou non (Kojima, et al., 2013; Säisänen, et al., 2008). Des études ont proposé que la première partie de la CSP (< 50 ms) serait le reflet des inhibitions s'opérant à l'étage spinal, et plus particulièrement une inhibition du motoneurone par l'inhibition de Renshaw, ou l'after hyperpolarisation (Fuhr, et al., 1991; Inghilleri, et al., 1993; Ziemann, et al., 1993). Ces mécanismes et leur latence d'exécution sont pourtant remis en cause, et il est proposé aujourd'hui que la part spinale serait modulée par la décharge des fuseaux neuromusculaires et l'activité de l'organe tendineux de Golgi (Yacyshyn, et al., 2016). Les mécanismes spinaux impliqués dans la CSP restent donc encore aujourd'hui mal définis. La deuxième partie de la CSP (> 100 ms) refléterait, quant à elle, des mécanismes impliqués à l'étage cortical. Ceux-ci impliquent notamment la période réfractaire des neurones (Fuhr, et al., 1991), et les inhibitions corticales des interneurons inhibiteurs projetant sur les cellules pyramidales du cortex moteur (Inghilleri, et al., 1993; Kojima, et al., 2013; Taylor, et al., 1997). Des travaux plus récents ont également proposé un rôle prépondérant du système GABAergique (acide γ -aminobutyrique) dans la modulation de la période de silence, avec notamment une implication forte des récepteurs GABA_B (Farzan, et al., 2013; McDonnell, et al., 2006).

La période de silence corticale se révèle être ainsi un indice complémentaire à la taille du potentiel moteur évoqué afin de déterminer les éventuels changements d'excitabilité des mécanismes inhibiteurs situés à l'étage cortical et/ou spinal. Cependant, l'implication de mécanismes spinaux dans la CSP peut être limitant dans l'étude particulière des mécanismes corticaux impliqués dans les changements neuroplastiques. Face à cette limite, il existe néanmoins des techniques de stimulation adaptées pour investiguer ces réseaux.

II.1.3.1.3. Inhibition et facilitation corticales

L'utilisation de techniques de TMS à double stimulation permet d'étudier plus précisément les mécanismes inhibiteurs intracorticaux au sein de M1. Ce type de technique a été utilisé en premier lieu dans les années 1990 par plusieurs équipes de recherche, ayant observé que l'application d'une première stimulation à M1 conditionnait la réponse d'un second stimulus. Plus précisément, suivant l'intensité du stimulus conditionnant, la réponse conditionnée était réduite pour un stimulus conditionnant inférieur au seuil moteur (< 80% du seuil moteur), et potentialisée lorsque cette intensité était supérieure au seuil moteur (> 125% du seuil moteur) (Kujirai, et al., 1993; Valls-Solé, et al., 1992; Ziemann, et al., 1996). Ces études ont proposé que la modulation de la taille du MEP conditionné devait être le résultat de l'activation d'un ensemble de circuits facilitateurs ou inhibiteurs corticaux (Kujirai, et al., 1993; Valls-Solé, et al., 1992). Comme ces différents circuits ont pu être activés sélectivement en fonction de la direction du courant électrique induit (Ziemann, et al., 1996), ces circuits seraient séparés dans le cortex.

D'autres études ont cherché à mieux comprendre les interactions entre ces mécanismes, et ont rapporté également un effet de l'intervalle inter-stimulation sur le conditionnement des réponses. Trois paradigmes expérimentaux principaux permettent ainsi aujourd'hui d'investiguer la balance entre les mécanismes facilitateurs ou inhibiteurs. Dans les études des équipes de Kujirai (1993) et Valls-Solé (1992), deux de ces paradigmes utilisent une première stimulation conditionnante appliquée sous le seuil moteur. En modulant l'intervalle inter-stimulation, il devient ainsi possible d'étudier l'inhibition intracorticale à courte latence (SICI : *Short-Interval Cortical Inhibition*) avec des intervalles courts (1 - 6 ms), et la facilitation intracorticale (ICF : *Intra Cortical Facilitation*) avec des intervalles plus longs (6 - 25 ms) (Reis, et al., 2008). Les faibles intensités des stimulations conditionnantes utilisées empêchent le déclenchement d'un potentiel d'action dans le tractus spinal. De ce fait, l'excitabilité spinale ne serait pas modifiée par le premier stimulus dans ces protocoles, les

rendant ainsi particulièrement adaptés pour évaluer une modulation d'origine corticale (Reis, et al., 2008). Un troisième protocole appelé inhibition corticale à longue latence (LICI : *Long-Interval Cortical Inhibition*), applique un premier stimulus au-dessus du seuil pour conditionner un second stimulus, lui aussi au-dessus du seuil, en utilisant des intervalles plus longs (50 à 200 ms) (Lee, et al., 2007; Opie, et al., 2014).

La réduction, ou l'augmentation de la taille du MEP conditionné relèverait de l'activation de réseaux corticaux spécifiques. Le réseau facilitateur glutamatergique serait ainsi principalement concerné dans l'augmentation de l'amplitude des réponses observées avec le protocole d'ICF (Chen, 2004). Au contraire, la réduction de la taille des réponses conditionnées par la SICI et la LICI serait plutôt le résultat de l'activation des sous-récepteurs du réseau GABAergique ; les récepteurs ionotropiques GABA_A pour la SICI, et les récepteurs métabotropiques GABA_B pour la LICI (McDonnell, et al., 2006). L'étude des modulations affectant le réseau GABAergique est notamment intéressante au regard de son implication dans le contrôle moteur, facilitant ou inhibant sélectivement les muscles impliqués ou non impliqués dans l'action (Zoghi, et al., 2003). Toutefois, considérer uniquement un effet des récepteurs GABA_A ou GABA_B dans la modulation des réponses observées en fonction du protocole serait réducteur, des résultats montrant que ces systèmes interagissent ; la LICI pouvant par exemple réduire la SICI via une modulation du GABA_B présynaptique (Chen, 2004; McDonnell, et al., 2006).

Un ensemble de techniques existe aujourd'hui afin d'étudier les mécanismes impliqués dans les changements neuroplastiques. La neuroplasticité est toutefois un processus qui peut être lent, et pouvant, dans certains cas comme les addictions, conduire à des adaptations néfastes pour l'organisme. Ainsi, que ce soit pour des objectifs d'investigations cliniques ou de protocoles thérapeutiques, d'autres techniques ont également été développées pour induire directement des phénomènes neuroplastiques.

II.1.4. Modulation artificielle de la neuroplasticité

Sur la base des observations de Bliss et Lomo (1973), et de Lynch et ses collègues (1977), de nouvelles techniques de stimulations cérébrale non-invasives, regroupées sous l'acronyme NIBS (*Non-Invasive Brain Stimulation*), ont été développées pour induire des phénomènes neuroplastiques aigus (Nitsche, et al., 2012). Ces techniques reposent en grande partie sur le principe Hebbien de la neuroplasticité, c'est-à-dire la modulation de l'activité

d'une zone par la sollicitation répétée de réseaux neuronaux, permettant d'affaiblir ou de renforcer spécifiquement les réseaux ciblés via une modification des réseaux intra-hémisphériques (Buch, et al., 2011). La TMS et la stimulation associative jumelée (PAS : *Paired Associative Stimulation*) sont deux techniques très utilisées dans ce domaine. L'une des différences majeures entre ces différentes techniques réside dans la façon dont elles vont induire la neuroplasticité ; la TMS implique un changement d'excitabilité des synapses glutamatergiques alors que la PAS agit principalement sur l'activité intracorticale (Huang, et al., 2017).

Le développement de nouvelles techniques induisant une neuroplasticité répond également au besoin de devoir parfois moduler les processus initiés naturellement. Certains peuvent en effet être délétères pour l'organisme, comme par exemple le développement de pathologies ou d'addictions (Van den Oever, et al., 2010). Comme présenté précédemment, la neuroplasticité est un processus perpétuel impliqué dans les processus de rétention mnésique, et qui a également une grande incidence dans le recouvrement de capacités motrices et cognitives après une perturbation d'origine lésionnelle ou pathologique. Dans ce dernier cas, les protocoles conventionnels pratiqués en rééducation comprennent généralement des exercices de renforcement musculaire, de marche ou de tâches motrices. L'efficacité de ce type de rééducation peut toutefois s'avérer insuffisante pour obtenir des gains importants, ou être inefficace face à des pathologies neurodégénératives. De même, les changements neuroplastiques qui s'opèrent dans ces phases peuvent avoir des effets délétères à long terme, en maintenant un déséquilibre des fonctions opérées par les aires lésées versus non lésées (Marque, et al., 2014). Dans ce cadre, le développement de nouvelles stratégies NIBS non-médicamenteuses représente une alternative intéressante. Elles ont connu de fait un essor grandissant, et particulièrement dans le cadre de la récupération après un accident vasculaire cérébral (AVC) (Fleming, et al., 2016), ou le traitement de démences comme Alzheimer ou la dépression (Pievani, et al., 2017). Dans le cadre de la récupération post-AVC, le principal objectif de ces techniques consiste à contrer l'altération de l'excitabilité corticale entre l'aire lésée et les aires ayant des liens avec cette dernière (Carmichael, et al., 2004; Feydy, et al., 2002), ou à réguler une activité ou une connectivité défaillante (Kuo, et al., 2014). Dans le traitement de certaines pathologies neurodégénératives, ces techniques sont appliquées dans le but de réguler les taux de neurotransmetteurs, ou de modifier le nombre ou l'efficacité des récepteurs de ces neurotransmetteurs (ex ; NMDA, AMPA) au niveau synaptique. Par exemple, la libération de la dopamine après un protocole de stimulation magnétique

transcrânienne constaté dans M1 chez des sujets sains (Strafella, et al., 2003) pourrait avoir des répercussions importantes au regard de l'altération du système dopaminergique dans le cas de la maladie de Parkinson. Cependant, une des limites des techniques NIBS est que les changements qui opèrent une LTP ou une LTD sont transitoires et susceptibles d'être annulés par l'activité motrice (Huang, et al., 2017).

II.1.4.1 Techniques reposant sur la TMS

Des protocoles de TMS ont été développés dans le but de moduler spécifiquement l'excitabilité corticale par l'application répétée de stimulation permettant de renforcer ou d'affaiblir spécifiquement les aires investiguées. Les trains de stimulation sont construits aujourd'hui sous la forme de stimulations simples (rTMS : *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*), de triplets (TBS : *Theta-Burst Stimulation*) ou encore de quadruplets (QPS : *Quadripulse Stimulation*). La modulation de l'excitabilité corticale induite par ces protocoles repose ainsi sur la forme du train d'impulsion et la fréquence de stimulation. Dans le cas de la rTMS appliquée en continue, deux types de protocoles sont utilisés ; les protocoles à basse fréquence (< 1 Hz) destinés à réduire l'excitabilité corticale (Chen, et al., 1997), et les protocoles à haute fréquence (> 5 Hz) pour augmenter l'excitabilité corticale (Berardelli, et al., 1998; Rounis, et al., 2005) (figure 7). Parallèlement à la fréquence de stimulation, la forme du protocole modulera également la plasticité observée. Ainsi, une augmentation de l'excitabilité corticale a été rapportée suite à l'application d'un protocole de rTMS à 1 Hz appliqué sous forme intermittente et non continue (Rothkegel, et al., 2010).

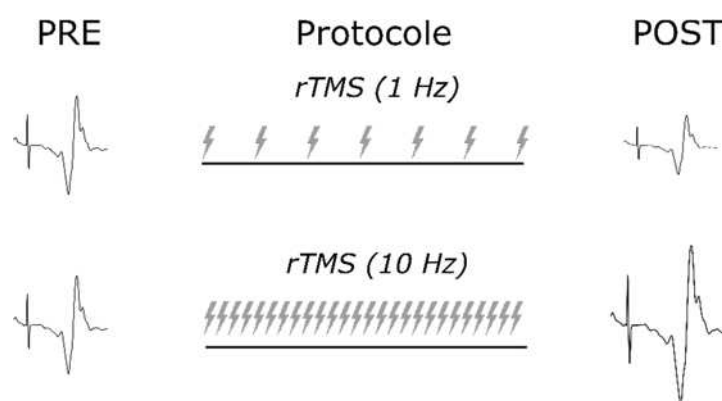


Figure 7: Représentation schématique des protocoles de rTMS appliqués à basse ou haute fréquence. Une réduction de l'amplitude du MEP peut être observée après un protocole de rTMS à basse fréquence (ex : 1 Hz). Au contraire, une augmentation de l'amplitude du MEP peut être induite après un protocole à haute fréquence (ex : 10 Hz). (Adapté de Dayan et al., 2013).

C'est sur cette dépendance à la forme du protocole de stimulation (continu versus intermittent) que sont également construits les paradigmes de TBS. Les paradigmes de TBS sont construits sur l'application de triplets de stimulation appliqués à haute fréquence (50 Hz) et répétés toutes les 200 ms (figure 8). Utilisé sous une forme continue (cTBS), ce type de protocole réduit l'excitabilité corticale, et l'augmente lorsqu'il est appliqué sous une forme intermittente (iTBS) (Huang, et al., 2005).

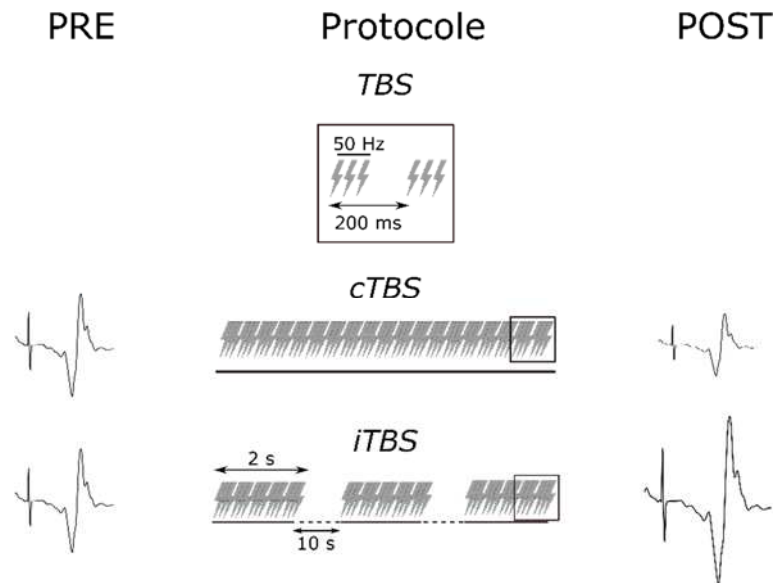


Figure 8: Représentation schématique d'un protocole de thêta burst stimulation continue (cTBS) ou intermittente (iTBS). Alors que la cTBS induit une réduction de l'amplitude du PME, un protocole de iTBS augmente l'amplitude du MEP (Adapté de Suppa et al., 2016).

La plasticité induite par un protocole de QPS est, quant à elle, déterminée par l'intervalle inter-stimulation au sein du quadruplet (figure 9). En maintenant un intervalle constant de 5 s entre les quadruplets, Hamada et ses collègues (2008) ont montré une augmentation de l'excitabilité corticospinale avec des quadruplets à hautes fréquences (100 à 600 Hz), tandis que des fréquences plus faibles (1 à 33 Hz) ont réduit l'excitabilité corticospinale.

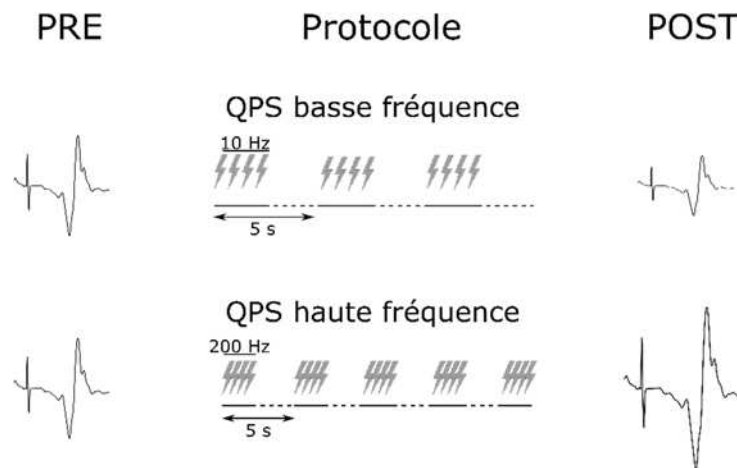


Figure 9: Représentation schématique d'un protocole de quadripulse stimulation à basse ou haute fréquence. Une réduction de l'amplitude du MEP est observée dans le cas de train à basse fréquence, tandis que l'amplitude du MEP est augmentée suite à un protocole à haute fréquence. (Adapté de Hamada et al., 2008).

Certaines études proposent spécifiquement une modification de l'excitabilité postsynaptique des neurones corticospinaux (Chen, et al., 1997), ou des mécanismes corticaux facilitateurs (Hamada, et al., 2008) pour expliquer les changements d'excitabilité corticale. En revanche, d'autres auteurs proposent que le résultat final de la plasticité induite ne serait pas uniquement le fait d'un renforcement ou d'un affaiblissement spécifique des mécanismes inhibiteurs ou facilitateurs, mais plutôt d'une modification de la balance entre ces mécanismes (Berardelli, et al., 1998; Rothkegel, et al., 2010; Suppa, et al., 2016).

Si l'ensemble de ces techniques repose sur le principe Hebbien de la neuroplasticité, différents neurotransmetteurs sont impliqués en fonction du protocole choisi. La dopamine, un neurotransmetteur impliqué dans la maladie de Parkinson, et élément important de la neuroplasticité (Nitsche, et al., 2012), serait libérée dans le striatum de sujets sains lors d'un protocole de rTMS (Strafella, et al., 2003). La rTMS serait également capable de moduler la disponibilité en neurotransmetteurs GABA (γ -amino-butyrac-acid) dans la fente synaptique en fonction du protocole effectué (Nitsche, et al., 2012; Rounis, et al., 2005). Sous ces deux formes (continue ou intermittente), les changements neuroplastiques liés à la TBS reposent, quant à eux, principalement sur une modification des connexions synaptiques en agissant sur les récepteurs NMDA (acide N-Méthyl-D-Aspartate) (Huang, et al., 2007).

II.1.4.2 La stimulation associative appariée

La technique de la stimulation associative appariée (PAS), associe une stimulation électrique nerveuse percutanée à une stimulation magnétique transcrânienne pour induire une neuroplasticité. Le principe de ce paradigme repose sur la convergence répétée à basse fréquence d'une afférences liée à la stimulation percutanée, avec la décharge des neurones corticospinaux de M1 suite à la TMS pour induire des mécanismes similaires à la LTD ou à la LTP (Carson, et al., 2013; Stefan, et al., 2000). La distinction entre la LTP ou la LTD suit alors le principe de la plasticité synaptique à modulation temporelle relative, ou STDP, présentée précédemment (voir II.1.1.1.1 *La plasticité synaptique*). La LTP est ainsi induite à partir de protocoles dont la décharge présynaptique précède la décharge postsynaptique dans un délai de 20 ms, tandis que la LTD apparaît lorsque la décharge postsynaptique précède la décharge présynaptique dans un délai de 20 à 100 ms (Feldman, 2012; Vallence, et al., 2014). Par exemple, un intervalle inter-stimulation de 25 ms pour l'abducteur court du pouce a le plus souvent été utilisé afin d'induire une facilitation de l'excitabilité corticospinale (Singh, Neva, et al., 2014; Stefan, et al., 2002) (figure 10). En utilisant cet intervalle de temps, les afférences liées à la stimulation percutanée nerveuse atteignent dans un premier temps le cortex somatosensoriel primaire (S1) pour ensuite atteindre M1 avant la décharge de la TMS (Müller-Dahlhaus, et al., 2010).

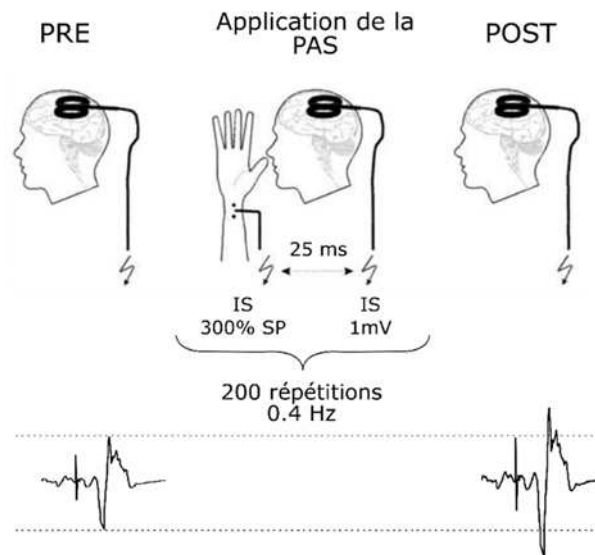


Figure 10: Représentation schématique d'un protocole de PAS dans lequel un stimuli induit par stimulation électrique percutanée appliqué sur le nerf médian précède l'application d'une impulsion par stimulation magnétique transcrânienne au-dessus de M1. Une augmentation de l'amplitude du MEP peut par exemple être observée après un protocole de PAS au cours duquel le stimulus magnétique est appliqué 25 ms après le stimulus électrique périphérique. IS : Intensité de Stimulation ; SP : Seuil Perceptif (Adapté de Stefan et al., 2000).

Les outils et techniques développés depuis des décennies ont permis de comprendre les mécanismes impliqués dans certains phénomènes neuroplastiques, et d'identifier des marqueurs spécifiques à ces adaptations. Le développement de ces techniques a également conduit au développement de protocoles destinés à induire des phénomènes neuroplastiques transitoires chez l'homme. Ainsi, suivant les protocoles utilisés, les travaux ont montré la possibilité de moduler spécifiquement l'excitabilité corticospinale, en changeant l'excitabilité des réseaux synaptiques, ou en modulant l'influence des réseaux facilitateurs ou inhibiteurs corticaux. Même si très efficaces, ces techniques présentent néanmoins quelques limites dues à l'inconfort ou au coût du matériel nécessaire pour une utilisation répandue chez le patient. Pour faire face à ces limites, de nouvelles stratégies d'intervention sont recherchées, parmi lesquelles l'activité physique. Des travaux ont déjà investigué les effets de l'activité physique sur la neuroplasticité, cependant, les protocoles proposés sont très peu diversifiés et limitent la compréhension des mécanismes impliqués dans ces changements. Nous allons maintenant présenter les connaissances acquises à ce jour et essayer de mettre en avant les points qui restent encore à éclaircir.

II.2. Les bénéfices de l'exercice physique pour la fonction cérébrale

La pratique régulière d'activité physique est aujourd'hui reconnue pour entraîner des effets bénéfiques sur les fonctions cardiovasculaires et musculaires. Un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales et de l'Inspection Générale de la Jeunesse et des Sports reporte ainsi que la pratique d'une activité physique a des effets bénéfiques que ce soit en prévention primaire (maintien de la bonne santé), secondaire ou tertiaire (prise en charge thérapeutique de patients) (Dupays, et al., 2018). Si les rapports actuels mentionnent principalement les bénéfices de l'activité physique sur les fonctions cardiovasculaires et musculaires, des travaux montrent également des effets tout aussi intéressants au niveau de la neuroprotection, de l'apprentissage, et de la mémoire (Cotman, et al., 2007; Hötting, et al., 2013). Nous allons présenter dans cette partie les processus neuroplastiques observés à court et moyen termes suite à la pratique d'activités physiques, ainsi que les changements structuraux observés à plus long terme qui soutiennent le bénéfice de l'activité physique pour la fonction cérébrale. Nous développerons ensuite une approche plus appliquée de cette neuroplasticité en nous intéressant à ses effets sur les fonctions cognitives et la neuroprotection.

II.2.1. Effets neuroplastiques de l'exercice

De par ses conséquences métaboliques, la pratique régulière d'activité physique constitue une approche non-médicamenteuse innovante pour initier des processus neuroplastiques grâce à l'enrichissement du milieu neuronal qu'il occasionne (Mustroph, et al., 2012). En réponse à l'augmentation du débit sanguin, ou à la modification des taux de glucose sanguin, la production de facteurs circulants tels que l'hormone de croissance IGF-1 (*Insuline-Growth Factor 1*), ou la neurotrophine BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) (Knaepen, et al., 2010; Pareja-Galeano, et al., 2013), va stimuler la neuroplasticité et augmenter la résistance au stress cellulaire dans le cerveau (van Praag, et al., 2014). Pour optimiser cet enrichissement neuronal, les études conduites sur la neuroplasticité ont prioritairement utilisé des exercices globaux, capables d'impliquer des masses musculaires plus importantes que les exercices mono-articulaires, et plus à même d'être intégrés dans des protocoles de rééducation. Des protocoles d'exercices de pédalage, de marche ou de course à pied ont ainsi été utilisés pour étudier les changements neuroplastiques consécutifs à

l'exercice, en modulant la durée, l'intensité ou la forme de l'exercice (exercice continu vs intermittent). Nous allons essayer de présenter ici une synthèse de ces travaux afin de mettre en avant les facteurs prépondérants pouvant induire ces modulations. Nous nous focaliserons sur l'étude de la neuroplasticité aigüe à travers les changements de l'excitabilité corticospinale ou des inhibitions corticospinales et corticales au cours d'exercices mono-articulaires et globaux. Dans un deuxième temps, nous présenterons les effets à plus long terme de la pratique régulière d'activité physique sur la neuroplasticité et la fonction cérébrale.

1.1.1.1 Effets neuroplastiques aigus

L'étude de la neuroplasticité induite par un exercice peut s'appréhender à un niveau global en investiguant les modulations qui peuvent intervenir dans un muscle non-impliqué dans l'exercice (table 1 en annexe). L'étude des changements de l'excitabilité corticospinale, ou des inhibitions/ facilitations corticales grâce à la technique de la TMS appliquée à un muscle de la main a fait l'objet de nombreuses études. Une augmentation de l'excitabilité corticospinale du muscle premier interosseux palmaire a par exemple été observée après un exercice de pédalage de faible intensité (< 60% FCmax théorique) (McDonnell, et al., 2013), alors que des intensités supérieures (60% à 75% de la FCmax théorique) ont compromis cette augmentation (McDonnell, et al., 2013; Singh, Duncan, et al., 2014). Des exercices globaux ont également été montrés comme pouvant moduler les réponses à des protocoles NIBS. Un exercice de pédalage peut, par exemple, permettre de potentialiser les effets d'un protocole de stimulation destiné à augmenter l'excitabilité corticospinale (Mang, Cameron S., et al., 2016, 2014; Singh, Neva, et al., 2014). Au contraire, McDonnell et collaborateurs (2013) ont montré une inversion des effets d'un protocole de cTBS suite à un exercice de pédalage à intensité modérée (75% de la FCmax théorique). La réalisation de l'exercice de pédalage préalablement au protocole de cTBS a, en effet, augmenté l'excitabilité corticospinale d'un muscle de la main, contrairement à la réduction de l'excitabilité corticospinale attendue avec ce protocole (McDonnell, et al., 2013).

L'exercice agirait sur la neuroplasticité en réduisant les inhibitions corticales (Mang, Cameron S., et al., 2016; Singh, Duncan, et al., 2014; Singh, Neva, et al., 2014; Smith, et al., 2014), et en augmentant la facilitation corticale (Singh, Duncan, et al., 2014). Cependant, les résultats de l'équipe de McDonnell (2013) ont mis en lumière une spécificité des modulations neuroplastiques liée à l'intensité de l'exercice. En effet, tandis qu'un exercice de pédalage à

faible intensité a permis d'augmenter l'amplitude des MEP sans modification des effets de la cTBS, une intensité modérée n'a pas changé l'amplitude des MEP, mais a inversé les effets du protocole de cTBS. D'autres résultats viennent pourtant nuancer la prédominance de cet effet. Singh et ses collègues (2014) ont montré qu'un exercice de pédalage à intensité modérée (65-70% de la FCmax théorique) réalisé avant un protocole de PAS en potentialisait ses effets. L'équipe de Mang (2014) a observé le même résultat en utilisant dans leur étude un exercice de pédalage à plus haute intensité (90% de la puissance maximale). Ces résultats font apparaître deux autres paramètres de l'exercice pouvant potentiellement moduler les réponses neuroplastiques ; la durée et la forme de l'exercice (continu vs intermittent). Les études basées sur des intensités faibles à modérées (< 75% de la FCmax théorique) ont utilisé des exercices continus de durée comprise entre 15 min et 30 min (McDonnell, et al., 2013; Singh, Neva, et al., 2014). En revanche, l'exercice conduit à haute intensité (90% de la puissance maximale), a été réalisé sur une durée similaire (i.e. 20 min), mais surtout, sous forme intermittente, composée de 3 min à haute intensité suivies de 2 min de récupération (Mang, Cameron S., et al., 2014).

Ces études montrent ainsi qu'un exercice physique représente une stratégie non-médicamenteuse efficace pour induire des changements neuroplastiques à un niveau global de l'organisme. Les modulations neuroplastiques ne sont ainsi pas spécifiques aux muscles, ce qui laisse penser qu'une stratégie de neuroréhabilitation peut porter sur un muscle sans nécessairement devoir l'impliquer directement dans un exercice. Les études montrent cependant que les effets neuroplastiques sont dépendants des caractéristiques de l'exercice (durée, intensité, forme). La création d'un milieu neuronal favorable à la neuroplasticité relèverait ainsi en partie d'un équilibre entre la production de facteurs circulants favorables à la neuroplasticité tels que le BDNF (Rojas Vega, et al., 2006), et la limitation de la production en parallèle d'hormones délétères à la neuroplasticité comme le cortisol (Ratamess, et al., 2005; Sale, Martin V, et al., 2008).

II.2.1.1 Effets neuroplastiques à long terme

Tout comme l'exercice aérobie qui permet d'obtenir des effets neuroplastiques aigus, une pratique régulière d'activité physique d'au moins 30 min par jour peut potentialiser les effets neuroplastiques d'un protocole NIBS (Cirillo, et al., 2009). Ainsi, en parallèle de la réduction de la prévalence de pathologies telles que les AVC, l'hypertension ou le diabète de type 2 (Haskell, et al., 2007), la pratique régulière d'activité physique peut également

contribuer à des effets bénéfiques pour la neuroplasticité. L'enrichissement du milieu neuronal lié à la production de facteurs circulants et de facteurs neurotrophiques (Adkins, et al., 2006; van Praag, et al., 2014), revêt notamment un enjeu majeur dans le maintien de la neuroplasticité. Cet enrichissement favorise en effet des modifications structurelles plutôt que des changements de la connectivité synaptique (Adkins, et al., 2006; Wieloch, et al., 2006). Cela se traduit par exemple par un volume cortical plus important, et une plus grande proportion de matière grise chez les personnes qui pratiquent une activité physique régulière (Rovio, et al., 2010). La densité vasculaire cérébrale est également plus importante pour des sujets âgés (60-80 ans) comparativement à leurs homologues non actifs, avec un profil morphologique d'irrigation similaire à des sujets plus jeunes (Bullitt, et al., 2009). Ainsi, la pratique régulière d'une activité physique est un facteur important dans la persistance d'un milieu neuronal favorable à la survie neuronale, et constitue une boucle bénéfique pour les fonctions cérébrales. L'effet catalyseur de l'exercice aérobie à la neuroplasticité apparaît donc particulièrement attractif au regard de son utilisation potentielle comme alternative à des stratégies médicamenteuses dans la réduction des troubles cognitifs avec l'avancée en âge, et le recouvrement des fonctions motrices ou cognitives post-traumatiques.

II.2.2. Préserver les fonctions cognitives et lutter contre les démences

L'intérêt de la promotion de l'activité physique sur la fonction cérébrale s'étend au-delà des effets neuroplastiques. Il concerne plus largement un enjeu majeur pour atténuer la dégradation du système nerveux central, et limiter le déclin cognitif lié à l'âge (Liu-Ambrose, et al., 2014; Richards, et al., 2003). Le déclin cognitif normal est un des marqueurs du vieillissement, expliqué en partie au niveau structurel par la réduction de la taille de l'hippocampe (Raz, et al., 2005), et dont la sévérité de la démence est en lien avec le degré d'atrophie (Jack, et al., 2010). Ainsi, préserver le volume de l'hippocampe gauche et droit au cours de l'avancement en âge permet de réduire le déclin cognitif (Erickson, et al., 2009). La démence peut également être la conséquence d'une pathologie entraînant une dysfonction de la fonction cérébrale liée à la dérégulation de la production de neurotrophines ou de neurotransmetteurs, comme par exemple les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson. Certaines stratégies peuvent prévenir l'apparition de ces démences normales ou pathologiques, parmi lesquelles la pratique régulière d'activité physique.

L'activité physique est à présent considérée comme un moyen efficace pour réduire les risques de démences pathologiques telles que la maladie d'Alzheimer (Andel, et al., 2008) ou

de Parkinson (Petzinger, et al., 2013), et pour prolonger la survie de personnes atteintes de ces affections (Scarmeas, et al., 2012). Les résultats de méta-analyses sont particulièrement édifiants à ce sujet. Les pratiquants réguliers d'activité physique montrent en moyenne une réduction du risque de déclin cognitif lié à l'âge pouvant atteindre 38% (Sofi, et al., 2011), et même 45% pour les risques de développer la maladie d'Alzheimer (Hamer, et al., 2008). Cela est d'autant plus intéressant qu'un engagement même tardif (autour de 40 ans) dans la pratique d'une activité physique régulière permet de réduire la diminution de la mémoire dans les années suivantes (Richards, et al., 2003).

Une période d'entraînement à la marche chez des sujets âgés (55 à 85 ans) sains peut permettre de renforcer la connectivité des réseaux du cortex frontal (processus mnésiques et une partie des processus moteurs), temporal (processus du langage), et de l'hippocampe avec le gyrus cingulaire (Burdette, et al., 2010; Voss, et al., 2010). Pour une population du même âge ne présentant pas de signe de démence pathologique, une amélioration de la fonction mnésique (rétention et temps de réponse) a été reportée après un programme d'entraînement d'un an en aérobie (Erickson, et al., 2011). Plus globalement, la pratique d'activité physique régulière aurait des effets positifs sur les fonctions exécutives ou encore l'attention et le traitement de l'information (Voss, et al., 2013). On peut noter également que le type d'activité physique est à prendre en compte dans ces effets ; l'exercice aérobie permettrait des gains supérieurs sur les fonctions exécutives, l'encodage ou la capacité de traitement des informations comparativement à un entraînement de type renforcement musculaire (Hötting, et al., 2013; Petzinger, et al., 2013).

Nous avons pu exposer dans cette partie l'implication fondamentale de l'activité physique dans l'induction et la modulation de la neuroplasticité à court terme. Nous avons également montré que la pratique d'une activité physique régulière pouvait, à plus long terme, favoriser la neuroplasticité et préserver certaines fonctions exécutives et mnésiques. Les données à l'heure actuelle suggèrent que les modulations neuroplastiques aigues à l'exercice pourraient être liées aux changements métaboliques induits par l'exercice. Il reste cependant à préciser les modalités d'exercice favorisant l'induction d'une neuroplasticité, tout en limitant l'apparition d'effets délétères pouvant altérer son induction. Parmi les paramètres de l'exercice, un certain nombre de travaux ont évalué l'effet de la durée ou de l'intensité de l'exercice sur la neuroplasticité, mais très peu ont investigué l'effet du mode de contraction musculaire. Néanmoins, ce paramètre pourrait représenter un autre facteur déterminant dans les effets neuroplastiques de l'exercice étant donné ses spécificités sur les fonctions cardiovasculaires et neuromusculaires. Nous allons maintenant définir, puis présenter, les spécificités mécaniques et nerveuses du mode de contraction musculaire.

II.3. Mode de contraction musculaire

Unité de production de force dans la réalisation du mouvement par le corps humain, le muscle strié squelettique peut agir dans une action d'initiation du mouvement dès lors que ce dernier fait face à la gravité, ou dans une action de freinage du mouvement lorsque celui-ci suit la direction de la gravité. Selon que l'exercice implique des contractions mono-articulaires ou un mouvement global, la quantification de la charge de travail imposée au muscle au cours d'un exercice se définit par rapport au nombre de répétitions ou la durée de l'exercice, à l'intensité de l'exercice exprimée par rapport à la réponse intrinsèque de l'organisme (fréquence cardiaque ou consommation d'oxygène) ou extrinsèque (vitesse, niveau de force développé), et par rapport à sa forme (continue vs intermittente). Au regard de la sollicitation rencontrée par un muscle au cours d'un exercice, le mode de contraction musculaire est également un paramètre à prendre en compte pour définir plus en détail les caractéristiques de l'exercice. Le complexe muscle-tendon peut, en effet, être sollicité de façon isométrique ou anisométrique, c'est-à-dire respectivement sans ou avec variation de sa longueur. Le type de sollicitation peut dépendre de l'action motrice réalisée, ou la charge externe appliquée au complexe myo-tendineux. Après une définition de ces différents modes, nous présenterons leurs spécificités vis-à-vis de la fatigue neuromusculaire ainsi que leurs spécificités nerveuses.

II.3.1. Définition et spécificités des modes de contraction musculaire

Lors d'une action isométrique, la longueur du complexe muscle-tendon ne varie pas, le moment musculaire produit au niveau de l'articulation est équivalent au moment externe appliqué à l'articulation. Dans le cas d'une action anisométrique, la longueur du complexe muscle-tendon varie au cours de la contraction, et ce, suivant deux modalités possibles. Dans un premier cas, le moment musculaire produit à l'articulation est supérieur au moment externe appliqué à cette articulation, le complexe muscle-tendon se raccourcit et fonctionne suivant le mode de contraction concentrique. Si au contraire, le moment externe appliqué à l'articulation est plus important que le moment musculaire, le complexe muscle-tendon s'allonge lors de la contraction musculaire, et agit suivant le mode de contraction excentrique. Un troisième mode de contraction anisométrique est le cycle étirement-raccourcissement, aussi appelé mode pliométrique. Ce troisième mode implique dans un premier temps un allongement du muscle réalisé dans une phase excentrique de mise en tension, immédiatement suivi d'une phase concentrique au cours de laquelle le complexe va se contracter et se raccourcir. Ces différents

types de contractions musculaires peuvent induire des réponses neuromusculaires spécifiques quant à la capacité de production de force ou le contrôle nerveux de ces contractions.

II.3.2. Exercices mono-articulaires

Les actions musculaires isométriques et anisométriques peuvent se caractériser à partir du moment produit à une articulation sur un continuum de vitesses positives, négatives ou nulle. La courbe ainsi construite permet l'établissement de la relation force-vitesse exprimée par rapport à la vitesse de rotation de l'articulation, ou par la vitesse de raccourcissement du muscle (figure 11). Cette relation caractérisée depuis les années 1990 pour le membre supérieur (Hortobágyi, et al., 1990), et le membre inférieur (Westing, et al., 1988), met en évidence une moindre production de force pour des vitesses positives (mode concentrique), comparativement à une vitesse nulle (mode isométrique), ou aux vitesses négatives (mode excentrique). Ces premières observations ont ensuite été confirmées à de nombreuses reprises pour les muscles fléchisseurs du coude (Fang, et al., 2004; Löscher, et al., 2002), les fléchisseurs plantaires (Duclay, et al., 2011; Grosprêtre, et al., 2014), ou encore les muscles extenseurs du genou (Babault, et al., 2001; Beltman, et al., 2004).

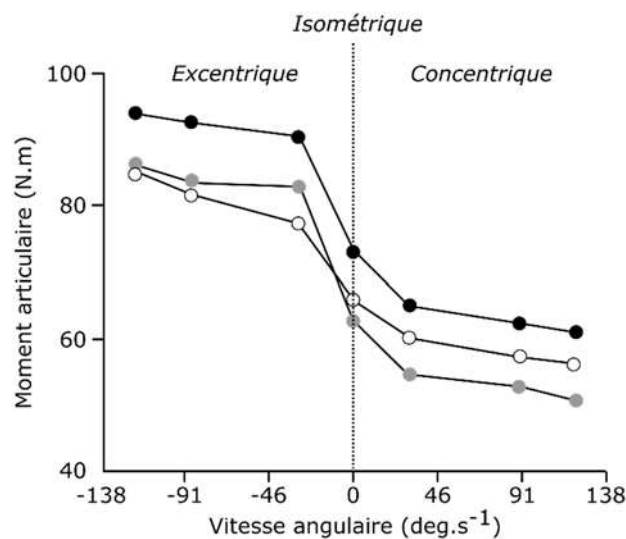


Figure 11: Relations moment-vitesse angulaire des muscles fléchisseurs du coude obtenus au pic de moment (en noir), et à angle constant de 90° (en gris), ou 135° (en blanc). (Adapté de Hortobágyi et al., 1990).

Toutefois, le moment maximal produit au cours d'une contraction excentrique pourrait, dans certains cas, ne pas différer de celui produit au cours d'une contraction isométrique des fléchisseurs plantaires (Duclay, et al., 2011; Grosprêtre, et al., 2014), ou des extenseurs du genou (Babault, et al., 2001). Une origine mécanique peut expliquer en partie le

déficit de force observé lors de contractions concentriques comparativement aux contractions isométriques ou excentriques. Un muscle est intrinsèquement capable de produire plus de force lorsqu'il est activé dans un état d'étirement (Gasser, et al., 1924) (figure 12). Cette plus grande production de force lors de contractions excentriques serait le résultat de l'activation d'une seconde tête de myosine pour la formation du pont avec l'actine (Linari, et al., 2000), ou la mise en jeu de structures passives dans la production de force (Garner, et al., 2008), et notamment l'implication de la titine, l'une des protéines contractiles du sarcomère (Herzog, 2014). Les spécificités contractiles des contractions excentriques permettent ainsi un meilleur rendement énergétique, reposant en partie sur le fait que l'énergie nécessaire à la contraction excentrique aurait principalement pour rôle de maintenir le niveau d'activité des cellules (Menard, et al., 1991).

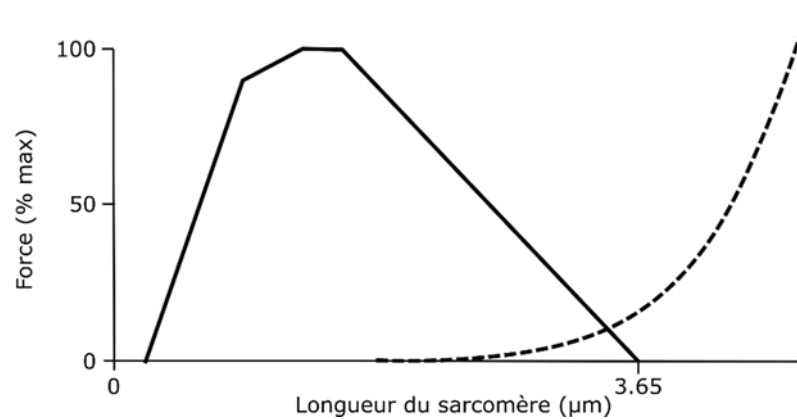


Figure 12: Relations force-longueur pour un sarcomère isolé d'un muscle de grenouille enregistrées dans une condition active (trait plein), et une condition passive (en pointillé). (Adapté de Herzog 2018).

Parfois similaires (Babault, et al., 2001), les niveaux d'activation maximale rencontrés lors de contractions excentriques peuvent être inférieurs à des contractions concentriques (Amiridis, et al., 1996; Beltman, et al., 2004; Seger, et al., 2000). La contraction excentrique se caractérise donc également par des stratégies d'activation nerveuse spécifiques, et notamment une réduction de l'activité électromyographique des muscles (Aagaard, et al., 2000; Enoka, 1996). Les caractéristiques nerveuses, et les gains pour la fonction neuromusculaire pouvant être induits par des contractions excentriques mono-articulaires, suggèrent que ce mode de contraction pourrait être une alternative intéressante aux exercices concentriques ou isométriques conventionnels dans une optique de stratégies de réhabilitation (Lepley, et al., 2017). Il est ainsi raisonnable de penser que les spécificités des modes de contraction musculaire peuvent avoir un intérêt tout particulier dans le cas d'un exercice global comme la locomotion.

II.3.3. Exercices locomoteurs

Nos activités quotidiennes telles que s'asseoir et se relever de sa chaise, porter/ poser des charges, impliquent différents modes de contractions musculaires. Tandis que les actions visant à initier un mouvement contraire à la direction de la gravité impliquent surtout une action concentrique des muscles agonistes, les actions ayant pour objectif de freiner un mouvement impliqueront une part importante d'excentrique. Lors d'exercices locomoteurs, les muscles extenseurs du genou sont sollicités prioritairement en mode concentrique dans le cadre du pédalage conventionnel, mais peuvent être impliqués prioritairement en mode excentrique dans le cas d'un pédalage contre résistance comme l'ont développé Abbott, Bigland, et Ritchie, (1952) (figure 13). Au regard de la marche ou de la course à pied, les groupes musculaires locomoteurs ne fonctionnent plus simplement en concentrique ou en excentrique, mais fonctionnent principalement sous le régime du cycle étirement-raccourcissement (Nicol, et al., 2006). Ce régime met en action une phase d'étirement musculaire au moment du chargement de l'appui au sol (pose du pied et amortissement), suivie par une phase de raccourcissement musculaire lors de la propulsion. La modulation de la pente pourra toutefois augmenter préférentiellement la part excentrique ou concentrique du cycle étirement raccourcissement pour des exercices effectués respectivement en descente ou en montée (Abe, et al., 2011; Eston, et al., 1995).

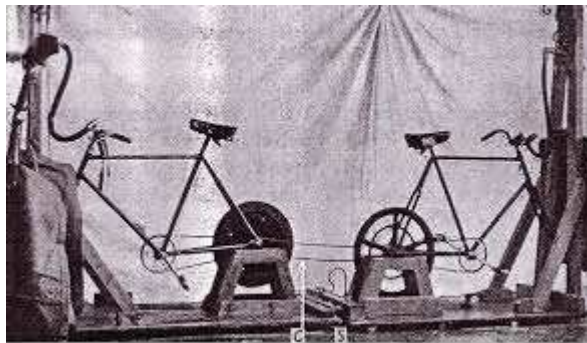


Figure 13 : Montage du vélo excentrique développé par Abbott et ses collègues.

L'équipe de Abbott (1952) a montré une consommation d'oxygène réduite au cours d'un exercice de pédalage excentrique réalisé à un même travail que le pédalage conventionnel. Plus tard, des résultats similaires ont été observés lors d'exercices de course à pied sur tapis roulant effectués en descente, comparativement à un exercice effectué à une même vitesse en montée (Davies, et al., 1974). Minetti, Ardigò, et Saibene, (1994) auront ainsi défini qu'à partir de -15% ou de +15% de pente, le coût métabolique de la marche

devenait équivalent à un travail mécanique effectué respectivement exclusivement en excentrique ou concentrique. De nombreux travaux ont ensuite confirmé une consommation d'oxygène réduite lors d'exercices globaux impliquant majoritairement le mode de contraction excentrique des muscles extenseurs du genou pour un travail équivalent effectué lors d'un exercice de pédalage conventionnel (Dufour, et al., 2004; Lechaue, et al., 2014; Perrey, et al., 2001), à vitesse équivalente en course à pied (Minetti, et al., 2002; Vernillo, et al., 2017), ou à une charge de travail équivalente pour des exercices de renforcement musculaire (Hollander, et al., 2003). Les exercices de renforcement musculaire excentriques (Hollander, et al., 2003), ou de marche en descente à une faible pente (-5%) (Navalta, et al., 2004), sont également perçus comme moins difficiles que des exercices présentant les mêmes caractéristiques effectués en mode concentrique, ou en montée dans le cas de la course à pied. A la vue des améliorations similaires des capacités fonctionnelles (test de marche) obtenues après un entraînement de marche en descente comparativement à un entraînement conduit à plat (Gault, et al., 2014), ces données confirment le potentiel intérêt des exercices de type excentrique pour la mise en place de nouveaux protocoles de réhabilitation, et notamment pour des personnes présentant des limitations cardiovasculaires (Dean, 1988).

Au-delà de l'intensité et de sa durée, un exercice se caractérise donc également par le mode de contraction musculaire des muscles impliqués dans l'exercice. Le mode de contraction utilisé permet de moduler les réponses des fonctions cardiovasculaires et neuromusculaires au cours de l'exercice, pouvant être intéressantes dans une optique de mise en place de stratégies thérapeutiques auprès de publics fragiles. Cependant, tout exercice prolongé induit une fatigue neuromusculaire qui peut être un élément rédhibitoire lorsqu'il s'agit de populations fragiles. Il apparaît donc important d'étudier l'étiologie de la fatigue neuromusculaire spécifique à ces modes de contraction afin d'optimiser les caractéristiques de l'exercice et permettre, si besoin, d'augmenter la sollicitation de différentes fonctions de l'organisme tout en limitant l'apparition de la fatigue. Nous allons présenter ci-dessous une synthèse de connaissances qui permettraient de définir a priori les caractéristiques optimales des exercices.

II.4. Mode de contraction et fatigue neuromusculaire

Nous avons proposé précédemment que des exercices impliquant prioritairement le mode de contraction excentrique pouvaient être intéressants pour permettre la pratique d'une activité physique chez des personnes ayant des limitations cardiovasculaires. Tout exercice physique prolongé peut cependant entraîner une fatigue neuromusculaire définie comme « *une diminution transitoire des capacités de production de force ou de puissance indépendamment de la capacité à poursuivre la tâche* » (Bigland-Ritchie, et al., 1984). Si la réduction de la force maximale volontaire peut objectiver le niveau de fatigue, les mécanismes qui concourent à la réduction finale de la performance sont divers, pouvant être liés à la génération de la commande motrice ou à l'effecteur lui-même. Ainsi, les altérations consécutives à la fatigue neuromusculaire seront classées comme centrales ou périphériques, c'est-à-dire impliquant des mécanismes situés respectivement en amont ou en aval de la jonction neuromusculaire (figure 14).

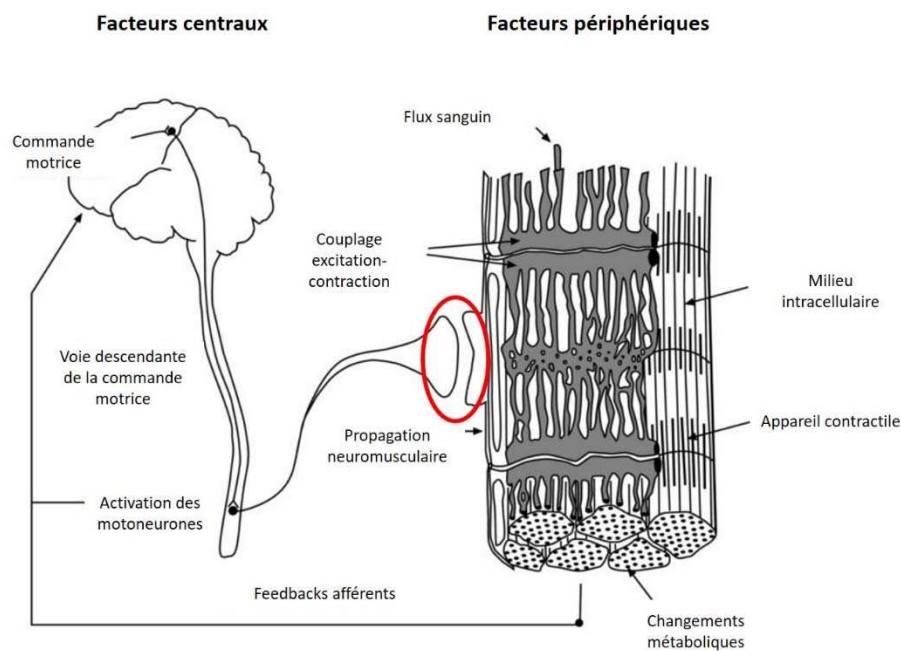


Figure 14 : Représentation schématique des mécanismes centraux et périphériques de la fatigue neuromusculaire, définis par leur situation en amont (facteurs centraux) ou en aval (facteurs périphériques) de la jonction neuro-musculaire (entourée en rouge). (Adapté de Enoka, 2002).

II.4.1. Composante centrale de la fatigue neuromusculaire

La composante dite « centrale » de la fatigue implique les mécanismes à l'origine de la génération de la commande volontaire, et peut être définie comme « *une diminution progressive de la capacité à activer volontairement un muscle* » (Gandevia, et al., 1996) (figure 14). Dans un état non fatigué, l'augmentation de la force volontaire produite par un muscle se traduit par le recrutement progressif d'unités motrices additionnelles (Henneman, et al., 1965). Si ce principe est vérifié pour des contractions concentriques et isométriques (Desmedt, et al., 1979), la question reste plus discutée pour la contraction excentrique ; des auteurs proposant que ce principe est inchangé (Pasquet, et al., 2006), tandis que d'autres suggèrent une modification possible de l'ordre de recrutement (Linnamo, 2002).

La contraction excentrique se caractérise cependant par une meilleure synchronisation de la décharge des unités motrices comparativement à une contraction concentrique (Semmler, et al., 2002). Cette optimisation de la décharge des unités motrices pourrait expliquer pourquoi la réduction de l'amplitude de l'EMG de surface normalement observée lors de contractions maximales fatiguantes isométriques (Bigland-Ritchie, et al., 1983), ou concentriques (Komi, et al., 1977), n'est pas observée dans le cas de l'excentrique (Komi, et al., 1977). Les stratégies nerveuses spécifiques à la contraction excentrique résulteraient de mécanismes visant à réguler la tension produite par le muscle et ainsi à le préserver de potentiels dommages musculaires (Amiridis, et al., 1996; Seger, et al., 2000). Ces différentes stratégies laissent ainsi entrevoir la possibilité que le mode de contraction ait un effet particulier sur la fatigue neuromusculaire induite. En effet, les mécanismes impliqués dans la fatigue centrale peuvent agir en limitant la commande nerveuse délivrée par le cortex moteur, modifiant les propriétés des neurones corticospinaux, ou réduisant l'efficacité de la commande volontaire par une réduction de l'excitabilité des motoneurones (Taylor, et al., 2006).

La fatigue centrale peut être objectivée à partir de la technique de la secousse surimposée. Cette technique consiste à appliquer une stimulation surimposée à une contraction maximale volontaire isométrique, afin de recruter les unités motrices non recrutées par la commande volontaire (Merton, 1954). En comparant la réponse de la stimulation surimposée, à une même stimulation appliquée au repos, il est possible d'avoir un index de la fraction d'unités motrices volontairement activées, et ainsi de calculer le niveau d'activation volontaire (Allen, G. M., et al., 1995). Ces stimulations peuvent être induites par

stimulation magnétique transcranienne appliquée sur le crâne, ou par stimulation magnétique ou nerveuse percutanées appliquée à un niveau périphérique sur le nerf innervant le groupe investigué (Millet, et al., 2012). Cette première méthode donne un aperçu de la fatigue centrale d'un groupe musculaire global, mais ne permet pas de différencier les différents muscles synergiques. Pour cela, une approche complémentaire consiste à analyser le rapport entre la valeur efficace (RMS : *Root Mean Square*) du signal EMG enregistré au cours d'une CMV et l'une des caractéristiques (amplitude, aire ou RMS) du potentiel d'action musculaire résultant maximal (onde M maximale) induit par une stimulation périphérique (Lepers, et al., 2002). Cette méthode permet d'avoir un index de l'activité électromyographique de chaque chef d'un groupe musculaire et ainsi de différencier les niveaux d'activation entre les muscles.

II.4.2. Composante périphérique de la fatigue neuromusculaire

La diminution de la performance d'un groupe musculaire peut aussi provenir d'altérations périphériques réduisant l'efficacité du couplage excitation-contraction. Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués ; une réduction de la transmission neuromusculaire, une altération des processus chimiques limitant la libération ou le recaptage des ions calciums dans le réticulum sarcoplasmique, ou une atteinte des éléments contractiles (Jones, David A., 1996; Place, et al., 2009) (figure 14). L'analyse de réponses électromyographiques ou mécaniques à des stimulations nerveuses percutanées simples ou doubles permet de discriminer ces mécanismes. Par exemple, la durée de l'onde M serait un reflet de la vitesse de conduction nerveuse (Linnamo, et al., 2002), alors que la taille, l'amplitude ou l'aire, seraient un reflet de l'excitabilité du sarcolemme (Piitulainen, et al., 2008). Cependant, l'interprétation de ces derniers indicateurs au regard de changements de l'excitabilité du sarcolemme a récemment été rediscutée par Rodriguez-Falces et Place (2018).

L'analyse des réponses mécaniques associées aux secousses induites par des stimulations simples ou doubles permet de différencier les mécanismes impliqués dans l'altération du couplage excitation-contraction. L'amplitude des secousses simples est un indicateur de l'ensemble du processus du couplage excitation contraction. Les secousses induites par des doublets à basse fréquence ou à haute fréquence seraient, quant à elles, plus à même d'indiquer la présence d'altérations respectivement liées à une libération des ions calcium, particulièrement mis en cause dans le cas de la fatigue neuromusculaire et la perte de force associée (Allen, D. G., et al., 2007), ou à une altération du fonctionnement des ponts

actine-myosine. La vitesse de montée en force et la vitesse de relaxation des secousses induites sont, quant à elles, des indicateurs des capacités contractiles du muscle (Morris, et al., 2012). Plus particulièrement, ces indices seraient plus à même de retranscrire des changements de la cinétique de formation ou de détachement des ponts actine-myosine, en lien avec la libération et le captage des ions Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique (Hill, et al., 2001), ou la phosphorylation de la chaîne légère de myosine (Vandenboom, et al., 1995). Le calcul du ratio entre la secousse évoquée par un doublet ou un tétanos à basse fréquence, sur une secousse induite à haute fréquence, précise également les mécanismes impliqués dans la fatigue neuromusculaire observée. La diminution de ce ratio, qualifiée de fatigue basse fréquence (Jones, David A., 1996), est un indice de l'altération de la libération du Ca^{2+} dans le réticulum sarcoplasmique (Hill, et al., 2001), ou de sa moindre sensibilité à se lier avec la troponine, en parallèle d'altérations possibles de composantes contractiles en séries (Jones, David A., et al., 1989). Ce type de fatigue est notamment largement reportée après des exercices sollicitant de manière prédominante le mode de contraction excentrique (Iguchi, et al., 2010; Jones, David A., et al., 1989), ou le cycle étirement raccourcissement (Strojnik, et al., 1998) rencontré lors de la course à pied (Girard, et al., 2012; Millet, et al., 2002).

Plusieurs variables peuvent donc être utilisées pour étudier les mécanismes impliqués dans la fatigue neuromusculaire. Il est maintenant bien établi que la fatigue neuromusculaire induite par un exercice est dépendant de ses caractéristiques comme la durée ou l'intensité (Thomas, et al., 2016). Le mode de contraction musculaire impliqué dans un exercice semble également être un déterminant important dans les altérations neuromusculaires rencontrées avec la fatigue. Nous allons à présent faire un état des lieux sur les connaissances actuelles au regard de l'effet du mode de contraction musculaire sur l'étiologie de la fatigue neuromusculaire en différenciant les exercices mono-articulaires des exercices globaux.

II.4.3. Altérations rencontrées dans le cas d'exercices mono-articulaires

La table 2 présentée en annexe 2 récapitule les protocoles et résultats des études mentionnées dans cette partie.

II.4.3.1 Conditions d'exercices isométriques

Dans des conditions isométriques sous-maximales, le maintien d'une force constante lors d'une contraction prolongée s'accompagne d'une augmentation de l'activité électromyographique des muscles extenseurs du genou (Gruet, et al., 2014; Häkkinen, et al.,

1983; Neyroud, et al., 2012; Place, et al., 2007; Rozand, et al., 2014). Cette adaptation serait une stratégie mise en place pour compenser la réduction des capacités contractiles du muscle avec l'apparition de la fatigue (Häkkinen, et al., 1983; Taylor, et al., 2008). Dans ces conditions d'exercice, la perte de force induite par l'exercice peut s'accompagner d'une réduction du niveau d'activation volontaire des muscles extenseurs du genou (Gruet, et al., 2014; Neyroud, et al., 2012; Place, et al., 2007; Rozand, et al., 2014), ou d'une diminution du ratio RMS/M (Place, et al., 2007), même si parfois aucun changement n'est observé (Froyd, et al., 2016). La fatigue induite par un exercice peut ainsi dans certains cas provoquer une réduction de la capacité du système nerveux central à recruter de façon optimale le muscle, traduisant une fatigue centrale. Cette composante ne semble toutefois pas être le facteur prédominant de la magnitude de la fatigue neuromusculaire observée (Neyroud, et al., 2012; Place, et al., 2007). Cette hypothèse est supportée par l'absence de changement du niveau d'activation volontaire rencontrée pour les muscles extenseurs du genou (Froyd, et al., 2016) ou le triceps sural (Doix, et al., 2014).

Une altération de l'excitabilité du sarcolemme, objectivée par une modification de l'onde M (taille ou durée), ne semble pas être un déterminant majeur de la fatigue périphérique lors d'exercices isométriques (Neyroud, et al., 2012; Place, et al., 2007; Rozand, et al., 2014). Cependant, la récupération rapide (< 10 s) des caractéristiques initiales de l'onde M après un exercice isométrique fatiguant (Gruet, et al., 2014), peut être un facteur confondant des résultats observés, compte-tenu du délai dans lequel les tests neuromusculaires sont intervenus après l'exercice. Une réduction de l'amplitude de la secousse musculaire, reflet d'une altération du couplage excitation-contraction, a parfois (Gruet, et al., 2014; Neyroud, et al., 2012; Rozand, et al., 2014), mais pas toujours (Place, et al., 2007), été observée à la fin d'un exercice isométrique. Deux facteurs sont à prendre en compte au regard de la disparité des résultats entre les études. Le premier est le fait que la réduction de l'amplitude ait été observée avec les pertes de force les plus importantes (-23 à -50%) (Gruet, et al., 2014; Neyroud, et al., 2012; Rozand, et al., 2014), quand une perte inférieure (-17%) n'a pas altéré la secousse (Place, et al., 2007). Ces résultats sont à mettre en lien avec l'étude de Rozand et collaborateurs (2014) montrant que le travail musculaire total réalisé lors d'un exercice isométrique, et non l'intensité des contractions, était le facteur déterminant de la magnitude et de l'étiologie de la fatigue neuromusculaire.

Une altération de facteurs centraux de la fatigue apparaît de façon relativement consistante dans les études, cette altération pouvant être en partie impliquée dans la réduction

des capacités de production de force après un exercice. Les altérations périphériques sont quant à elles plus hétérogènes entre les études, et pourraient potentiellement être déterminées par la quantité de travail musculaire réalisé au cours d'un exercice isométrique.

II.4.3.2 Conditions d'exercice isocinétiques

Au regard des résultats obtenus dans des conditions isométriques, la quantification du travail musculaire total lors d'un exercice apparaît nécessaire pour évaluer de façon pertinente la fatigue neuromusculaire induite par des exercices isocinétiques réalisés dans différents modes de contraction. Les études ayant investigué cette question ont ainsi généralement utilisé une valeur cible de réduction du moment maximal volontaire comme facteur de comparaison entre des exercices impliquant différents modes de contraction (Dundon, et al., 2008; Iguchi, et al., 2010; Souron, et al., 2018). Löscher et Nordlund (2002) ont, quant à eux, utilisé un même nombre de répétitions entre deux exercices. De plus, seuls Iguchi et Shields (2010) ont utilisé des contractions à intensité sous-maximale (75% de la CMV) pour étudier l'effet du mode de contraction, tous les autres auteurs ayant opté pour des contractions maximales. De ce fait, seuls Dundon et ses collègues (2008) sont parvenus dans leur étude à atteindre un travail musculaire total équivalent entre deux conditions d'exercice.

Pour les muscles fléchisseurs du coude, malgré un travail musculaire total plus conséquent que des exercices concentriques, des réductions similaires du moment volontaire isométrique (Dundon, et al., 2008), ou isocinétique (Löscher, et al., 2002) ont été observées pour des exercices excentriques. Des études sur les extenseurs du genou ont également montré les mêmes résultats ; un travail mécanique plus conséquent a été nécessaire lors d'un protocole excentrique pour induire une réduction de la contraction maximale volontaire isométrique similaire à un protocole concentrique (Iguchi, et al., 2010; Souron, et al., 2018). Bien que ces études n'aient pas toutes investigué la fatigue centrale, les protocoles d'exercices excentriques ont induit une plus grande fatigue centrale que les exercices concentriques (Löscher, et al., 2002; Souron, et al., 2018). Cette observation peut résulter en partie du contrôle moteur spécifique requis par le système nerveux nécessaire aux contractions excentriques comparativement aux contractions concentriques. Les contractions excentriques se caractérisent, en effet, par une activation d'aires cérébrales plus importantes et de plus grande magnitude que des contractions concentriques (Fang, et al., 2004). La commande volontaire de la contraction excentrique serait générée de sorte à éviter les contractions musculaires réflexes liées à l'allongement musculaire afin de préserver l'intégrité du muscle

(Fang, et al., 2004). Elle ajusterait également la force produite, permettant de contrôler la vitesse de l'allongement musculaire en limitant la tension appliquée au complexe muscle-tendon (Olsson, et al., 2012). De plus, l'aire motrice supplémentaire, élément important à l'origine de la réduction de la commande au cortex moteur primaire (van Duinen, et al., 2007), serait très sollicitée lors de contraction excentrique en raison de retours sensoriels et proprioceptifs afférents plus importants (Perrey, 2018). Cette hypothèse a ainsi été proposée par Löscher et Nordlund (2002) pour expliquer le plus grand déficit d'activation mesuré par TMS sur les muscles fléchisseurs du coude.

Concernant la durée de récupération plus importante nécessaire après des exercices excentriques (Dundon, et al., 2008; Souron, et al., 2018), il a été proposé que les pertes de force associées à ce type d'exercice seraient principalement imputables à une réduction du couplage excitation-contraction (Michaut, et al., 2002), et à des dommages des éléments structuraux du cytosquelette (Jones, David A., et al., 1989; Power, et al., 2010; Proske, et al., 2001; Semmler, et al., 2013). Pourtant, l'excitabilité du sarcolemme, quantifiée par les changements des paramètres de l'onde M, qui peut être réduite après des contractions excentriques dans certaines études (Michaut, et al., 2002; Piitulainen, et al., 2008), n'a pas été altérée de façon spécifique au mode de contraction musculaire dans d'autres études (Löscher, et al., 2002; Souron, et al., 2018). De même, la présence de fatigue basse fréquence n'est pas exacerbée de façon spécifique entre des contractions concentriques, et excentriques sous-maximales (Iguchi, et al., 2010), ou maximales (Dundon, et al., 2008; Souron, et al., 2018). Cependant, si nous considérons l'impact majeur que semble avoir la quantité de travail musculaire sur les effets de la fatigue neuromusculaire d'exercices isométriques, peu d'études ont appliqué ce principe pour différents types de contractions isocinétiques, limitant l'interprétation des résultats. Il n'y a en effet à ce jour, aucune étude ayant eu comme intention première d'induire un travail musculaire total similaire entre des contractions concentriques ou excentriques. Pourtant, la contraction excentrique se caractérise par des sollicitations nerveuses spécifiques pouvant augmenter la tension appliquée sur les fibres musculaires, et sur les structures en parallèle et en série (Garner, et al., 2008).

Ainsi, les protocoles qui ont visé une réduction similaire des capacités maximales de production de force entre différents protocoles ont probablement pu exacerber la fatigue neuromusculaire induite par le plus grand travail musculaire total réalisé lors des exercices excentriques. La comparaison d'exercices impliquant différents modes de contraction

musculaire, et réalisés à un même travail musculaire total apparaît dès lors comme un point manquant dans la littérature pour mieux décrire les effets du mode de contraction.

II.4.4. Altérations neuromusculaires consécutives aux exercices de marche / course à pied

Un résumé des principaux résultats des études mentionnées dans cette partie est disponible dans la table 3 présentée en annexe.

L'une des limites à l'étude de la fatigue neuromusculaire induite par des exercices mono-articulaires est l'éloignement des actions motrices quotidienne de contractions isolées purement concentriques ou excentriques, et encore plus isométrique. Par exemple, si des actions locomotrices telles que la montée ou la descente d'escaliers peuvent impliquer préférentiellement les muscles extenseurs du genou dans un mode de contraction respectivement concentrique ou excentrique, le pattern d'activation rencontré lors de ces actions reste différent de celui d'un exercice mono-articulaire isolé. Les demandes métaboliques différentes entre un exercice mono-articulaire et un exercice global rajoutent également un facteur confondant dans l'étude de la fatigue. Il n'est par conséquent pas possible de pouvoir appliquer directement les conclusions d'un exercice isolé sur un exercice global. Différentes études ont ainsi été conduites pour caractériser la fatigue neuromusculaire induite par différents exercices prolongés de marche ou course à pied (voir table 3 en annexe). Comme nous l'avons décrit précédemment (partie II.3.3), le mode de contraction des muscles extenseurs du genou impliqué lors d'exercices de marche ou de course à pied diffère en fonction de la pente. A la vue de ce résultat, il apparaît prudent de comparer la fatigue neuromusculaire entre des études ayant utilisé des pentes similaires pour évaluer de façon appropriée l'effet du mode de contraction musculaire.

II.4.4.1 Conditions d'exercices à plats

Une première catégorie d'études a investigué la fatigue neuromusculaire consécutive à des exercices de course à pied prolongés à plat, effectués sur tapis roulant ou en situation écologique. Certains paramètres biomécaniques (force de réaction au sol, temps de contact) étant similaires entre un exercice sur un tapis roulant et une situation écologique (Firminger, et al., 2018; Kluitenberg, et al., 2012), nous utiliserons ces deux conditions pour décrire la fatigue neuromusculaire induite par des exercices de course à pied prolongée. Si une étude a investigué la fatigue induite par une course à pied de 8500 km entre Paris et Pékin (Millet, et

al., 2009), nous nous contenterons de protocoles plus courts de course à pied de 1.5 heures à 24 heures pour caractériser la fatigue neuromusculaire dans ce manuscrit.

Que ce soit pour des exercices réalisés sur route (Boccia, et al., 2018; Petersen, et al., 2007), ou sur tapis roulant (Martin, Vincent, et al., 2010; Place, et al., 2004; Ross, et al., 2010), les études montrent de façon consistante une réduction du moment maximal isométrique des muscles extenseurs du genou après les exercices. Si une faible réduction du moment maximal (-11%) n'a pas entraîné de réduction du niveau d'activation volontaire (Boccia, et al., 2018), ce dernier s'est trouvé réduit après les protocoles qui ont induit des pertes plus importantes (de -15% à -40%) (Martin, Vincent, et al., 2010; Place, et al., 2004; Ross, et al., 2010). A un niveau périphérique, la diminution des capacités de production de moment maximal isométrique s'est parfois accompagnée d'une réduction de l'amplitude de l'onde M (Place, et al., 2004), bien que certaines études n'aient relevé aucun changement de ce paramètre (Martin, Vincent, et al., 2010; Ross, et al., 2010). De même, l'amplitude des secousses induites par stimulation nerveuse percutanée n'a pas été modifiée dans certaines études (Petersen, et al., 2007; Ross, et al., 2010), et a même pu être potentialisées dans l'étude de (Place, et al., 2004). Malgré ces résultats hétérogènes entre les différentes études, l'ensemble des résultats montre l'absence de fatigue basse fréquence après des exercices à plat (Martin, Vincent, et al., 2010; Petersen, et al., 2007; Place, et al., 2004).

Mis en commun, les résultats de ces études suggèrent que la perte de force engendrée par un exercice de course à pied prolongée à plat serait en partie liée à une réduction de la capacité à recruter maximale les muscles, comme objectivé par la réduction du niveau d'activation volontaire. Une diversité plus importante des réponses à néanmoins été observée pour les altérations du couplage excitation-contraction au niveau périphérique. En l'absence de fatigue basse fréquence, une atteinte structurelle importante des composantes contractiles peut être écartée. Toutefois, il peut être proposé que certains effets de la fatigue induite par ces exercices aient été masqués par un mécanisme de potentiation post-activation, qui peut être rencontré après un exercice de course à pied (Boullosa, et al., 2011; Sale, Digby G., 2002). La potentialisation de la secousse rapportée par Place ses collègues (2004), fait notamment apparaître cette explication comme plausible. Cet effet serait la conséquence d'une augmentation du Ca^{2+} dans la fibre musculaire (Babault, et al., 2008), ce qui, associé à la modification de la propagation du potentiel d'action au niveau du sarcolemme (Millet, et al., 2003; Place, et al., 2004; Ross, et al., 2010), suggère que l'altération du couplage excitation-contraction suite à ce type d'exercice serait liée à des phénomènes chimiques.

II.4.4.2 Conditions d'exercice en trail

Une autre catégorie d'exercices de course à pied prolongée, les trails, a également été largement utilisé pour investiguer la fatigue neuromusculaire. Si la durée de ces courses (pouvant aller jusqu'à 330 km pour la plus longue) suffirait déjà à les différencier nettement des études de laboratoire, les cumuls de dénivelés positifs et négatifs (de 800 m D+ pour le plus faible, à 24000 m D+ pour le plus important) les démarquent encore plus. Ces courses d'ultra-endurance se caractérisent par des pertes de moments musculaires importants des muscles extenseurs du genou, se situant généralement autour des 20% (Millet, et al., 2002, 2003; Saugy, et al., 2013) et pouvant atteindre 35% (Temesi, Rupp, et al., 2014). Là encore, cette diminution de la performance est associée à une altération de la composante centrale, objectivée par une réduction du niveau d'activation volontaire. Dans le cas des courses de trail, la réduction du niveau d'activation volontaire ne semblerait pas être proportionnelle à la perte de force, mais semblerait plutôt dépendre de la durée de l'épreuve. En effet, une réduction de niveau d'activation de 8% a été reportée pour une épreuve d'environ 3h10 d'effort (Millet, et al., 2003), tandis que les réductions associées aux plus longues épreuves (entre 8h et 122h) ont été bien plus conséquentes (20% à 25 %) (Millet, et al., 2002; Saugy, et al., 2013; Temesi, Rupp, et al., 2014).

Il semblerait en revanche que l'intensité de l'épreuve, ou que les cumuls de dénivelés positifs et négatifs, soient des facteurs importants des altérations périphériques. L'intensité de l'épreuve pourrait notamment moduler les changements d'excitabilité du sarcolemme, la plus courte épreuve (environ 3h) ayant induite une réduction de l'amplitude de l'onde M (Millet, et al., 2003), tandis que cette dernière est restée inchangée après de plus longues durées d'épreuve (> 8h) (Millet, et al., 2002; Saugy, et al., 2013; Temesi, Rupp, et al., 2014). Une réduction de l'amplitude des secousses évoquées a été observée avec les forts dénivelés (> 10000 m D+) (Saugy, et al., 2013; Temesi, Rupp, et al., 2014), tandis que l'amplitude de la secousse a été augmentée après une épreuve avec un moindre dénivelé (2500m D+) (Millet, et al., 2002). Ainsi, au même titre que la course à pied à plat, il se pourrait que des effets concurrents entre la fatigue musculaire induite, et les conséquences métaboliques de l'exercice pouvant potentialiser les réponses périphériques, masquent certains effets de la fatigue pour les épreuves de trail les plus courtes. En revanche, les altérations périphériques plus conséquentes reportées pour des trails présentant un fort dénivelé peuvent questionner sur l'impact spécifique possible de la pente sur la fatigue neuromusculaire en course à pied.

II.4.4.3 Conditions d'exercices en pente

Dans le cas d'un exercice de marche/ course à pied, l'étude de l'effet de la pente sur la fatigue neuromusculaire des extenseurs du genou revient ainsi indirectement à étudier l'effet du mode de contraction musculaire. Quelques études ont investigué en particulier cette question, et ont montré que l'exercice de marche ou de course à pied en descente induit une perte de force plus importante qu'un exercice de course à pied en montée (Malm, et al., 2004; Pokora, et al., 2014; Sargeant, et al., 1987). Malm et ses collaborateurs (2004) ont également montré une augmentation de la magnitude de la perte de force en descente avec l'augmentation de l'inclinaison de la pente et de la vitesse de l'exercice. Comparativement à des exercices en montée, les exercices en descente se caractérisent également par une réponse inflammatoire exacerbée dans les heures suivant l'exercice, et pouvant aller jusqu'à 48 heures (Malm, et al., 2004; Pokora, et al., 2014; Sargeant, et al., 1987). Bien que ces quelques études mettent en avant une plus grande fatigue neuromusculaire induite par un exercice de course à pied en descente, aucune d'entre elle n'a comparé les réponses neuromusculaires à ces deux types d'exercices.

Certains auteurs ont étudié plus précisément les réponses neuromusculaires suite à un exercice de course à pied en montée. Un exercice de marche en montée (pente + 10%) d'une heure, réalisé à une intensité modérée n'a pas induit de perte de moment maximal des muscles extenseurs du genou, et a même potentialisé la secousse musculaire à une stimulation périphérique nerveuse simple (Pageaux, et al., 2017). Compte tenu que dans cette étude la réponse à un doublet à 100Hz soit restée stable après l'exercice de course à pied, il peut être suggéré que l'augmentation de la secousse musculaire provienne d'une modification chimique liée à la libération de Ca^{2+} lors de la contraction (Boullosa, et al., 2011). Toutefois, une perte de moment des extenseurs du genou a été induite par un exercice de course à pied intermittent réalisé en montée (pente +18%), à une intensité supra-maximale (120% de la VMA) (Lattier, et al., 2004). Les résultats de cette dernière étude montrent que la réduction du moment était exclusivement le fait d'altération au niveau périphérique, sans fatigue centrale. Plus précisément, cette réduction aurait été liée à des changements métaboliques en rapport avec la libération de Ca^{2+} (Lattier, et al., 2004). Bien que les études des équipes de Lattier (2004) et de Pageaux (2017) ont utilisé une pente, une intensité, ou une durée d'exercice très différents, leurs résultats proposent que les altérations neuromusculaires consécutives à un exercice en montée seraient majoritairement le fait d'altération de la cinétique de libération du Ca^{2+} au cours de la contraction musculaire.

La fatigue neuromusculaire induite par un exercice de course à pied en descente a fait l'objet de plus d'études, en utilisant des durées relativement courtes (< 35 min). Au regard de cette première information, il est à noter que pour une perte de force équivalente à celle observée après un exercice de trail, les réductions des niveaux d'activation volontaire sont bien plus faibles après les exercices de descente (~ -8%) (Giandolini, et al., 2016; Martin, Vincent, et al., 2005, 2004). Cette première interprétation suggère ainsi que la magnitude de la fatigue centrale pourrait être largement influencée par la durée d'une épreuve. En revanche, les exercices de descente se caractérisent très généralement par une altération du couplage excitation contraction (Martin, Vincent, et al., 2005), et l'apparition récurrente de fatigue basse fréquence (Giandolini, et al., 2016; Martin, Vincent, et al., 2005, 2004). L'intensité de l'exercice de descente apparaît également comme un facteur important au regard des altérations pouvant impacter l'ultrastructure des cellules. En effet, pour une durée d'exercice similaire (30 à 34 min), et une pente moyenne similaire (-17% à -20%), l'amplitude de l'onde M a été réduite dans un exercice effectué à une moyenne de 13.6 km.h⁻¹ (Giandolini, et al., 2016), lorsqu'un exercice réalisé à une plus faible vitesse moyenne (10 km.h⁻¹) n'a pas induit de changement de ce paramètre (Martin, Vincent, et al., 2004). Une troisième étude de (Martin, Vincent, et al., 2005), a également montré une réduction de l'amplitude de l'onde M après un exercice de descente réalisé à une pente moins faible (-12%) et une vitesse inférieure (7 km.h⁻¹) aux deux études précédentes. La différence majeure entre cette dernière étude, et les deux précédentes, réside dans le fait que l'exercice a été effectué sur une seule jambe. Ainsi, ces trois études suggèrent que l'intensité du stress mécanique imposé aux fibres musculaires lors d'un exercice de descente est un facteur déterminant des altérations contractiles périphériques observées avec un exercice de descente (Malm, et al., 2004).

Les résultats des différentes études proposent ainsi l'influence de facteurs spécifiques sur la fatigue neuromusculaire induite par un exercice de course à pied prolongé. La fatigue centrale serait plutôt liée à la durée de l'exercice, tandis que la fatigue périphérique dépendrait plutôt de changements métaboliques et du stress mécanique induit sur les fibres musculaires. En conséquence, l'augmentation de la contrainte mécanique lors d'exercices en descente pourrait accentuer l'inflammation (Pokora, et al., 2014) et par conséquent la température musculaire (Sargeant, et al., 1987), ce qui aurait pour finalité de moduler également certains indices périphériques comme l'onde M (Rodriguez-Falces, et al., 2018). Le mode de contraction musculaire peut donc être un élément déterminant dans la magnitude et l'étiologie de la fatigue neuromusculaire. Cependant, aucune étude n'a jusqu'à aujourd'hui mis en place de protocoles spécifiques pour évaluer de manière précise cette question. Dans ce contexte, l'effet du mode de contraction des muscles extenseurs du genou au cours d'un exercice locomoteur sur la fatigue neuromusculaire reste indéterminé. La mise en place d'exercices sur tapis roulant de même durée, de même intensité, mais utilisant des pentes différentes (montée versus descente), pourrait permettre une investigation précise de l'effet du mode de contraction sur la magnitude et l'étiologie de la fatigue neuromusculaire induite par un exercice de marche / course à pied.

II.5. Effet du mode de contraction musculaire sur l'excitabilité corticospinale

Nous avons présenté précédemment la façon dont l'exercice physique pouvait induire et moduler la neuroplasticité dans un muscle non-impliqué de l'exercice. Des auteurs ont mis en évidence des effets neuroplastiques à travers les changements des réponses induites par TMS dans des muscles de la main après des exercices de pédalage par exemple. A partir de la littérature actuelle, il semblerait que la neuroplasticité observée dans un muscle non-impliqué de l'exercice soit le résultat de changements hémodynamiques et/ ou nerveux induits par l'exercice. En parallèle de ces travaux, d'autres auteurs ont évalué les changements neuroplastiques dans les muscles directement impliqués dans l'exercice, qui eux, pourraient être en relation avec les changements nerveux. En effet, de précédents travaux ont montré que l'excitabilité corticospinale, et les inhibitions corticales, pouvaient être modulées par le retour sensoriel afférent induit par une stimulation nerveuse percutanée au niveau périphérique (Chipchase, et al., 2011; Schabrun, et al., 2012). Ces auteurs ont ainsi suggéré que ces modifications pourraient être le résultat de l'intégration d'afférences périphériques convoyant par S1 avant d'être relayées vers M1. Ces hypothèses ont été émises à partir d'études utilisant un retour sensoriel induit de façon artificielle par stimulation nerveuse percutanée (Chipchase, et al., 2011; Schabrun, et al., 2012). Placé dans le contexte des sollicitations corticales spécifiques rencontrées lors de contractions excentriques (Fang, et al., 2001, 2004), ou d'un exercice de descente (Mazerie, et al., 2012), il apparaît que le mode de contraction musculaire module les changements neuroplastiques induits par des exercices. Nous allons détailler à présent l'état des connaissances actuelles concernant l'effet du mode de contraction musculaire sur l'excitabilité corticospinale et les modulations des mécanismes inhibiteurs corticaux.

II.5.1. Exercices mono-articulaires

II.5.1.1 Modulations sans fatigue musculaire

En parallèle du niveau de force développé lors d'une contraction (ex : Devanne, et al., 1997), le mode de contraction musculaire peut moduler l'excitabilité corticospinale au cours d'une contraction volontaire (voir table 4 en annexe pour le détail des études). Dans des conditions sous-maximales, l'amplitude des MEP est ainsi souvent réduite au cours d'une contraction excentrique comparativement à une contraction concentrique (Duclay, et al.,

2014; Sekiguchi, et al., 2001, 2007), ou isométrique (Abbruzzese, et al., 1994). Cependant, une étude de Gruber et ses collègues (2009) a rapporté des aires de MEP similaires entre des contractions concentriques et excentriques dans les muscles fléchisseurs du coude. Des modulations différentes ont également été observées dans des conditions maximales. La taille des MEP en excentrique étaient par exemple parfois réduite (Duclay, et al., 2011; Gruber, et al., 2009), ou similaires (Löscher, et al., 2002) à des contractions concentriques. Pour la dernière étude mentionnée (Löscher, et al., 2002), la discussion que nous faisons de ce papier dans cette partie ne prend uniquement en compte que les données concernant les premières contractions réalisées dans le protocole, afin de s'affranchir d'un effet de la fatigue neuromusculaire, discuté ultérieurement. Il est à noter toutefois que la taille des MEP apparaît être le plus souvent similaire entre les modes de contraction concentrique et isométrique (Doguet, et al., 2017; Duclay, et al., 2011).

L'un des paramètres majeurs à prendre en compte avec la contraction excentrique est sa stratégie d'activation nerveuse spécifique. Plus particulièrement, l'activité EMG réduite lors de contractions excentriques réalisées à un même niveau de force sous-maximal que des contractions concentriques est à prendre en compte (Duchateau, et al., 2016). En effet, nous avons présenté en partie II.1.3.1.1 que la taille d'un MEP était influencée par le niveau d'EMG lors d'une contraction musculaire. Ainsi, si la taille des MEP a été réduite en excentrique pour des niveaux d'EMG similaires (Duclay, et al., 2014; Sekiguchi, et al., 2001), ou lorsque la taille des MEP est normalisée par le niveau d'EMG (Abbruzzese, et al., 1994), leur taille similaire rapportée par d'autres auteurs est peut être un biais dû au protocole (Gruber, et al., 2009; Löscher, et al., 2002). L'étude de Gruber et ses collaborateurs (2009) reporte ainsi de façon intéressante que comparativement à des contractions isométriques, les amplitudes de MEP dans les fléchisseurs du coude étaient réduites en excentrique dans des conditions maximales (niveau d'EMG similaire), mais n'étaient pas différentes dans une condition sous-maximale (niveau d'EMG supérieur en excentrique). En revanche, l'absence des données relatives à l'EMG au moment de la stimulation dans le protocole de Löscher et Nordlund (2002) ne permet pas de spéculer sur cet effet pour expliquer la taille des MEP similaire entre des contractions concentriques et excentriques.

Une autre hypothèse liée à la longueur musculaire peut être proposée pour expliquer cette différence de résultats. Doguet et ses collègues (2017) ont, par exemple, montré que des modulations spécifiques de la taille du MEP lors de contractions maximales excentriques des extenseurs du genou pouvaient être présentes à une longueur musculaire, et absentes à une

autre longueur musculaire. L'absence d'une modulation spécifique du MEP lors de la contraction excentrique dans l'étude de Löscher et Nordlund (2002), contrairement à l'étude de Gruber et ses collègues (2009), pourrait ainsi être le résultat de l'utilisation d'angles différents pour réaliser les mesures (respectivement 130° et 110° de flexion du coude, 0° = flexion complète). Ces résultats ont conduit Doguet et son équipe (2017) à conclure que les modulations spécifiques à la longueur musculaire proviendrait d'une régulation de l'excitabilité spinale ou supraspinale par les récepteurs dynamiques des fuseaux neuromusculaires. Une régulation de l'excitabilité corticospinale par des mécanismes inhibiteurs agissant sur la voie corticospinale a également été proposée dans de précédents travaux (Duclay, et al., 2011; Gruber, et al., 2009; Sekiguchi, et al., 2003). En parallèle de l'amplitude des MEP, l'étude de la période de silence corticale (CSP) peut dans ce cadre permettre d'évaluer plus spécifiquement la modulation des inhibitions corticospinales.

Comparativement à des contractions concentriques ou isométriques, des contractions excentriques peuvent se caractériser par une modification de la durée de la CSP. Lors d'une contraction excentrique, la CSP du muscle soléaire a été raccourcie comparativement à une contraction concentrique dans des conditions sous-maximales (50% CMV) (Duclay, et al., 2011), et maximales (Duclay, et al., 2011, 2014). Au contraire, elle semble inchangée entre des contractions maximales concentriques ou excentriques des fléchisseurs du coude (Löscher, et al., 2002). De façon intéressante, il semblerait que pour des muscles de la main nécessitant une dextérité plus fine, la CSP soit au contraire allongée lors d'une contraction excentrique (Sale, et al., 2016; Sekiguchi, et al., 2007). Tout comme les modulations de la taille du MEP, le comportement de la CSP lors d'un étirement peut être dépendante de la longueur musculaire. Doguet et ses collègues (2017) ont observé lors de contractions excentriques une durée de la CSP plus courte (longueur musculaire moyenne), ou au contraire plus longue (grande longueur musculaire), que celle rencontrée lors de contraction concentriques ou isométriques. La principale source des inhibitions corticospinales rencontrées lors de contractions excentriques proviendrait de mécanismes spinaux (Gruber, et al., 2009) situés au niveau postsynaptique (Duclay, et al., 2011; Sekiguchi, et al., 2003), qui réduisent l'excitabilité spinale (Duclay, et al., 2014; Pinniger, et al., 2001). Ainsi, les feedback des afférences sensorielles des fuseaux neuromusculaires augmentant avec l'étirement de ces fuseaux (Semmler, et al., 2002), la réduction de la période de silence corticospinale observée lors de contraction excentrique serait révélatrice d'une augmentation de l'excitabilité corticale pour des contractions sous-maximales (Gruber, et al., 2009), et maximales (Duclay, et al.,

2011). Au regard de cette dernière observation, une dichotomie entre l'augmentation de l'excitabilité corticale, et la réduction de la taille du MEP lors d'une contraction excentrique peut apparaître.

Une analyse plus précise de la façon dont l'excitabilité corticale se trouve modulée par le mode de contraction peut être réalisée à partir de protocole de TMS à double stimulation. Ces protocoles permettent d'étudier les inhibitions (SICI et LICI) et les facilitations corticales (ICF), et ainsi d'investiguer la balance facilitation/ inhibition. Comparativement au repos, l'inhibition corticale SICI est réduite dans les muscles activés lors d'une action volontaire afin d'en améliorer son contrôle (Opie, et al., 2016; Zoghi, et al., 2003). La modulation de la balance facilitation/ inhibition corticale observée dans le muscle actif peut également être observée pour un muscle controlatéral au repos. Une réduction de l'inhibition, en parallèle d'une augmentation de la facilitation a, par exemple, été rapportée pour le muscle fléchisseur radial du carpe au repos quand son homologue controlatéral était activé (Howatson, et al., 2011). Il est d'autant plus intéressant d'observer qu'au même titre que l'excitabilité corticospinale, cette balance inhibition/ facilitation est sensible au mode de contraction dans l'hémisphère controlatéral (Opie, et al., 2016), comme dans l'hémisphère ipsilatéral (Howatson, et al., 2011). Plus spécifiquement, la levée d'inhibition observée au cours d'une contraction volontaire excentrique est plus importante que celle observée lors d'une contraction concentrique (Howatson, et al., 2011; Opie, et al., 2016). De même, une facilitation corticale de plus grande magnitude a été observée dans le cortex ipsilatéral d'un muscle au repos lorsque son homologue controlatéral réalisait une contraction excentrique comparativement à une contraction concentrique (Howatson, et al., 2011).

II.5.1.2 Modulation en présence de fatigue musculaire

Comme présenté en partie II.4, la répétition d'une tâche motrice peut entraîner une fatigue neuromusculaire dont les effets peuvent être liés indirectement au mode de contraction musculaire. Brasil-Neto et ses collègues (1993) ont ainsi été parmi les premiers à montrer une réduction de l'excitabilité corticospinale dans le muscle fléchisseur radial du carpe suite à la répétition de contractions musculaires concentriques fatigantes. Il convient donc d'analyser également les modulations corticospinales dans des conditions fatigantes pour mieux comprendre les interactions possibles avec le mode de contraction.

Contrairement à l'étude de l'équipe de Brasil-Neto (1993), la plupart des études ne permettent pas d'observer de changements significatifs concernant la taille des MEP enregistrés à la fin d'exercices concentriques (Goodall, et al., 2017; Gruet, et al., 2014; Kennedy, et al., 2016; Löscher, et al., 2002; McNeil, et al., 2009; Vucic, et al., 2011), ou excentriques (Löscher, et al., 2002) (voir table 5 en annexe pour le détail des études). Plus rarement, la taille du MEP a été réduite après un exercice fatigant concentrique (Goodall, et al., 2018) ou isométrique (Kotan, et al., 2015), ou augmentée après des contractions excentriques (Pitman, et al., 2012). Certains auteurs ont également étudié la cinétique des modulations corticospinales au cours d'un exercice fatigant (voir figure 15). Ils ont observé une augmentation progressive de l'excitabilité corticospinale lors d'une contraction isométrique prolongée (2 min), mais avec un retour à l'état initial du niveau d'excitabilité dans les 30 secondes après l'arrêt de l'exercice (Kennedy, et al., 2016; McNeil, et al., 2009). D'autres auteurs n'ont cependant pas observé de modulation de l'excitabilité corticospinale au cours de contractions maximales dans des conditions isométriques (Gruet, et al., 2014), ou dynamiques (concentrique ou excentrique) (Löscher, et al., 2002). Cette dernière étude a notamment été la seule à notre connaissance à investiguer l'effet du mode de contraction sur la cinétique de changement de l'excitabilité corticospinale. L'absence de modulations corticospinales après un exercice pourrait aussi être liée au délai avec lequel sont réalisées les mesures.

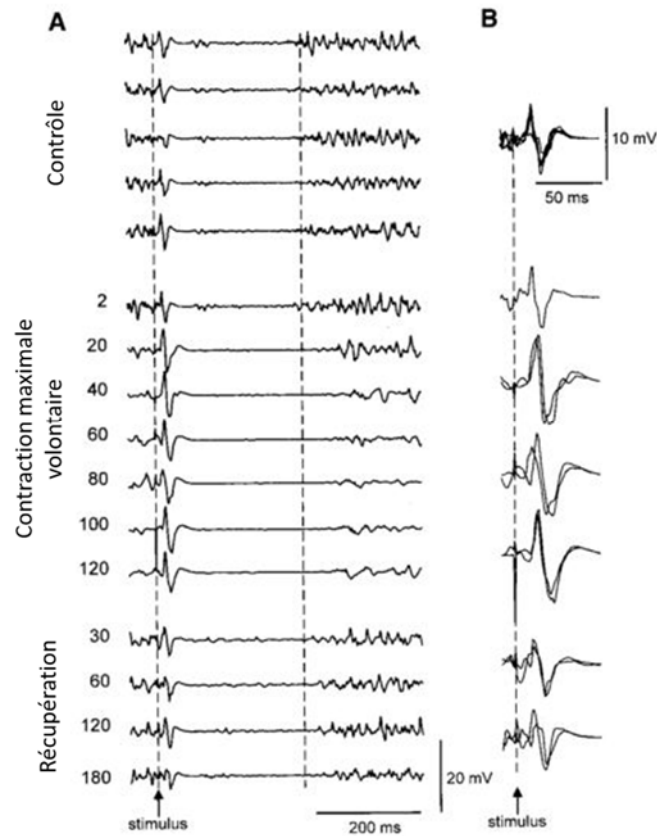


Figure 15 : Changement de la période de silence corticale (en A), et de l'amplitude des potentiels moteurs évoqués (B) enregistrés par stimulation magnétique transcrânienne lors d'une contraction maximale volontaire isométrique fatigante du biceps brachial. (Tiré de Gandevia, 2001).

Parallèlement à cela, quelques études rapportent également un allongement de la durée de la CSP à la suite de contractions concentriques (Goodall, et al., 2018; Gruet, et al., 2014; Kennedy, et al., 2016; Williams, et al., 2014), sans changement observé suite à des contractions excentriques (Goodall, et al., 2017; Löscher, et al., 2002). De plus, tandis qu'une augmentation de l'inhibition corticale à longue latence (LICI) a été rapportée après des contractions concentriques (McNeil, et al., 2009), une réduction de l'inhibition corticale à courte latence (SICI) est apparue à la suite de contractions concentriques (Goodall, et al., 2018; Vucic, et al., 2011; Williams, Petra S., et al., 2014) ou excentriques induisant des dommages musculaires (Pitman, et al., 2012). En présence de fatigue neuromusculaire, l'inhibition corticale GABAergique, mesurée par les changements de SICI et LICI, présente ainsi une modulation spécifique à ses sous-récepteurs. Plus précisément, tandis que l'inhibition des GABA_B augmente (reflétée par l'allongement de la durée de la CSP et l'augmentation de la LICI), celle des GABA_A se trouve réduite (réduction de la SICI). Cette double modulation au sein du système GABAergique est le résultat d'une interaction entre ces

différents récepteurs, et notamment du pouvoir inhibiteur des GABA_B sur les GABA_A qui vont alors réduire leur inhibition (Chen, 2004). La réduction de la SICI apporte en revanche un élément supplémentaire dans la compréhension des ajustements neuroplastiques à l'exercice au regard du contrôle moteur en présence de fatigue. En effet, les protocoles de stimulation utilisés pour effectuer ces mesures ont utilisé des contractions sous-maximales (de 5% de CMV à 20% de CMV) lors de l'application de la TMS. De précédentes études ont montré que l'inhibition GABAergique était sélectivement réduite dans des muscles impliqués dans une action volontaire, ce qui pouvait transcrire une stratégie motrice facilitant la réalisation et la fluidité du mouvement (Zoghi, et al., 2003). Ainsi, il peut être proposé que la double modulation de l'inhibition GABAergique soit le reflet d'une levée d'inhibition accompagnée de la mise en place de mécanismes facilitateurs (Ortu, et al., 2008).

Ces études montrent que les modulations corticospinales qui peuvent apparaître au cours d'un exercice mono-articulaire sont transitoires, et requièrent une évaluation dans les plus brefs délais à l'arrêt de l'exercice pour être observées. En revanche, des modulations spécifiques des mécanismes inhibiteurs corticaux pouvant refléter l'adaptation d'une stratégie motrice particulière ont été reportées dans des conditions de fatigue. Toutefois, même si une seule étude a questionné spécifiquement cet effet, le mode de contraction musculaire lors de contractions maximales ne semblerait pas moduler les réponses corticospinales à un exercice mono-articulaire (Löscher, et al., 2002).

II.5.2. Exercice global

Quelques études ont également évalué les changements neuroplastiques induits par des exercices globaux de pédalage ou de course à pied (voir table 6 en annexe). Ainsi, au même titre que des exercices mono-articulaires, des exercices de pédalages peuvent moduler l'excitabilité corticospinale. Quelques études ont analysé les changements qui s'opèrent au cours d'un exercice fatiguant. Dans quelques-uns de leurs travaux, Sidhu et ses collègues ont montré que si l'amplitude des MEP restait stable au cours d'exercices d'intensités modérées à fortes (80% et 110% de la puissance maximale) conduits jusqu'à épuisement (Sidhu, et al., 2012), l'inhibition corticale augmentait progressivement au cours de l'exercice (Sidhu, Lauber, et al., 2013). En revanche, la magnitude de l'inhibition corticale revenait rapidement à ses valeurs initiales à l'arrêt de l'exercice (Sidhu, Lauber, et al., 2013).

De manière similaire, certains auteurs ne montrent pas de modification de la taille des MEP après les exercices locomoteurs, analysés lors de contractions sous maximales (Goodall, et al., 2012; O’Leary, et al., 2015; Sidhu, et al., 2009) ou maximales (Girard, et al., 2013; Sidhu, et al., 2009). D’autres auteurs ont au contraire observé une augmentation de la taille des MEP au niveau des muscles extenseurs de genou, analysée après l’exercice lors de contractions sous maximales (Fernandez-del-Olmo, et al., 2013; Jubeau, et al., 2014; Temesi, Rupp, et al., 2014), ou maximales (Temesi, Rupp, et al., 2014). En complément de la taille du MEP, certains auteurs ont analysé la durée de la CSP. Parmi toutes les études présentées, seuls O’Leary et ses collègues (2015) sont parvenus à observer une réduction de la période de silence après un exercice de pédalage à haute intensité (92% du $\dot{V}O_{2MAX}$). La disparité des résultats peut en premier lieu provenir des différentes activités utilisées (i.e. pédalage ou course à pied) ou de la forme des exercices (i.e. continu vs intermittent). Pourtant récemment proposée comme un facteur prépondérant dans les changements corticospinaux après un exercice locomoteur (Temesi, Rupp, et al., 2014), la durée de l’exercice ne semble toutefois pas être un élément déterminant à la vue de l’augmentation de la taille des MEP pour des exercices très courts (30 s (Fernandez-del-Olmo, et al., 2013)), comme pour des exercices prolongés (20 heures (Temesi, Rupp, et al., 2014)). L’intensité de l’exercice ne semble pas non plus être déterminante dans les changements d’excitabilité corticospinale, l’étude de O’Leary et ses collègues (2015) ne rapportant pas de changement de l’amplitude du MEP pour deux exercices effectués à une intensité modérée (52% du $\dot{V}O_{2max}$) ou sévère (92% du $\dot{V}O_{2max}$).

Un paramètre indirectement lié au protocole, le niveau de fatigue induit par l’exercice, semblerait toutefois être plus à même d’expliquer ce contraste entre les différentes études. En effet, les études qui observent une augmentation de l’excitabilité corticospinale après leur protocole d’exercice sont également les études qui rapportent les niveaux de fatigue les plus importants. Cette observation devient alors pertinente dans l’analyse des facteurs influençant les changements d’excitabilité corticospinale. En effet, toutes ces études ont délivré la TMS au cours de contractions volontaires sous-maximales (de 20% à 75% de la CMV), ou maximales des extenseurs du genou. Suite à la réduction des capacités de production de force, ou à la présence de feedbacks inhibiteurs associés à la fatigue (Amann, 2011), une commande nerveuse plus importante serait nécessaire pour produire la force requise lors de la stimulation (Amann, 2011; Fernandez-del-Olmo, et al., 2013). De ce fait, une augmentation de l’activité EMG pourrait être à l’origine de l’augmentation de la taille des MEP. Il est également

possible que divers changements systémiques liés à l'exercice (température corporelle, taux de neurotransmetteurs ou de glucose) (Temesi, Rupp, et al., 2014), ou la production de facteurs circulants provenant des tissus périphériques enrichissant le milieu neuronal (van Praag, et al., 2014) puissent permettre une plus grande efficacité dans la génération et la conduction du MEP. L'influence des afférences inhibitrices provenant des muscles sollicités sur une possible inhibition corticale est également possible dans le cas de haut niveau de fatigue. En effet, de précédents travaux sur les muscles du membre supérieur et de la main ont montré qu'un retour afférent induit par une stimulation nerveuse percutanée pouvait augmenter l'excitabilité corticospinale lorsqu'elle mimait une contraction musculaire (Chipchase, et al., 2011; Sasaki, et al., 2017; Schabrun, et al., 2012). Ainsi, l'intégration des afférences dans S1 qui transiteraient ensuite vers M1, pourrait augmenter l'excitabilité corticospinale (Schabrun, et al., 2012), et rendre le cortex moteur plus sensible à ces afférences après l'exercice (Davranche, et al., 2015).

Pour investiguer plus précisément cette dernière hypothèse, l'utilisation du paradigme de l'inhibition corticale à courte latence (SICI) peut permettre de déterminer si une modulation de la balance inhibition/ facilitation corticale est la cause des changements de l'excitabilité corticospinale. Peu de travaux ont, à ce jour, utilisé cette technique pour des exercices locomoteurs. Cependant, au même titre que les exercices mono-articulaires, Sidhu, Cresswell, et Carroll (2013) ont montré une réduction de la SICI dans les muscles extenseurs du genou de la jambe active. En revanche, après l'exercice, tandis qu'une condition de pédalage à haute intensité (92% du $\dot{V}O_{2max}$) a induit une augmentation de la SICI, une condition à plus faible intensité (52% du $\dot{V}O_{2max}$) n'a pas induit de changement de la SICI à l'arrêt de l'exercice, mais a permis d'augmenter la facilitation corticale (O'Leary, et al., 2015). Il peut ainsi être proposé qu'un exercice de pédalage à faible intensité, n'augmenterait pas l'inhibition corticale, ou du moins, limiterait la magnitude de ces changements permettant un retour rapide à ses valeurs initiales à l'arrêt de l'exercice (Sidhu, Lauber, et al., 2013), et favoriserait l'apparition d'une facilitation corticale (O'Leary, et al., 2015).

La littérature actuelle suggère que si le mode de contraction musculaire peut moduler l'excitabilité corticospinale d'un muscle en action, il n'apparaît en revanche pas directement impliqué dans les changements neuroplastiques consécutifs à des exercices mono-articulaires ou globaux. C'est au contraire la magnitude de la fatigue neuromusculaire, un paramètre secondaire aux protocoles utilisés, qui semble être un facteur prépondérant dans les changements observés. Bien que les protocoles des études antérieures présentent certains biais méthodologiques, l'hypothèse d'un effet de la magnitude de la fatigue et non du mode de contraction musculaire est supporté par quelques études utilisant des exercices mono-articulaires. En revanche, cette hypothèse n'a, à ce jour, pas été investiguée précisément au regard d'exercices globaux comme la marche ou la course à pied sur tapis roulant. Ainsi, la mise en place de conditions spécifiques liées à la pente utilisée au cours d'un exercice de marche ou de course sur tapis roulant, pourrait permettre d'isoler les différents modes de contraction des muscles extenseurs du genou. Il deviendrait donc possible d'investiguer l'effet du mode de contraction sur les modulations neuroplastiques lors d'un exercice global.

III. PROBLEMATIQUE

Un exercice global (pédalage, marche ou course à pied) peut induire des changements neuroplastiques dans les muscles impliqués (ex : extenseurs du genou) ou non (ex : main) dans l'exercice. La littérature actuelle propose que les réponses hémodynamiques et/ ou nerveuses lors d'un exercice pourraient être à l'origine des effets neuroplastiques observés. La pratique d'un exercice locomoteur comme la marche ou la course sur tapis roulant peut cependant présenter certaines limites pour des personnes déconditionnées au regard de la fatigue induite, ou du stress cardiovasculaire pouvant limiter l'effort. A cet égard, le mode de contraction musculaire impliqué lors d'un exercice locomoteur permet de façon intéressante de moduler les réponses cardiovasculaires et nerveuses de l'exercice. Le mode de contraction peut également moduler la fatigue neuromusculaire induite par l'exercice, avec notamment une fatigue neuromusculaire plus conséquente suite à des exercices de marche/ course en descente. Or, l'analyse de la littérature semble montrer que la magnitude de la fatigue neuromusculaire est un élément déterminant des changements neuroplastiques consécutifs à l'exercice. Il convient dès lors de se poser la question de l'interaction que peuvent avoir le mode de contraction musculaire et la magnitude de la fatigue sur les changements neuroplastiques consécutifs à l'exercice.

L'objectif principal de ce travail de thèse est d'examiner les effets du mode de contraction musculaire sur les réponses neuroplastiques à l'exercice. Le modèle d'étude majoritairement utilisé est celui de l'exercice locomoteur, qui reste encore peu étudié, et est un modèle intéressant dans des perspectives de réhabilitation. Trois études ont évalué l'effet du mode de contraction musculaire sur les modulations neuroplastiques induites par des exercices globaux de marche/ course à pied (études 1 et 4), ou mono-articulaires des extenseurs du genou (étude 2). Les réponses neuromusculaires, cardiovasculaires et perceptuelles spécifiques aux exercices concentriques et excentriques (études 2, 3 et 4) ont aussi été évaluées afin de proposer des pistes de réflexion pour définir les caractéristiques optimales de l'exercice à des fins de réhabilitation.

L'objectif de l'étude 1 est de vérifier si le mode de contraction musculaire lors d'un exercice de marche/ course à pied module : i) l'excitabilité corticospinale d'un muscle non-impliqué dans l'exercice, et ii) la neuroplasticité induite par un protocole de stimulation associative appariée appliqué après l'exercice. Nous émettons l'hypothèse que des changements neuroplastiques plus conséquents seront observés après l'exercice de descente, au regard de la sollicitation nerveuse spécifique associée au mode de contraction excentrique majoritairement utilisé dans ce type d'exercice.

L'étude 2 se propose d'évaluer si, pour un travail mécanique équivalent, le mode de contraction musculaire module la fatigue neuromusculaire et les changements neuroplastiques observés pendant et après la réalisation d'un exercice mono-articulaire sous-maximal. Nous émettons l'hypothèse que pour un travail mécanique équivalent entre les deux exercices (concentrique vs. Excentrique), la fatigue neuromusculaire induite sera similaire. Toutefois, au regard des modulations spécifiques de la voie corticospinale liée à l'exercice excentrique, l'excitabilité corticospinale serait facilitée de façon plus conséquente après cet exercice comparativement à la modalité concentrique.

L'étude 3 a pour objectif de quantifier la fatigue neuromusculaire et les réponses perceptuelles induites par des exercices de course à pied en montée ou en descente effectués à une même intensité et pendant une même durée. Nous émettons l'hypothèse qu'au regard de la prédominance du mode de contraction excentrique impliqué dans la condition en descente, une fatigue neuromusculaire plus conséquente associée à des altérations périphériques plus importantes seront observées dans cette condition.

Enfin, l'étude 4 évalue si le mode de contraction musculaire impliqué lors d'un exercice locomoteur module l'excitabilité corticospinale, et si ces changements sont associés à des modulations spécifiques au niveau cortical. Nous émettons l'hypothèse que la plus grande fatigue neuromusculaire induite par un exercice de course à pied en descente sera associée à une augmentation de l'excitabilité corticospinale plus importante en comparaison des autres conditions (montée, plat). Cette augmentation pourrait être liée notamment à une réduction des inhibitions corticales.

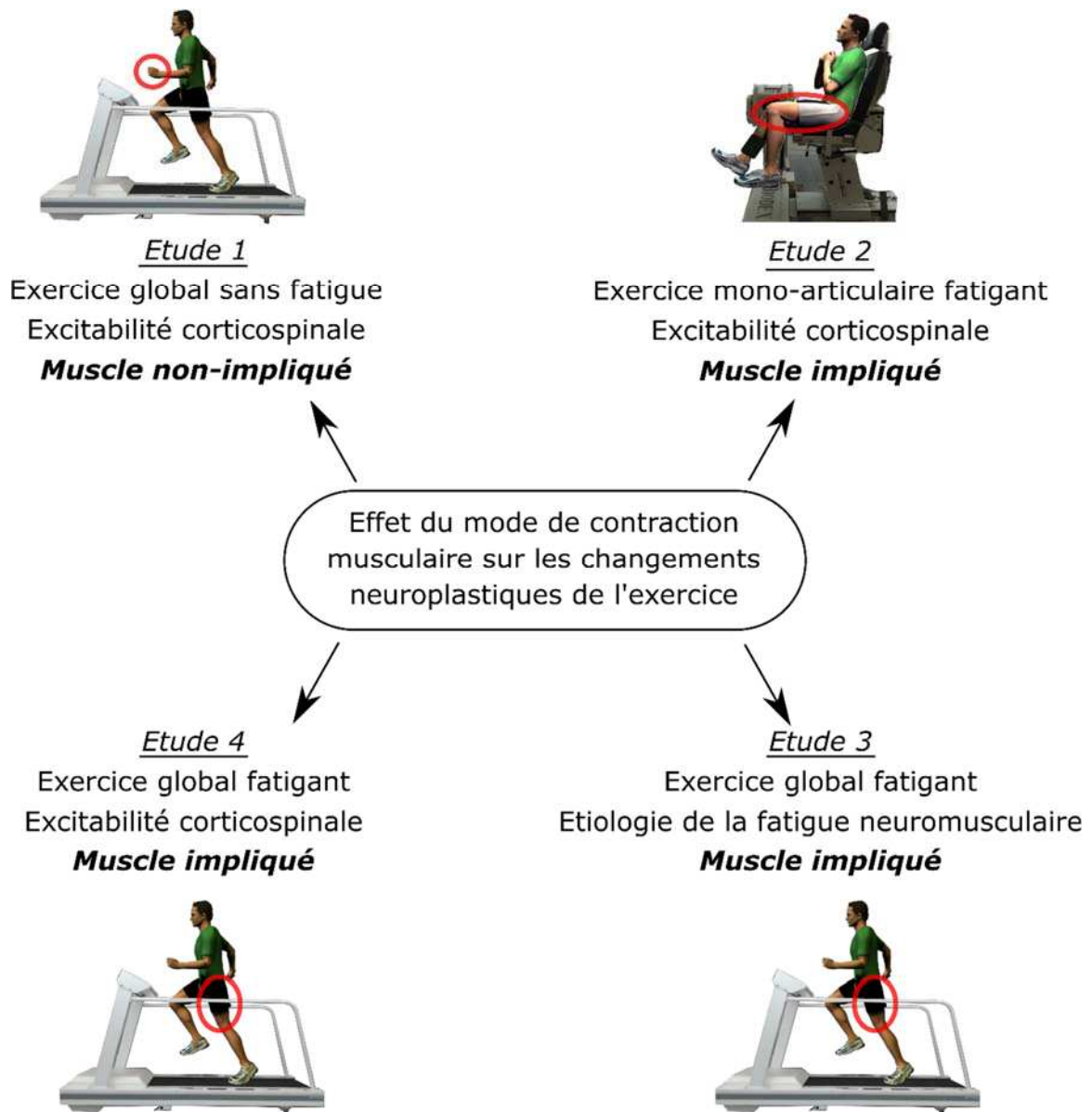


Figure 16: Schéma récapitulatif de l'organisation des études de la thèse. Les effets du mode de contraction musculaire sur les changements neuroplastiques ont été investigués pour un muscle de la main ou pour les muscles extenseurs du genou à partir d'exercices mono-articulaires et d'exercices sur tapis roulant.

IV. MATERIELS & METHODES

L'objectif principal des études de la thèse était de déterminer l'influence du mode de contraction musculaire sur les effets neuroplastiques de l'exercice. Les exercices réalisés dans les différentes études pouvant induire une fatigue neuromusculaire, sa magnitude et son étiologie ont également été étudiées afin de prendre en compte son effet dans les changements neuroplastiques observés. Mis à part pour l'étude 1, où les changements neuroplastiques ont été investigués dans le muscle court abducteur du pouce (figure 17), les autres études ont analysé les changements des réponses mécaniques et électrophysiologiques des trois chefs superficiels du quadriceps : les muscles mono-articulaires vaste latéral (Vastus Lateralis ; VL) et vaste médial (Vastus Medialis ; VM), et le muscle bi-articulaire droit fémoral (Rectus Femoris ; RF) (figure 17).

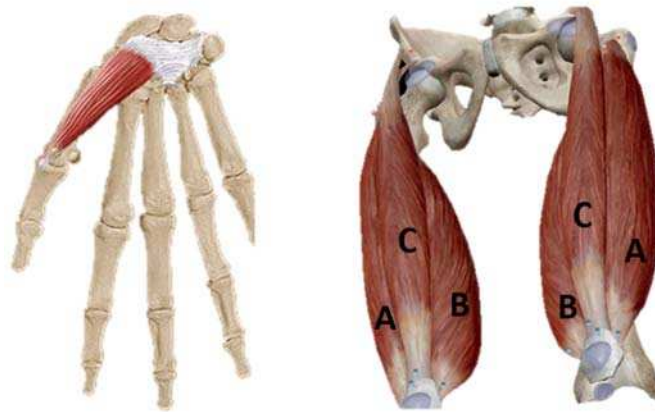


Figure 17: Muscle court abducteur du pouce (à gauche) étudié dans l'étude 1. Muscles extenseurs du genou (à droite) étudiés dans les études 2, 3 et 4 : a) vaste latéral (VL) ; b) vaste médial (VM) ; c) rectus fémoris (RF)

Des exercices de marche/ course sur tapis roulant ont été utilisés pour investiguer les effets du mode de contraction musculaire sur les changements neuroplastiques de l'exercice (études 1, 3 et 4). Un exercice mono-articulaire sollicitant les muscles extenseurs du genou a été mis en place dans l'étude 2 pour contrôler plus précisément l'effet de mode de contraction musculaire. Au cours de ces exercices, les réponses cardiovasculaires et perceptuelles ont été évaluées afin d'avoir une approche plus intégrative.

Nous allons détailler dans cette partie l'approche expérimentale générale des études de la thèse au regard des protocoles et des outils et techniques de stimulation utilisés.

IV.1. Protocoles d'exercices utilisés au cours des études

IV.1.1. Exercice mono-articulaire

L'étude 2 a investigué les effets du mode de contraction musculaire au cours d'un exercice mono-articulaire impliquant les muscles extenseurs du genou (figure 18). Nous avons pour cela utilisé un ergomètre isocinétique Biodex System Pro 4 (Biodex Medical System, New York, NY, USA) nous permettant de quantifier de façon précise la quantité de travail musculaire réalisé par les muscles à la fin de chaque protocole. La littérature actuelle présentait un manque de connaissance au regard des adaptations neuromusculaires inhérentes au mode de contraction musculaire, pour un même travail mécanique effectué lors de contractions anisométriques. En conséquence, nous avons choisi dans cette étude de fixer un même travail musculaire total à effectuer dans des conditions concentrique ou excentrique.



Figure 18: Représentation du placement d'un sujet sur l'ergomètre isocinétique Biodex

Lors de l'étude 2, les sujets ont réalisé un total de 100 contractions concentriques ou excentriques des extenseurs du genou, réparties en 10 séries de 10 contractions avec 30 secondes de récupération entre les séries. Les contractions étaient réalisées sur une amplitude articulaire de 90° , allant de 0° de flexion (extension complète) à 90° de flexion du genou, à une vitesse angulaire de $+60^\circ \cdot s^{-1}$ pour la condition concentrique et $-60^\circ \cdot s^{-1}$ dans la condition excentrique, soit une durée de contraction de 1.5 seconde. Afin de garantir la même quantité de travail entre les exercices concentriques ou excentriques, l'intensité des contractions a été fixée à 80% du moment maximal développé lors d'une contraction maximale volontaire isométrique. Pour assurer l'atteinte de cette valeur cible au cours de l'exercice, le moment

développé et la valeur cible à atteindre étaient affichés en direct sur un même écran face au sujet.

IV.1.2. Exercices sur tapis roulant

Les exercices de marche ou course sur tapis roulant des études 1, 3 et 4 ont été effectués sur un tapis roulant motorisé (modèle EF1800, Médical Développement, Tec Machine, Andrézieux-Bouthéon, France). Afin de différencier le mode de contraction musculaire lors des différentes études, les exercices ont été effectués à des pentes positives (étude 1 ; +10%, études 3 & 4 ; +15%) ou négatives (étude 1 ; -10%, études 3 & 4 ; -15%) afin d'induire principalement des actions respectivement concentriques ou excentriques des muscles extenseurs du genou (figure 19) (Abe, et al., 2011; Minetti, et al., 2002). Dans les études 3 et 4, une condition contrôle de course à pied à plat a été mise en place avec une pente de +1%, cette pente permettant d'induire notamment des sollicitations cardiovasculaires similaires à un exercice de course à pied en extérieur (Jones, et al., 1996).



Figure 19: Panel des exercices de marche/ course à pied effectués en descente (panel A), en montée (panel B) ou à plat (panel C)

Afin de limiter les facteurs confondants de la fatigue neuromusculaire induite pour l'étude des changements neuroplastiques à l'exercice (Thomas, et al., 2016), la durée des exercices a été fixée entre les conditions à 30 min pour l'étude 1, et à 45 min pour les études 3 et 4. L'intensité des exercices a également été contrôlée entre les différentes conditions au moyen de la fréquence cardiaque, fixée à 60% de la fréquence cardiaque maximale des sujets dans l'étude 1, et à 75% de la fréquence cardiaque de réserve des sujets dans les études 3 et 4. Ces deux variables sont utilisées pour quantifier l'intensité d'exercices aérobie pour la performance (Seiler, 2012), ou pour la prescription d'exercice au regard de la santé (World Health Organization, 2010). La fréquence cardiaque de réserve permet toutefois de calculer

plus précisément la fréquence cardiaque cible de l'exercice pour chaque personne, en prenant en compte les valeurs de fréquence cardiaque au repos (FC_{REPOS}) et maximale (FC_{MAX}) et l'intensité de l'exercice souhaité (a ; fraction du maximum) selon la formule de Karvonen et Vuorimaa (1988) :

$$FC_R = [(FC_{MAX} - FC_{REPOS}) \times a] + FC_{REPOS}$$

Les résultats de l'étude 3 nous ont permis de montrer que pour obtenir une même fréquence cardiaque cible, la vitesse de déplacement lors de l'exercice de descente devait être nettement supérieure à celle de la montée. Des altérations neuromusculaires plus importantes dans ces conditions ayant été observées, la vitesse de déplacement lors de l'exercice a également été utilisée comme seconde variable d'ajustement de l'intensité de l'exercice entre nos différentes conditions dans l'étude 4.

IV.2. Enregistrements des réponses neuromusculaires

IV.2.1. Enregistrements mécaniques

La fonction neuromusculaire des muscles extenseurs du genou de la jambe dominante a été évaluée à l'aide d'un ergomètre isocinétique Biodex System Pro 4 (Biodex Medical System, New York, NY, USA). Cet ergomètre a permis l'enregistrement (fréquence 2.0 kHz) du moment musculaire développé à l'articulation du genou, mesuré au cours de contractions maximales volontaires (CMV) isométriques ou isocinétiques. Dans les conditions isocinétiques, la vitesse de déplacement du bras de levier est constante tout au long du déplacement. Afin d'assurer la reproductibilité des mesures entre les différentes études, les différents sujets, et les différentes sessions, le positionnement des sujets était déterminé au cours d'une première visite puis gardé constant tout au long de l'étude. Le réglage de la position des sujets prenait en compte différents repères pour assurer des conditions optimales similaires entre les sujets. Les sujets étaient installés en position assise, l'angle de la hanche fixé à 90°, puis la profondeur du dossier était ajustée de façon à laisser un dégagement suffisant (environ 5 cm) derrière le genou permettant une amplitude de mouvement maximale de l'articulation du genou. L'alignement de l'axe de rotation du genou avec celui de l'ergomètre était ensuite réalisé au cours d'une légère contraction volontaire afin de prendre en compte le déplacement de l'axe de rotation du genou avec l'écrasement des mousses du siège et du dossier. Une fois l'alignement assuré, la jambe était ensuite attachée au bras de

levier au moyen d'une sangle placée 2 cm au-dessus de la malléole. Le sujet était ensuite attaché au niveau du tronc à l'aide de deux sangles croisées afin d'éviter les mouvements parasites pouvant affecter les mesures.

IV.2.2. Enregistrements électromyographiques

L'électromyographie (EMG) de surface a été utilisée dans nos travaux afin de mesurer les différents paramètres de la fonction neuromusculaire et les changements neuroplastiques. Le signal électrophysiologique enregistré par l'EMG de surface représente une mesure globale de l'activité des unités motrices du muscle étudié, permettant de retranscrire des facteurs centraux et périphériques du système neuromusculaire (Farina, et al., 2004). Le signal EMG a été enregistré par dérivation bipolaire au moyen de paires d'électrodes de surface en chlorure d'argent avec un diamètre d'enregistrement de 10 mm (Contrôle Graphique Médical, Brice-Comte-Robert, France). Les électrodes étaient placées selon l'axe longitudinal du muscle au niveau du ventre musculaire avec une distance centre à centre de 20 mm. Le placement des électrodes était marqué au feutre puis gardé constant entre les sessions. Le signal était ensuite enregistré via une unité d'acquisition Biopac (Modèle MP150, Biopac Systems Inc, Santa Barbara, CA), puis traité à l'aide de son logiciel Acq-Knowledge (Acknowledge 4.2, Biopac Systems Inc, Santa Barbara, CA). Préalablement au positionnement des électrodes, la peau était rasée puis dégraissée afin d'obtenir une faible impédance et de limiter le bruit du signal EMG ($< 10\mu\text{V}$) (Konrad, 2005).

L'étude 1 a été conduite sur le muscle court abducteur du pouce, les électrodes EMG ont ainsi été placées sur le ventre musculaire de ce dernier et l'électrode de référence placée sur l'olécrâne ipsilatéral (figure 20). Le signal était enregistré à une fréquence de 2.0 kHz avec un filtre passe-bas de 1.0 kHz et passe-haut de 1.0 Hz.



Figure 20: Placement des électrodes EMG sur le muscle court abducteur du pouce et de l'électrode de stimulation sur le nerf médian du canal carpien

L'activité EMG des muscles extenseurs du genou a été mesurée lors des études 2, 3 et 4. Une paire d'électrodes a ainsi été positionnée sur chacun des chefs du quadriceps ; VM, VL et RF, et l'électrode de référence placée sur la rotule controlatérale (figure 21). Le signal a été enregistré à une fréquence de 2.0 kHz, et filtré sur une bande de 10 à 500 Hz.

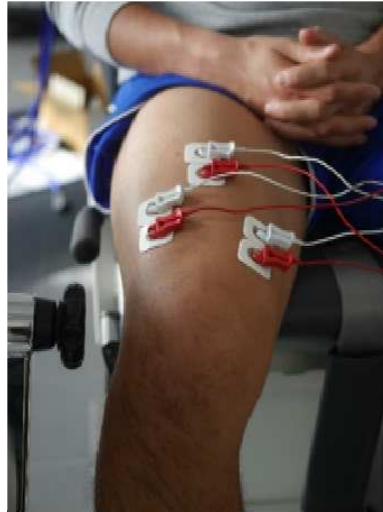


Figure 21: Position des électrodes EMG sur les différents chefs musculaires des extenseurs du genou: à gauche, vaste latéral ; au milieu, droit fémoral ; à droite, vaste médial

IV.3. Evaluations des changements neuroplastiques à l'exercice

IV.3.1. Stimulation Magnétique Transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne a été utilisée pour évaluer les changements neuroplastiques induits par les exercices. Les stimulations simples étaient générées à partir d'un stimulateur électromagnétique Magstim 200 (Magstim Company Ltd, Whitland, Grande Bretagne). Deux stimulateurs reliés par un module BiStim (Magstim Company Ltd, Whitland, Grande Bretagne) étaient utilisés pour les protocoles de double stimulation (ex : SICI). Une bobine en forme de huit (diamètre 70 mm) a été utilisée pour investiguer l'excitabilité corticospinale du muscle court abducteur du pouce (étude 1), placée de façon tangentielle au crâne avec une orientation de 45° vers l'arrière par rapport à l'axe longitudinal (figure 22). La bobine était placée au-dessus de l'hémisphère controlatéral pour viser l'aire motrice du pouce.



Figure 22: A gauche, positionnement de la bobine en forme de huit lors de la stimulation magnétique transcrânienne effectuée sur le muscle court abducteur du pouce. A droite, placement de la bobine en cône pour la stimulation des muscles extenseurs du genou

Une bobine en double-cône placée au niveau du vertex du crâne de façon à induire un courant postéro-antérieur a été utilisée lorsque les muscles extenseurs du genou étaient étudiés (études 2 et 4) (figure 22). L'emplacement du site de stimulation était défini par un balayage de la zone correspondante à la représentation somatotopique du muscle étudié et permettant d'enregistrer de façon consistante (3 essais sur 4) une amplitude de MEP plus importante pour une même intensité de stimulation. Le lieu de stimulation était ensuite marqué directement sur un bonnet de natation ou à l'aide de ruban adhésif afin d'assurer la reproductibilité des mesures.

Dans l'étude 1 portant sur le muscle court abducteur du pouce APB (*Abductor Pollicis Brevis*), le seuil moteur de repos a été défini comme l'intensité de stimulation la plus faible permettant d'obtenir de façon consistante (5 essais sur 10) un MEP d'amplitude de 50 μ V dans le muscle court abducteur du pouce (Cirillo, et al., 2009; Mang, Cameron S., et al., 2014). Ensuite l'intensité de stimulation permettant d'obtenir un MEP d'amplitude équivalent à 1 mV dans le muscle APB au repos était recherchée puis 15 stimulations étaient enregistrées avant, puis 5, 15 et 30 min après la fin de l'exercice (Cirillo, et al., 2009). Une courbe de recrutement de 70% à 130% de l'intensité permettant d'obtenir un MEP de 1 mV a également été construite avant puis 5 minutes après l'exercice. Quinze stimulations étaient appliquées toutes les 4 à 5 secondes à chaque intensité puis moyennées pour construire la courbe.

En ce qui concerne l'étude 2 visant les muscles extenseurs du genou, la difficulté d'enregistrement de MEP au repos observé lors de sessions pré-expérimentales nous a conduit à effectuer les enregistrements au cours de contractions isométriques sous-maximales à 20% de la CMV. Une amplitude de MEP de 200 μ V est généralement considérée pour définir le seuil moteur actif des muscles extenseurs du genou (Groppa, et al., 2012; O'leary, et al., 2015), mais au regard d'une autre étude montrant des amplitudes de MEP au seuil équivalent à 300 μ V (Temesi, Gruet, et al., 2014), nous avons fixé le seuil à 500 μ V dans l'étude 2 pour obtenir des résultats consistants entre les sujets. Une courbe de recrutement allant de 100% à 150% du seuil moteur actif lors de contraction à 20% de la CMV a été construite avant et 2 min après la fin de l'exercice. Au cours de l'exercice, des impulsions simples à l'intensité permettant d'obtenir un MEP de 1 mV pré-exercice étaient délivrées lors des 3 dernières contractions toutes les 2 séries. Afin de limiter au maximum tout effets thixotropiques sur l'amplitude des MEP liés à la variation de longueur du muscle, toutes les stimulations avant, pendant et après l'exercice ont été effectuée à 45° de flexion du genou (0° = extension complète).

Au cours de l'étude 4, les impulsions magnétiques étaient toujours délivrées au cours de contractions isométriques à 20% de la CMV, à un angle constant de 70° de flexion (0° = extension complète). Cependant la méthodologie liée à la TMS appliquée au cours de l'étude 2 ayant montré quelques limites, nous avons choisi de modifier le protocole lors de l'étude 4. En effet, une grande variabilité inter-sujet a été observée concernant le seuil moteur actif, certains MEP n'étant pas clairement identifiables dans le signal EMG. C'est pourquoi dans l'étude 4, le seuil moteur actif a été défini comme la plus faible intensité permettant d'obtenir un MEP clairement identifiable dans l'EMG (Sidhu, Cresswell, et al., 2013), avec notamment l'apparition d'une période de silence corticale. Suite à cela, l'intensité était incrémentée de 5% en 5% jusqu'à ce que l'amplitude des MEP arrive au plateau, pour définir ainsi l'amplitude maximale. L'intensité de stimulation était ensuite ajustée afin d'obtenir un MEP d'amplitude correspondant à la partie ascendante de la courbe construite, représentant environ 50% de l'amplitude de la réponse maximale. Cette amplitude a été utilisée en espérant que les caractéristiques des MEP soient plus facilement modulées sur cette partie de la courbe (Temesi, Rupp, et al., 2014). Dix stimulations étaient ainsi effectuées avant l'exercice puis 2 et 30 min après la fin de l'exercice. Lors de l'étude 4, l'inhibition corticale à courte latence (SICI) a été analysée en utilisant un stimulus conditionnant puis une stimulation test avec un intervalle de 3 ms lors de contractions à 20% de la CMV. L'intensité du stimulus

conditionnant était fixée à 90% du seuil moteur actif défini précédemment, puis l'intensité de la stimulation conditionnée était ajustée de façon à obtenir une réponse d'amplitude égale à 50% du MEP test (Temesi, et al., 2017). Les intensités des stimulations utilisées au cours des différents protocoles de TMS étaient définies au début de chaque session expérimentale, puis étaient gardées constantes au cours de la session.

IV.3.2. Stimulation associative appariée

Lors de l'étude 1, un protocole de stimulation associative appariée a été appliqué au regard du muscle APB afin d'évaluer l'effet du mode de contraction sur la modulation des effets de la PAS. De façon similaire à de précédentes études (Cirillo, et al., 2009; Mang, Cameron S., et al., 2014; Singh, Neva, et al., 2014), le paradigme utilisé devait induire une facilitation de l'excitabilité corticospinale par l'application d'un stimulus électrique au nerf médian du canal carpien suivi 25 ms plus tard par une stimulation magnétique appliquée à M1 (figure 10).

Le stimulus électrique avait une largeur de 1 ms pour une intensité fixée à 300% du seuil perceptif de chaque sujet, c'est-à-dire la plus faible intensité perceptible par le sujet. L'intensité de la stimulation magnétique était équivalente à celle permettant d'obtenir un MEP d'amplitude de 1 mV dans le muscle au repos. Les stimulations appariées ont été répétées pendant 200 fois à une fréquence de 0.25 Hz, soit une durée totale de 15 minutes. Tous les sujets n'étant pas répondeur à la technique de la PAS (McDonnell, et al., 2013; Singh, Neva, et al., 2014), l'inclusion des sujets à cette étude était réalisée préalablement en vérifiant que les sujets étaient répondeur au protocole utilisé. Pour cela, le protocole était appliqué lors d'une session de familiarisation sans exercice, puis les sujets étaient inclus si une augmentation de l'amplitude du MEP d'au moins 50% était observée après la PAS.

IV.4. Etude de la fatigue neuromusculaire

IV.4.1. Contraction Maximale Volontaire

Le moment de force maximal des muscles extenseurs du genou a été évalué dans toutes les études avant et après les exercices afin de quantifier les pertes de moment induites et avoir un index de la fatigue neuromusculaire. Le moment maximal volontaire était déterminé au cours de CMV isométriques à un angle de 70° de flexion (0° = extension complète) pour les études 1, 3 et 4, et à un angle de 45° de flexion pour l'étude 2. Un angle

différent a été utilisé lors de l'étude 2 pour des besoins de comparaisons entre des mesures effectuées au cours de l'exercice fatiguant. Les CMV étaient réalisées sur une période de 5 secondes environ, pendant laquelle il était demandé au sujet de pousser le plus fort possible en évitant une contraction explosive. Cette dernière consigne était édictée au regard de la nécessité de pouvoir appliquer une stimulation surimposée au plateau de moment pour la mesure du niveau d'activation volontaire.

IV.4.2. Altérations centrales versus périphériques

La réduction du moment maximal volontaire pouvant être observée avec la fatigue musculaire n'étant qu'un indice global des altérations neuromusculaires centrales et périphériques (figure 14), l'utilisation de la stimulation électrique percutanée permet de discriminer ces deux types d'altérations. La stimulation électrique percutanée est une méthode non-invasive permettant d'évaluer l'intégrité du couplage excitation-contraction d'un muscle ou d'un groupe musculaire (Desmedt, et al., 1968). Couramment utilisée en neurophysiologie, elle permet d'évaluer les altérations liées à la fatigue neuromusculaire ayant lieu au niveau central (Merton, 1954) et périphérique (Desmedt, et al., 1968). Appliquée à une intensité optimale de stimulation sur le nerf moteur innervant le muscle ou le groupe musculaire investigué, cette technique permet l'enregistrement de réponses électrophysiologiques (onde M) et l'enregistrement de réponses mécaniques (secousse) avec un système adapté (ergomètre). L'onde M, ou potentiel d'action musculaire résultant, enregistré via l'EMG de surface représente l'activation simultanée de l'ensemble des unités motrices du muscle ciblé (Rodriguez-Falces, et al., 2018). La secousse correspond, quant à elle, à la sommation des réponses mécaniques de chacune de ces unités motrices. La fonction neuromusculaire des muscles extenseurs du genou a ainsi été évaluée dans les études 2, 3 et 4 au moyen de stimulations électriques simples et doubles (doublets de fréquence 10 Hz ou 100 Hz) à des intensités supramaximales. Ces stimulations étaient appliquées au repos après la contraction maximale volontaire dans un ordre aléatoire entre les sujets et les sessions. Les stimulations électriques étaient générées par un neurostimulateur à haut voltage (modèle DS7, Digitimer, Hertfordshire, Angleterre) connecté à une cathode constituée d'une électrode sphérique de 5mm de diamètre en tungstène, appliquée sur le nerf fémoral au niveau du triangle fémoral, et à une anode constituée d'une électrode adhésive de 5×10 cm (Medicompex SA, Ecublens, Suisse) appliquée sur la fosse glutéale (figure 23). Des impulsions rectangulaires de 200 μ s étaient délivrées à une tension de 400 V et à une intensité comprise entre 50 et 200 mA. Pour chaque sujet, l'intensité optimale de stimulation était

déterminée par une augmentation progressive de l'intensité de stimulation jusqu'à obtenir une réponse maximale pour la secousse et pour l'onde M (M_{MAX}). Cette intensité était ensuite augmentée de 20% afin de garantir la validité des réponses en présence de fatigue neuromusculaire pour le muscle quadriceps (Neyroud, et al., 2014). Les stimulations ont été appliquées au repos pour analyser les réponses mécaniques et électrophysiologiques, ou au cours de faibles contractions correspondant à 20% du moment maximal volontaire pour les besoins de normalisation du MEP par exemple.

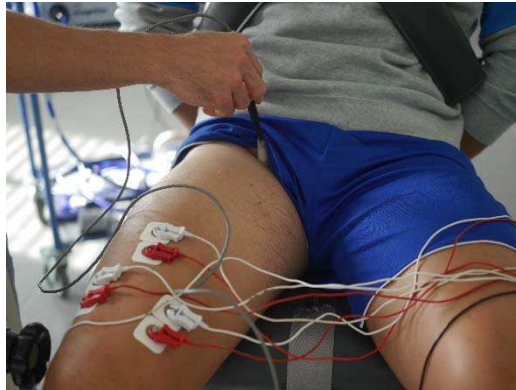


Figure 23: Positionnement du stylet au-dessus du nerf fémoral lors de la stimulation électrique percutanée

Selon la technique de la stimulation surimposée décrite par Merton (Merton, 1954), nous avons également appliqué des doublets à haute fréquence (100 Hz) au cours de contractions maximales volontaires isométriques dans le but de calculer le niveau d'activation volontaire. Cette technique repose sur la comparaison de la secousse induite par la stimulation lors d'une CMV à cette même secousse appliquée au repos, et permet de quantifier la proportion d'unités motrices volontairement activées lors de la CMV. La description de l'analyse de cette technique est faite ultérieurement dans une partie spécifique (voir partie *IV.5.1.2 Altérations centrales*).

IV.5. Analyse des données

IV.5.1. Fatigue neuromusculaire

Plusieurs variables ont été analysées au cours des contractions maximales volontaires afin de discriminer les altérations centrales et périphériques de la fatigue neuromusculaire à l'origine des réductions du moment maximal développé. Parallèlement à l'analyse brute de certaines variables, des ratios entre les différents types de stimulation ont également été

investigués afin de déterminer plus précisément les altérations rencontrées. Un exemple d'un enregistrement mécanique et électromyographique obtenu lors d'une contraction maximale volontaire isométrique est montré sur la figure 24.

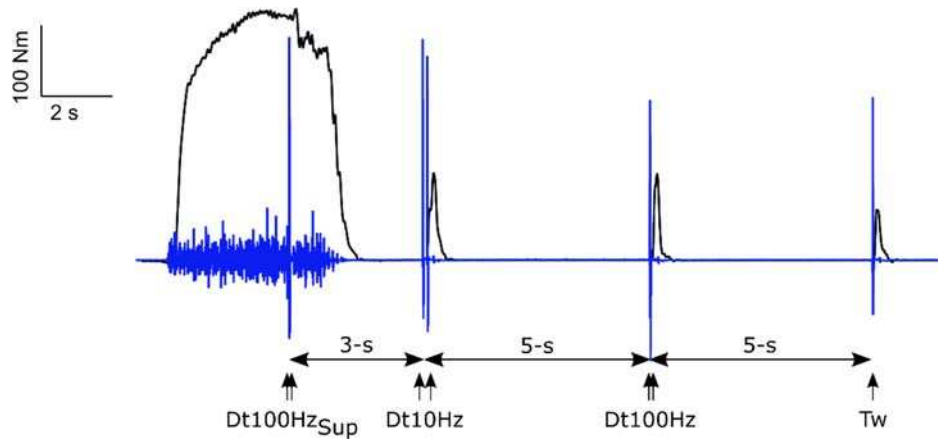


Figure 24: Exemple d'enregistrements mécanique (en noir) et électromyographique (en bleu) obtenu lors d'une contraction maximale volontaire isométrique des muscles extenseurs du genou. CMV : moment maximal développé ; CMV_{Sim} : Moment développé au moment de la stimulation ; $DtXHz_{(Sup)}$: Doublet électrique percutané appliqué à X Hz au repos, ou surimposé à la contraction (*sup*) ; Tw : Stimulation électrique percutanée simple. (Données personnelles).

IV.5.1.1 Altérations centrales

Afin de discriminer une éventuelle altération des mécanismes situés en amont de la jonction neuromusculaire dans la réduction du moment maximal volontaire développé, le niveau d'activation volontaire est un premier index que nous avons utilisé. Ce dernier était déterminé à partir de la comparaison de l'amplitude de la secousse induite par un doublet à haute fréquence (100 Hz) surimposé au plateau de force, par la secousse potentialisée à ce doublet appliquée au repos (Merton, 1954) (figure 25). Le niveau d'activation volontaire (NAV) était ensuite calculé selon la formule de (Allen, G. M., et al., 1995) :

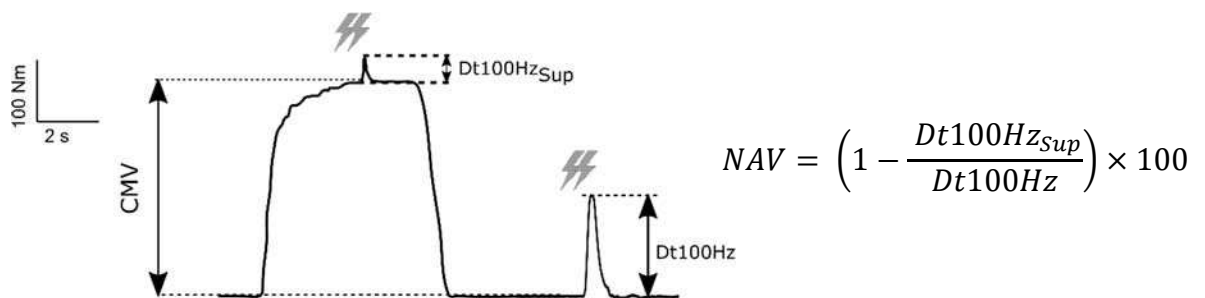


Figure 25: Exemple d'un enregistrement où le niveau d'activation volontaire est calculé en utilisant la formule conventionnelle. (Données personnelles).

Dans le cas où la stimulation surimposée n'était pas appliquée au plateau maximal de force, la correction de Strojnik et Komi (1998) prenant en compte le moment développé lors de la stimulation surimposée (figure 26) était utilisée :

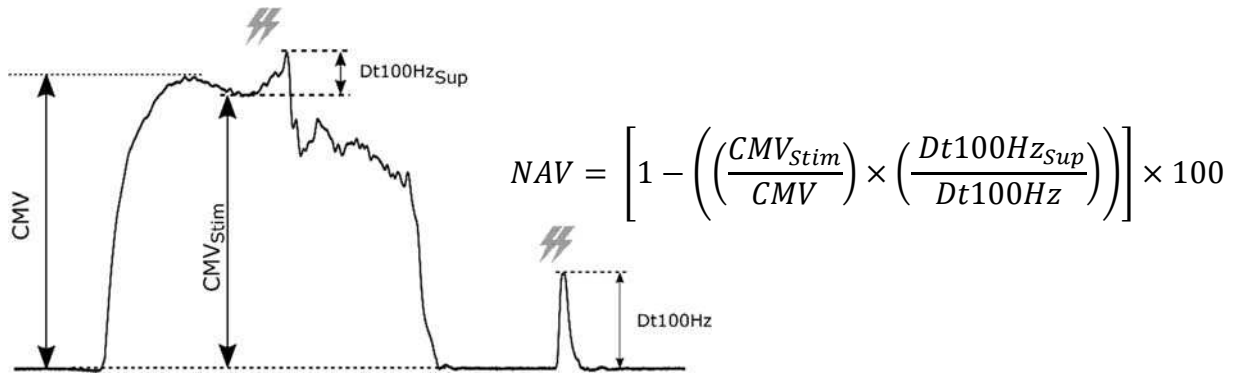


Figure 26: Exemple d'un enregistrement à partir duquel la correction de Strojnik & Komi est appliquée pour calculer le niveau d'activation volontaire. (Données personnelles).

Cette dernière formule donne des résultats similaires à l'équation originale avec une grande reproductibilité (Behrens, et al., 2017).

L'une des limites du niveau d'activation volontaire est qu'il représente la performance d'un groupe musculaire dans son ensemble, mais ne permet pas de discriminer les différents chefs musculaires qui le compose. Pour cela, l'activité électromyographique de chacun des muscles superficiels du quadriceps lors de la CMV a aussi été quantifiée en calculant la valeur efficace du signal (appelée Root Mean Square ou RMS) selon la formule suivante :

$$RMS_{(t)} = \sqrt{\frac{1}{T} \int_{t-T/2}^{t+T/2} EMG^2_{(t)} \cdot dt}$$

Ce résultat a ensuite été normalisé par rapport à l'aire de l'onde M afin de s'affranchir de possibles altérations périphériques, permettant ainsi d'avoir un deuxième indicateur d'altérations de la commande volontaire centrale plus spécifique aux chefs musculaires.

IV.5.1.2 Altérations périphériques

Les altérations périphériques liées à la fatigue neuromusculaire ont pu être discriminées à partir des réponses aux différentes stimulations électriques utilisées. Tout d'abord, l'étude des caractéristiques de l'onde M, le signal électrophysiologique associé à une

stimulation électrique et recueilli par l'EMG de surface, est un premier indicateur de modulations périphériques (figure 27). La taille de cette réponse mesurée à partir de son amplitude pic-à-pic ou son aire reflète par exemple l'excitabilité du sarcolemme (Piitulainen, et al., 2008).

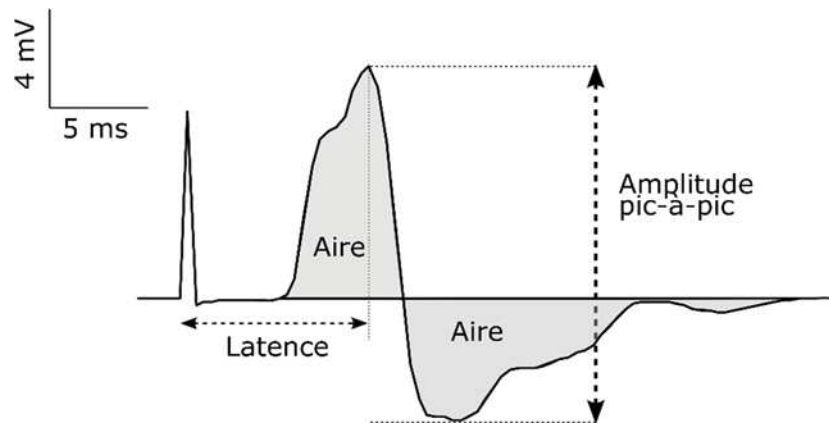


Figure 27: Analyse des différents paramètres de l'onde M maximale obtenue par stimulation électrique percutanée au repos (données personnelles)

L'analyse des réponses mécaniques associées aux stimulations périphériques nerveuses permet également de rendre compte d'altérations périphériques affectant le couplage excitation-contraction. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ces altérations, et notamment une modification de la cinétique des ponts actines-myosines ou une perturbation de la libération ou du recaptage des ions Ca^{2+} dans le réticulum sarcoplasmique (Place, et al., 2009; Westerblad, et al., 1998). Pour cela, l'amplitude des secousses associées aux différentes stimulations potentialisées effectuées au repos a été calculée. La vitesse maximale de montée en force (*Maximal Rate of Torque Development* ; MRTD), ou le temps de demi-relaxation (*Half-Relaxation Time* ; HRT) des secousses potentialisées au repos ont également été calculés (figure 28). Le ratio des secousses induites par le doublet à 10 Hz et celui à 100 Hz a également été calculé afin de discriminer la fatigue basse fréquence (Verges, et al., 2009), indice supplémentaire d'altérations calciques dans le réticulum sarcoplasmique (Hill, et al., 2001), ou d'altération contractiles structurelles (Jones, David A., et al., 1989). Ce type de fatigue a été largement reportée pour être présent suite à des exercices excentriques (Iguchi, et al., 2010; Jones, David A., et al., 1989), et de course à pied (Girard, et al., 2012; Millet, et al., 2002).

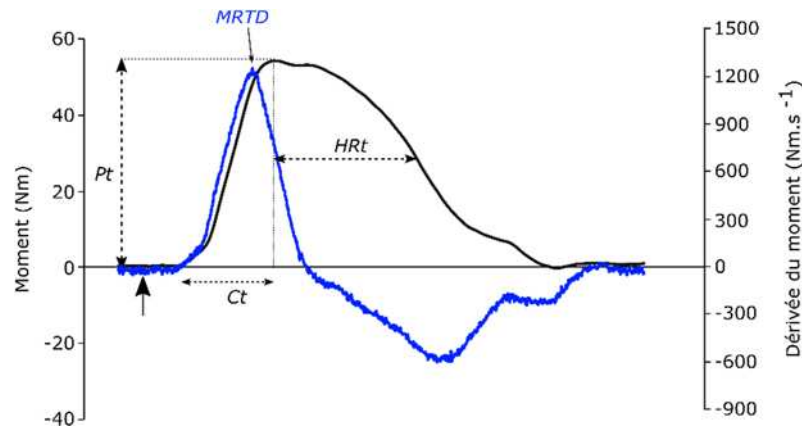


Figure 28: Tracé de la réponse mécanique (en noir) évoquée par une stimulation électrique percutanée simple (flèche noire). La dérivée du moment est présentée en bleu. Les analyses sont similaires pour les doublets. Ct = Temps de contraction ; HRt = Temps de demi-relaxation ; MRTD = Pic de vitesse de la montée en force ; Pt = Amplitude de la secousse évoquée. (Données personnelles)

IV.5.2. Modulations neuroplastiques

IV.5.2.1 Taille des MEP et période de silence corticale

L'excitabilité corticospinale a été investiguée dans nos études par la mesure des changements d'amplitude ou de l'aire des MEP (figure 3) enregistrés dans un muscle de la main non-impliqué dans l'exercice (étude 1), ou dans les muscles extenseurs du genou directement impliqués dans l'exercice (études 2 et 4). Si, dans l'étude 1, l'amplitude brute des MEP a été utilisée pour investiguer les changements d'excitabilité corticospinale, la taille des MEP (amplitude ou aire) a été normalisée par la taille de l'onde M (amplitude ou aire) dans les études 2 et 4 pour s'affranchir d'éventuels effets liés à des altérations périphériques. De plus, les MEP ayant été enregistrés au cours de contractions définies par rapport à un niveau de force cible dans les études 2 et 4, l'EMG avant l'artefact de stimulation a également été analysé pour prendre en compte l'influence de ces changements sur l'amplitude des MEP (Goodall, et al., 2009). Lors de stimulations magnétiques effectuées sur un muscle en contraction, une période d'EMG « plat » appelée période de silence corticale est observable. Nous avons mesuré la durée de cette période de silence (figure 6) de l'artefact de stimulation, jusqu'à la réapparition de l'EMG continu afin d'avoir un indice des inhibitions corticales (Goodall, et al., 2018). La durée de la période de silence pouvant être proportionnelle à la taille du MEP, nous avons analysé le rapport entre ces deux paramètres dans l'étude 2 afin de réduire la variabilité inter-sujet (Orth, et al., 2004).

IV.5.2.2 Inhibition corticale

L'inhibition corticale à courte latence (SICI) a été investiguée dans l'étude 4 au moyen d'un paradigme de double stimulation. Pour évaluer le degré d'inhibition, le ratio entre l'amplitude pic-à-pic moyenne des MEP non conditionnés sur l'amplitude moyenne des MEP conditionnés a été calculé. Un ratio inférieur à 1 traduit la présence d'une inhibition par ce système, et toute augmentation du ratio traduit une levée d'inhibition.

$$SICI = \frac{\text{Taille du MEP conditionné}}{\text{Taille du MEP non conditionné}}$$

IV.6. Réponses perceptuelles à l'exercice

Les réponses perceptuelles aux différents exercices proposés ont été monitorées dans nos études afin de proposer une approche plus intégrative. La perception de l'effort des sujets a été investiguée dans l'étude 1 en utilisant l'échelle de Borg à 15 points (de 6 à 20, annexe 7) (Borg, Gunnar A. V., 1982), puis au moyen de l'échelle CR 100 (annexe 8) (Borg, Elisabet, 2007) dans les études 3 et 4. La perception de l'effort, définie comme la sensation consciente dont un exercice est fatigant, difficile et pénible, était évaluée au regard de la difficulté pour les sujets à solliciter leurs bras et leurs jambes, et leur difficulté à respirer (Pageaux, 2016). Pour une analyse plus approfondie des réponses perceptuelles dans l'étude 3, l'échelle de Cook à 11 points (0 à 10, annexe 9) a permis de quantifier la douleur au niveau des muscles fessiers, quadriceps et des mollets (O'Connor, et al., 1999). De plus, l'adhérence des sujets aux exercices a été évaluée en utilisant l'échelle à 11 points (annexe 10) développée par Hardy et Rejeski (1989).

V. CONTRIBUTION **EXPERIMENTALE**

V.1. Etude 1

Changements de l'excitabilité corticospinale suite à un exercice sur tapis roulant en montée versus en descente

Changes in corticospinal excitability following uphill versus downhill treadmill exercise

Yoann M. Garnier, Romuald Lepers, Paul J. Stapley, Charalambos Papaxanthis, Christos Paizis

Publié dans Behavioural Brain Research (2017) 317, 242-250

V.1.1. Résumé

Il est rapporté que l'exercice aérobic aigu peut induire une neuroplasticité dans le cortex moteur (M1). De plus, la stimulation associative appariée (PAS) est connue pour également induire une neuroplasticité dans M1. Cependant, l'influence possible du type d'exercice sur les changements neuroplastiques reste méconnue. Cette étude examine les effets de deux modes de contraction musculaire différents (concentrique versus excentrique) impliqués lors d'un exercice locomoteur sur l'excitabilité corticospinale. Les sujets ont réalisé deux exercices de 30 min sur tapis roulant à une intensité correspondant à 60% de leur fréquence cardiaque maximale, avec une pente de +10% (montée) ou de -10% (descente). Ces exercices étaient suivis ou non par de la stimulation associative appariée (PAS₂₅), qui consistait en 200 paires de stimuli (0.25 Hz, 15 min) composées d'une stimulation électrique nerveuse du nerf médian suivie par une stimulation magnétique transcrânienne de l'aire motrice de la main (intervalle inter-stimulus : 25 ms). Les potentiels moteurs évoqués (MEP) étaient enregistrés au niveau du muscle court abducteur du pouce avant l'exercice, puis 5 min, 15 min et 30 min après la fin de l'exercice. Une augmentation significative ($p < 0.05$) de l'amplitude des MEP a été observée 30 min après les deux exercices, mais sans différence entre les deux modes de locomotion. Au contraire, l'amplitude des MEP avec la PAS₂₅ a augmenté seulement 30 min après l'exercice en descente. En conclusion, un exercice sous-maximal sur tapis roulant augmente l'excitabilité corticospinale dans un délai de 30 min. La prédominance du mode de contraction musculaire au cours d'exercices de locomotion en montée ou en descente n'influence pas l'excitabilité corticospinale lorsque celle-ci est évaluée au niveau d'un muscle non-impliqué par l'exercice. Cependant, les résultats de la PAS₂₅ suggèrent que des changements neuroplastiques spécifiques apparaissent probablement en raison des mécanismes homéostatiques induits par un exercice locomoteur puis un protocole de PAS.



Research report

Changes in cortico-spinal excitability following uphill versus downhill treadmill exercise



Yoann M. Garnier^{a,b}, Romuald Lepers^{a,b,*}, Paul J. Stapley^c, Charalambos Papaxanthis^{a,b}, Christos Paizis^{a,b,d}

^a INSERM CAPS UMR 1093, F-21000 Dijon, France

^b University Bourgogne-Franche Comté, CAPS UMR 1093, F-21000 Dijon, France

^c Neural Control of Movement Laboratory, School of Medicine, Faculty of Science, Medicine and Health, University of Wollongong, Wollongong, NSW, Australia

^d Centre for Performance Expertise, UFR STAPS, Université de Bourgogne Dijon, France

HIGHLIGHTS

- Locomotor exercise enhance corticospinal excitability in a non-exercised muscle.
- No effect of the mode of muscle contraction in corticospinal excitability changes.
- After PAS₂₅, exercise induced changes in corticospinal excitability were different.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 31 July 2016

Received in revised form

19 September 2016

Accepted 23 September 2016

Available online 23 September 2016

Keywords:

Treadmill running

Treadmill walking

Uphill

Downhill

Transcranial magnetic stimulation

Paired associative stimulation

ABSTRACT

An acute bout of aerobic exercise induces neuroplasticity in the motor cortex. Moreover, paired associative stimulation (PAS) is known to induce neuroplasticity in M1. However, the possible influence of the type of exercise on the neuroplastic changes remains unknown. The present study investigated the effects of two different modes of muscle contraction produced during locomotor exercise on changes in corticospinal (CS) excitability. Subjects performed two 30-min treadmill exercises at an intensity corresponding to 60% of their maximal heart rate with either a +10% (uphill) or –10% (downhill) slope. These exercises were followed or not by paired associative stimulation method (PAS₂₅) which consisted of 200 paired stimuli (0.25 Hz, 15 min) of median nerve electrical stimulation followed by transcranial magnetic stimulation of the hand M1 area (ISI 25 ms). Motor evoked potentials (MEP), assessed through abductor pollicis brevis (APB) activity were obtained before exercise, at 5 min, 15 min and 30 min after exercise. A significant ($P < 0.05$) increase of the MEP amplitude was observed 30 min after both exercises but was not different between the two modes of locomotion. On the contrary, MEP amplitude with PAS₂₅ increased only 30 min after downhill exercise. We conclude that sub-maximal treadmill exercise increases CS excitability within a period of 30 min. However, the predominant mode of muscle contraction during uphill versus downhill locomotion does not influence CS excitability when assessed using a non-exercised muscle. However, results from PAS₂₅ suggest that specific neuroplastic changes occur likely due to homeostatic mechanisms induced by exercise plus a PAS protocol.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

* Corresponding author at: INSERM U1093-CAPS, Faculté des sciences du sport, BP 27 877, Université de Bourgogne, Dijon F-21078, France.

E-mail addresses: yoann.garnier@u-bourgogne.fr (Y.M. Garnier), romuald.lepers@u-bourgogne.fr (R. Lepers), pstapley@uow.edu.au (P.J. Stapley), papaxant@u-bourgogne.fr (C. Papaxanthis), christos.paizis@u-bourgogne.fr (C. Paizis).

1. Introduction

It has been shown that physical activity, in particular endurance type training, enhances plasticity of the corticospinal (CS) pathway [1] and improves neurocognitive function [2]. Specifically, individuals who undertake regular physical activity are more responsive to experimentally-induced CS plasticity compared to a sedentary population [3]. The effects of physical activity on CS excitability has previously been studied using transcranial magnetic stimulation (TMS), which elicits a motor evoked potential (MEP) recorded in a relaxed muscle that is not directly implicated in the exercise

(e.g. abductor pollicis brevis or first dorsal interosseous). An enhancement of MEP amplitude in non-exercised muscles shows clearly that exercise has an effect upon the neural control of the whole body and not just the specific muscles involved in the activity [4].

Exercise-induced changes in CS excitability in the primary motor cortex (M1) have been demonstrated following an acute bout of aerobic exercise. Additionally, changes in CS excitability were induced using non-invasive brain stimulation techniques such as paired associative stimulation (PAS) [5]. Previous studies have suggested that these changes were mostly mediated at a cortical level [6] and also via indirect *trans*-cerebellar sensory pathways [7]. Using this technique, a greater enhancement of CS excitability was recorded when a facilitating PAS protocol (PAS₂₅) was preceded by an acute bout of aerobic exercise than when applied alone [4,8–10]. Interestingly, enhanced sequence specific learning when motor practice was performed after a 20-min submaximal intermittent cycling exercise was demonstrated by Mang et al. (2014). Additionally, this exercise enhanced the long-term potentiation-like (LTP) plasticity induced by a PAS₂₅ protocol after the exercise [11]. In the same manner, an inhibitory PAS applied in stroke patients targeting the non-paretic limb during aerobic cycling exercise has been shown to induce a down-regulation of CS excitability [12]. However, Müller et al. [13] demonstrated interestingly that the LTP like-plasticity induced by a PAS₂₅ protocol was completely suppressed if neuronal activity was already potentiated. These authors shed light on the homeostatic regulatory mechanism that drives changes in CS excitability in the human M1 as suggested by the Bienenstock-Cooper-Munroe (BCM) theory [14]. The aforementioned studies suggest that there is a potential interest in aerobic exercise and paired associative stimulation as therapeutic tools to drive CS excitability modulation and thus optimize neural repair strategies.

Physical exercise can be characterized by its duration, its intensity and the mode of contraction of the muscles involved. The concentric mode can be defined as muscle shortening during contractions due to the higher muscular torque compared to the external load (e.g., lifting a load, uphill walking/running). In contrast, an eccentric mode occurs when the external load is higher than muscular torque or during action against gravity (e.g. down stairs, jump landing, downhill walking/running) leading to muscle lengthening during the contraction [15]. Eccentric contractions differs from concentric ones in terms of the production of higher torque for both upper and lower limbs [16,17], adding to a lower energy cost for several locomotor exercises, such as walking, running or cycling, performed at the same mechanical workload [18,19]. The exercises involving eccentric contractions may be of interest for patients with disabilities. For example, it has been shown that the higher muscular work achieved during eccentric exercises resulted in more-efficient performance in people with multiple sclerosis [20] and Parkinson's disease [21]. Locomotor exercises with an eccentric component such as downhill walking/running are used for strengthening or rehabilitation programs.

Interestingly, compared to concentric contractions, eccentric contractions are known to induce specific neural adaptations [22]. Specifically, EMG activity is decreased during eccentric muscle contraction compared to concentric contraction for the same submaximal torque achieved [23,24]. This results in a lower number or a weaker discharging rate of motor units [25,26] explained by inhibitory spinal mechanisms that occur during eccentric contraction [27]. These mechanisms are suggested to prevent muscle damage by reducing the motoneuronal excitability [25,28] which leads to a reduced activation level [29]. However, a greater cortical excitability is associated with eccentric contractions [30], explained by a larger amount of sensory information to the brain from muscle lengthening, and the improved planning of eccentric actions [31]. Furthermore, this greater excitability was also

suggested to counteract the inhibitory spinal mechanisms, during eccentric contraction [24,28]. Thereafter, when assessed using TMS, CS excitability was shown to be reduced during eccentric contractions [32,33].

Within this context, the aim of the present study was to (i) determine whether the mode of locomotor exercise influences CS excitability and (ii) if it could differentially modulate changes in CS excitability changes induced using a PAS protocol. We hypothesized that locomotor exercise with dominant eccentric contractions (i.e. downhill treadmill exercise) would lead to greater CS changes compared to exercise with dominant concentric contractions (i.e. uphill treadmill exercise) due to specific neural adaptations that occur during the former, compared to the latter. In addition, it has been suggested that brain activation during movement preparation and execution increases more for eccentric than concentric exercise, a finding that may have implications for CS excitability following specific physical training in either contraction modes [24,31,34]. Thus, the application of a PAS₂₅ protocol after exercise should lead to a different modulation of CS excitability in a non-exercised muscle with an up-regulation of CS excitability after uphill treadmill exercise, and a down-regulation after downhill treadmill exercise according to the BCM theory [13,14]. To test our hypothesis, we asked individuals who undertook regular physical activity to execute uphill and downhill treadmill exercises at the same intensity with and without the application of a PAS₂₅ protocol immediately after exercise. We then examined changes in the MEP evoked in a muscle of the dominant hand that was not involved in the exercise, using TMS. Thus, we were able to assess changes in CS excitability occurring in the whole system and not specifically-induced changes in the exercised muscles.

2. Materials and methods

2.1. Participants

Twelve (age: 25 ± 4 years) healthy active volunteers (7.5 ± 3.3 h of physical activity per week) were recruited for this study, which included two paradigms. All were right handed and gave their written consent prior to experimentation. The study conformed to the standards set by the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" (2008) and was approved by the Institutional Research Ethics Board.

2.2. Experimental protocol

This study was divided into two paradigms; 1) exercise alone (EX) and 2) exercise following by PAS₂₅ (EX + PAS₂₅). First, subjects were familiarized with TMS and PAS₂₅ protocols in order to determine whether they were responsive to PAS₂₅ or not. Subjects were included in the study if the MEP amplitude assessed after the PAS₂₅ protocol alone was enhanced to at least 120% of pre-stimulation values. For all included subjects, we then determined the maximal aerobic running velocity and the maximal heart rate (HR_{max}) during an incremental treadmill running test.

Both paradigms included 2 sessions each consisting of a 30-min treadmill uphill (UP) or downhill (DOWN) exercise at a submaximal intensity with assessment of CS excitability before and following the intervention (EX and EX + PAS₂₅) (see Fig. 1). The four sessions were completed over a period of 4 weeks with a minimum of 48 h recovery between visits. All participants were given instructions not to undertake vigorous physical activity the day before each session. Participants were also instructed not to consume caffeine and nicotine at least 3 h before testing, and were asked to declare if they had taken any medication or had any acute illness, injury or

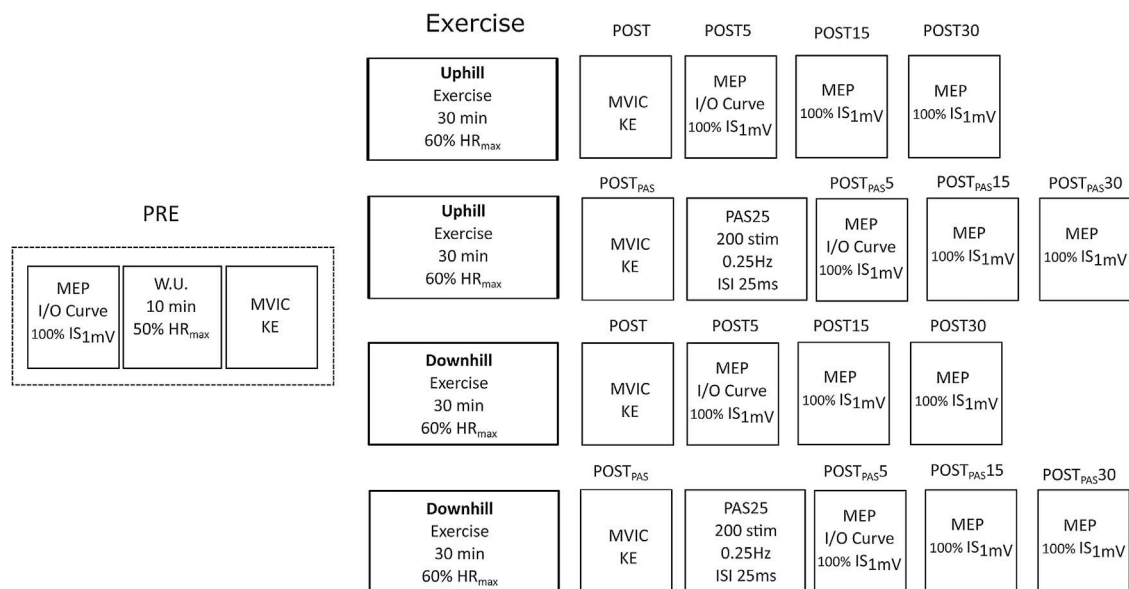


Fig. 1. Time-line of the experimental protocol for both exercises (uphill and downhill), and paradigms (exercise alone and exercise + PAS₂₅). MEP: Motor Evoked Potential; I/O Curve: Input-Output curve; W.U.: Warm-up; MVIC KE: Maximal Voluntary Isometric Contraction of the Knee Extensor muscles; IS_{1mV}: Stimulation intensity inducing a 1 mV MEP in the Abductor Pollicis Brevis; HR_{max}: maximal heart rate.

infection. Moreover, the different sessions were performed at the same hour of the day for each subject in order to minimize variability of M1 neuroplasticity due to changes in neurotransmitter levels between sessions and particularly from cortisol levels, well known to impair neuroplasticity [8,35].

2.3. Maximal aerobic running velocity test

During the familiarisation session, the participants performed an incremental treadmill level running exercise with a velocity beginning at 2.2 ms^{-1} (8 kmh^{-1}) for 2 min and then increasing by 0.13 ms^{-1} (0.5 kmh^{-1}) each min until exhaustion (as per methods described in Assadi & Lepers [36]). Heart rate was recorded continuously during the test and HR_{max} was determined as the highest HR value reached by each subject at the end of the test.

2.4. Treadmill exercise

After the pre-exercise measures were taken, participants exercised on a treadmill either uphill or downhill (Fig. 1). We randomly assigned either uphill or downhill exercise with or without PAS as the first treadmill exercise session for each participant so that the participant cohort was counter-balanced between those that experienced uphill or downhill exercise followed by PAS₂₅ or not in their first session. For each session, participants started with a warm-up period consisting of 10-min treadmill level running at 50% of HR_{max} followed by a knee extensor maximal torque test (MVIC KE in Fig. 1, see details in the paragraph 2.7). Following this, the 30-min treadmill exercise was carried out with either a +10% slope or -10% slope as previously used to induce mostly CON (uphill) or ECC (downhill) contractions of the knee extensor muscles [37,38]. For all sessions, the experimenter adjusted the speed of the treadmill during the exercise in order to maintain a stable level of intensity corresponding to 60% of HR_{max} for each participant. Two minutes were allowed to reach the targeting speed at the start of the exercise for all subjects. The moderate intensity has previously been shown to limit a systemic increase in neurochemical neuroplasticity inhibitors such as cortisol [35,39]. Heart rate, running velocity and rate of perceived exertion (RPE) of effort using the 15 point RPE 6-20 scale [40] were recorded every 5 min during the exercises.

2.5. Corticospinal excitability

Corticospinal excitability was assessed by means of single-pulse TMS applied to the abductor pollicis brevis (APB) area of the left motor cortex. TMS was delivered using a figure of eight magnetic coil connected to a magnetic stimulator Magstim 200² (Magstim, Whitland, Dyfed, UK). The coil was held tangentially to the skull with an angle of 45° from the anterior-posterior axis. The location of stimulation was firstly defined with reference to the cortical map and then precisely measured by assessing the hotspot of the APB. Hotspot was assessed by stimulating several positions using the same intensity and observing which gave the highest peak-to-peak MEP amplitude over 5 consecutive MEPs. MEP was recorded using two EMG electrodes placed on the APB and a ground electrode placed on the elbow of the same arm. Recording and direct observations were performed with the Biopac software (Biopac MP150, Biopac System Inc, USA).

To quantify changes in CS excitability in this study, the same protocol was applied. We used an intensity sufficient enough to evoke a peak-to-peak MEP amplitude of 1 mV (IS_{1mV}) in the resting APB at the beginning of the each experiment. The intensity was validated if 5 consecutive MEPs of the same amplitude were obtained [5]. An input-output curve (I/O curve) for 7 intensities varying from 70% to 130% of the IS_{1mV} by step of 10% was performed before (PRE) and 5 min after (POST5, POST_{PAS} 5) each intervention protocol (EX and EX + PAS₂₅) (see Fig. 1). Corticospinal excitability was also assessed 15 min (POST15, POST_{PAS} 15) and 30 min (POST30, POST_{PAS} 30) after the intervention by means of 15 single TMS pulses at IS_{1mV} intensity. This procedure permitted the assessment of the strength and integrity of corticomotor network and the analysis of exercise-induced effects [41]. The order of intensities for the I/O curve was randomized across participants and sessions, but remained fixed during each session. For each intensity, 15 single magnetic pulses were delivered with an interval of 4–5 s and averaged for statistical analyses. During the entire assessment and measurement, we asked to participants to remain in a rested state. All procedures were performed with the APB relaxed, and the participant seated in a chair, with their elbows and forearms resting on the table.

2.6. PAS₂₅ protocol

A facilitating PAS₂₅ stimulation paradigm was used as it was expected to increase corticospinal excitability [5]. Square wave pulses of 1 ms were electrically applied to the right median nerve by use of a single bipolar surface electrode placed on the wrist (Digitimer DS7AH, Digitimer LTD, UK). Stimulus intensity was set at 300% of each subjects' perceptual threshold, i.e. the lowest stimulation intensity a subject could perceive in the relaxed APB. The TMS pulse was applied 25 ms after the electrical stimuli at 100% of IS_{1mV}. This protocol was repeated 200 times at 0.25 Hz for a total duration of 15 min. Because PAS effectiveness has been shown to be influenced by attention, we asked subjects to count the number of stimuli during PAS₂₅ and to report it at different moments. This protocol was applied 5 min after the end of exercise, which was the time required to complete the POST MVIC and to ready the subject for testing.

2.7. Knee extensor maximal voluntary contraction torque

Maximal voluntary isometric contraction (MVIC) torque of the knee extensor muscles was measured before and immediately after the exercise (POST) to quantify any induced muscle fatigue. This test was performed on the right knee extensors with an isokinetic system (System pro, Biodex Medical System, New-York). MVIC was defined as the best performance obtained on two consecutive trials (1-min rest in between). Participants were seated comfortably and attached with a noncompliant strap on the trunk and ankle above the malleoli with knee angle of 70° (0° = leg extension) and hip angle of 90°. They performed a specific warm up prior to the PRE test to become accustomed to the movement and torques developed. The warm-up included several leg extensions at different angular velocities and two 5-s submaximal isometric contractions. Participants were verbally encouraged during each trial to perform the best performance possible.

2.8. Statistical analysis

For all variables, the Shapiro-Wilk test was first applied to determine the nature of the data distribution. Because variables were not normally distributed, the Friedman's ANOVA was used to highlight statistical differences which were then assessed by the Wilcoxon T-test with a significance level set at $p < 0.05$ and confirmed by the Cohen's effect size (ES). If the Friedman's ANOVA was not statistically different, a paired *t*-test was used with a significance level of $p < 0.05$. For each participant, MEP amplitudes out of the defined range ($Mean \pm 2SD$) were excluded from the measures. All values were expressed as $Mean \pm SD$ and $Mean \pm SE$ for figures.

3. Results

3.1. Locomotor velocity, HR and RPE

Despite different velocities of locomotion, HR was similar during all exercises (see Fig. 2a). However, average locomotor velocity was greater during downhill ($2.4 \pm 0.86 \text{ ms}^{-1}$) than during uphill ($1.25 \pm 0.25 \text{ ms}^{-1}$) exercises ($Z = 2.22$, $p = 0.01$; $ES = 1.9$) (see Fig. 2b). Perceived exhaustion (RPE) increased significantly for both conditions between the fifth minute and the end of the exercise until it reached 10.4 ± 3.9 for uphill ($Z = 2.19$, $p = 0.02$; $ES = 0.5$) and 10.3 ± 4.4 for downhill exercises ($Z = 2.7$, $p = 0.007$; $ES = 0.6$) (see Fig. 2c). No differences were found for RPE between conditions for each time point of the exercises ($Z < 1.8$, $p = 0.07$).

3.2. MVIC torque of knee extensors

No significant difference in knee extensor MVIC torque was found, neither between conditions, nor for time ($X^2 = 0.48$, $p = 0.92$), suggesting that no muscle fatigue occurred in knee extensor muscles following exercises (see Fig. 3).

3.3. MEP amplitude changes

No difference was found for the average stimulator intensity used to assess the resting motor threshold between all conditions before exercise ($X^2 = 4.22$, $p = 0.24$). Likewise, IS_{1mV} used during the experiment was the same for all conditions in these experiments (uphill $50.3 \pm 5.9\%$, downhill $49.4 \pm 5.3\%$) ($X^2 = 3.98$, $p = 0.27$).

Typical MEP traces for one subject are shown in Fig. 4. When exercise alone was undertaken, no MEP amplitude differences were seen between PRE and POST5 and POST15 for uphill and downhill locomotion. However, a significant increase ($X^2 = 10$, $p = 0.02$) of MEP amplitude at IS_{1mV} was observed at POST 30 compared to PRE for uphill and downhill locomotion (see Fig. 4). Furthermore, no significant differences were found for the slope of the I/O-curve at POST5 compared to PRE for both conditions (uphill: $Z = 0.53$, $p = 0.6$, $ES = 0.16$; downhill: $Z = 1.06$, $p = 0.28$, $ES = 0.25$) (see Fig. 5). Fig. 6 shows that compared to PRE values, MEP amplitude at POST30 was significantly greater than PRE, POST5 and POST15 values for both uphill ($Z < 2.35$, $p < 0.03$; $ES = 1.07$) and downhill ($Z < 2.6$, $p < 0.012$; $ES = 0.76$) exercises. However, MEP amplitude at POST30 was not significantly different between uphill and downhill exercises.

Similarly to exercise alone, EX+PAS₂₅ did not change the I/O curve slope between PRE and POST_{PAS} 5 for both conditions (uphill: $Z = 0.7$, $p = 0.47$, $ES = 0.16$; downhill: $Z = 0.08$, $p = 0.92$, $ES = 0.04$). Likewise, MEP amplitudes at POST_{PAS} 5, POST_{PAS} 15 and POST_{PAS} 30 were not different from PRE values after uphill running ($Z < 1.8$, $p < 0.48$, $ES < 1.04$). On the contrary, the MEP amplitude after downhill running at POST_{PAS} 30 was significantly greater than PRE values ($Z = 2.35$, $p = 0.02$, $ES = 1.4$) and POST_{PAS} 5 and POST_{PAS} 15 values ($Z < 2.9$, $p < 0.03$, $ES > 0.83$). Furthermore, the MEP amplitude at POST_{PAS} 5 was significantly greater after downhill than uphill running ($Z = 2.11$, $p = 0.03$, $ES = 1.4$).

4. Discussion

The aim of this study was to examine the changes in CS excitability following uphill versus downhill treadmill locomotor exercises performed at the same sub-maximal intensity without induced muscle fatigue. Moreover, using a PAS₂₅ protocol, we aimed to highlight if a subsequent PAS protocol modulate differently CS excitability changes compared to exercise alone. The main results were that there was an increase in CS excitability occurring 30-min after uphill and downhill exercise alone, without any difference between conditions. When exercise was following by PAS₂₅, only the downhill condition induced an increase in CS excitability 30-min after the end of the exercise.

4.1. Similar exercise intensity without muscle fatigue

To avoid any confounding effects related to exercise intensity and muscle fatigue, we fixed a submaximal intensity of exercise for both locomotor exercises. Indeed, although the nature of the exercises differed in terms of the knee extensor contraction mode (i.e. mostly concentric for uphill versus eccentric for downhill locomotion), both exercises were performed at the same intensity (60% of HR_{max}) with the same average rate of perceived exertion. Greater speed during downhill compared to uphill locomotor exercise despite the same heart rate is in agreement with previous findings that have documented lower metabolic cost associated

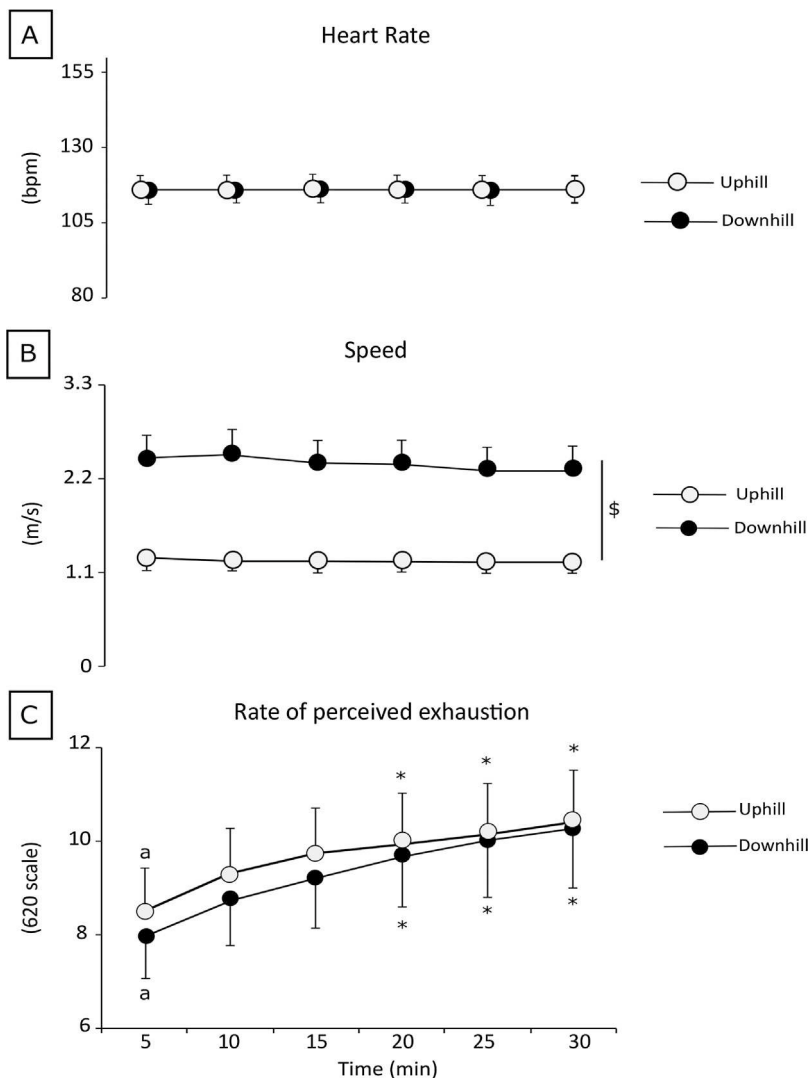


Fig. 2. Average heart rate (Panel A), treadmill speed (Panel B) and rate of perceived exertion (Panel C) (Borg scale) during exercises for both paradigms (Mean ± SE). * = Significantly different from previous values ($p < 0.05$), a = Significantly different from all other values ($p < 0.05$); \$ = Significantly different between conditions ($p < 0.05$).

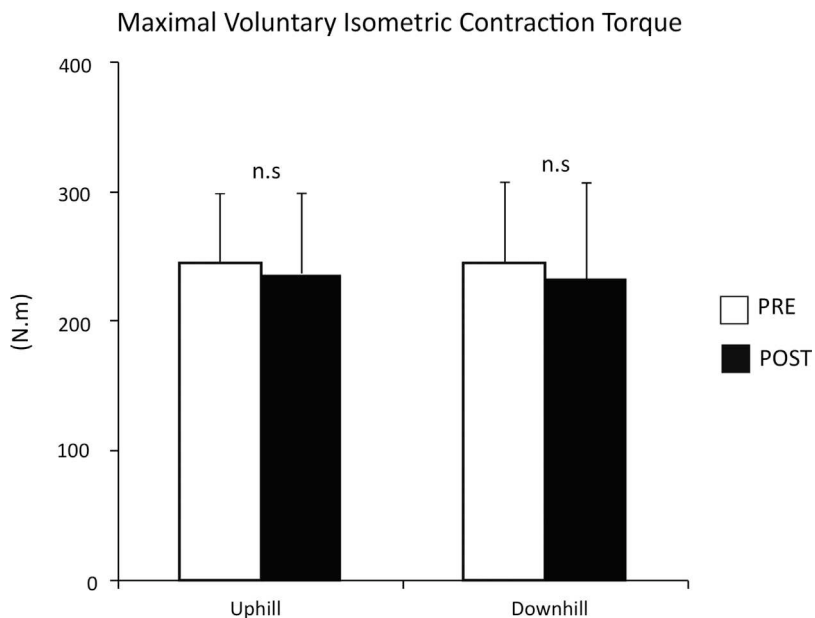


Fig. 3. MVIC torque of the knee extensor muscles before (PRE) and immediately after (POST) treadmill exercises (Mean ± SE). n.s.: not statistically different.

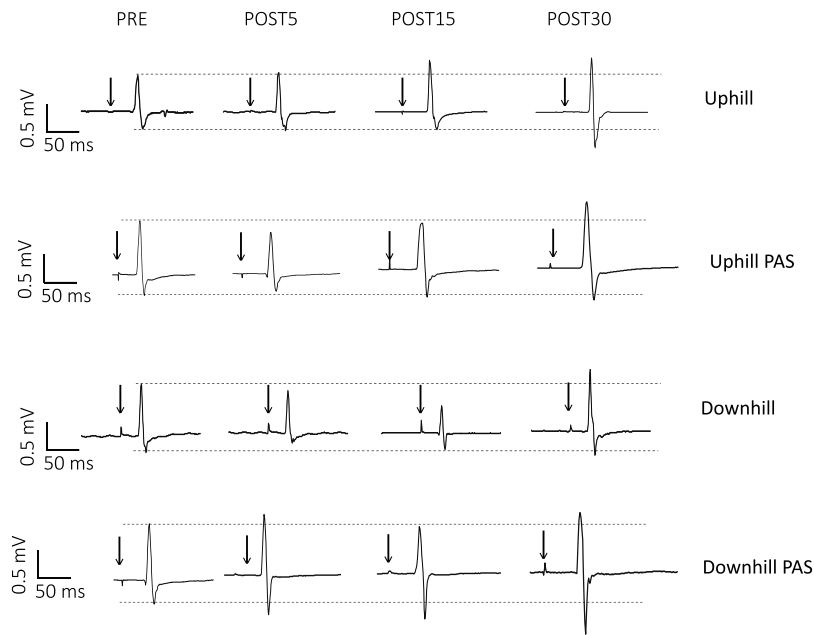


Fig. 4. EMG responses of the Abductor Pollicis Brevis in one representative subject to transcranial magnetic stimulation (100% IS_{1mV}) for both paradigms before and following uphill and downhill treadmill exercise.

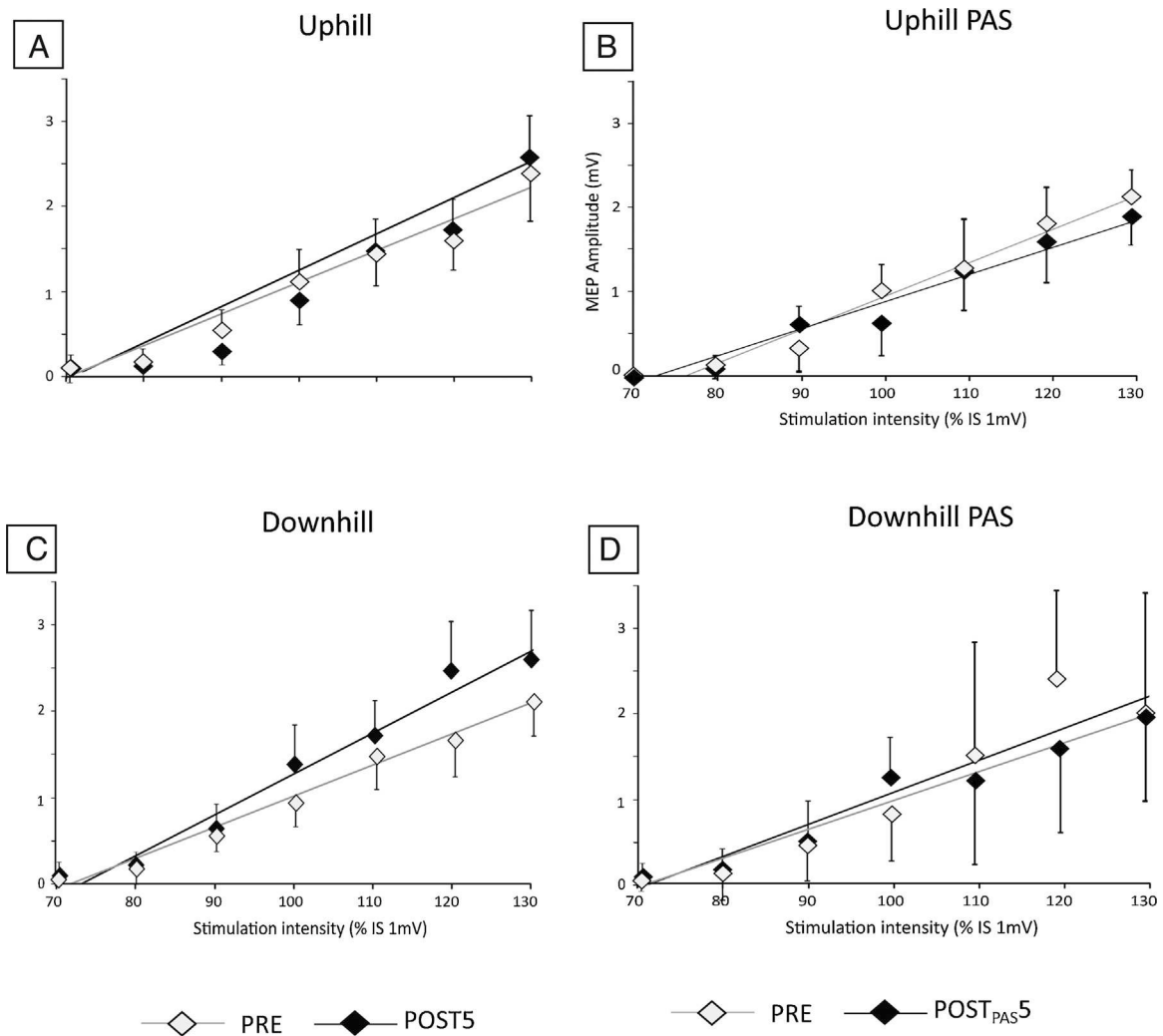


Fig. 5. Input-output curve before (PRE) and 5 min after (POST5) uphill (panel A) and downhill (panel C) treadmill exercises and after (POST_{PAS}5) uphill + PAS (panel B) and downhill + PAS (panel D) (Mean \pm SE). The slopes were not significantly different between PRE and POST5 for both conditions.

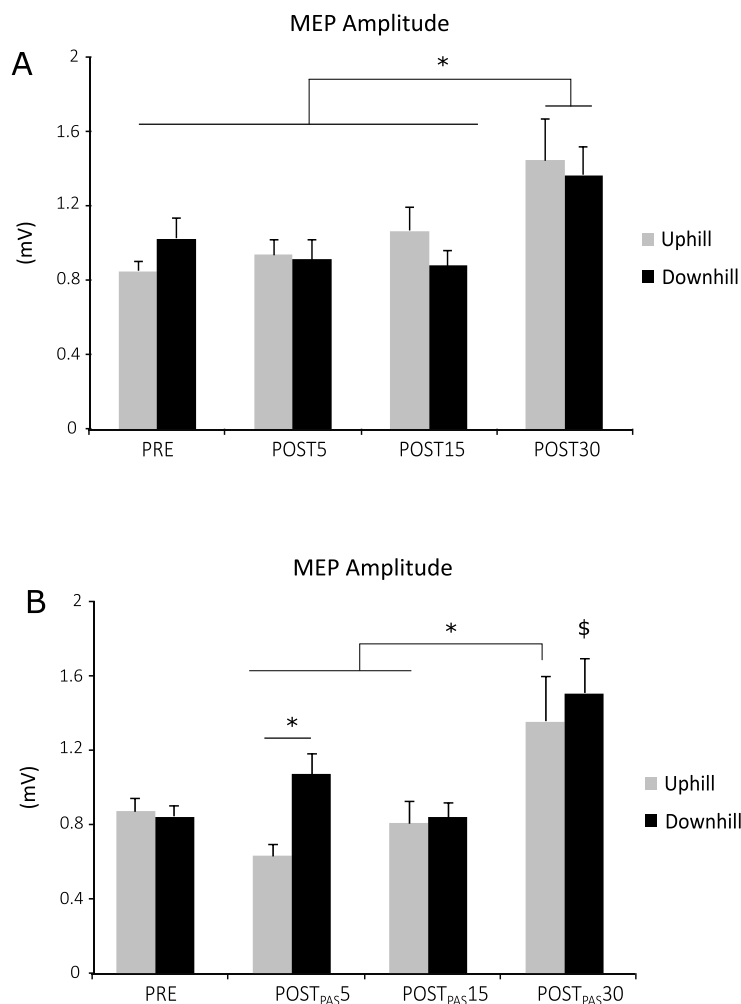


Fig. 6. MEP amplitude changes for exercise alone (Panel A) and exercise + PAS (Panel B) before (PRE) and following (POST5, POST15 and POST30) uphill (CON) and downhill (ECC) exercises. * = Significantly different for both conditions ($p < 0.05$, $Z < 2.8$). (Mean \pm SE).

with eccentric modes of contraction [19,42,43]. Moreover, maximal strength capacity was not altered following both exercises, suggesting that muscle fatigue did not occur in the knee extensor muscles. The absence of exercise-induced muscle fatigue may be explained by the low intensity of the exercise. Our data suggest therefore, that we successfully reproduced similar non-fatiguing conditions between both locomotor exercises that solicited the knee extensors with different modes of muscle contraction.

4.2. Effect of exercise on corticospinal excitability

Our findings also showed that an acute bout of locomotor aerobic exercise promotes CS excitability when tested in a non-exercise muscle; here the Abductor Pollicis Brevis, (APB). This result is in accordance with previous studies [4,10]. Enhancement of CS excitability in the APB likely results from an increase of M1 activity due to motor outputs acting on a facilitator system at the cortical level [44]. Also, increasing cardiovascular and metabolic demands during locomotor exercises [45] could in turn increase the effects of exercise upon neuroplasticity [39,46,47]. However, contrary to changes assessed in the exercised muscles, which have been observed immediately after exercise [48,49], our data suggest that a delayed onset (30 mins post exercise) is necessary to achieve CS excitability changes in a non-exercised muscle. This delayed effect could explain the lack of significant differences between I/O values between PRE and POST5 and POST_{PAS}5.

Our findings are of interest when considering physical activity as a therapeutic tool to improve brain function, the cardiovascular system and muscle strength. Specifically, the interest of eccentric non-fatiguing exercises to increase corticospinal excitability in a non-exercised-muscle (e.g. in the upper limbs) similarly to concentric is wide-ranging and manifold [50,51]. Indeed, as showed previously [18,19] and confirmed by the present results, the lower metabolic cost of eccentric exercises compared to concentric exercise allowed the attainment of higher muscular work for the same intensity (e.g.% maximal heart rate). This result in higher total work achieved at the end of eccentric exercises compared to concentric ones, and potentially to greater enhancement of neuromuscular system [52,53].

4.3. Effects of the mode of muscle contraction

Contrary to our original hypothesis, the present results suggest that changes in CS excitability induced by an aerobic locomotor exercise are not dependent upon the mode of muscle contraction, at least when tested in a non-exercised muscle. To our knowledge, all of the previous studies that have investigated the effects of the muscle mode of contraction on CS excitability have focused upon the exercised-muscle during isolated single-joint exercises. The findings of these studies highlighted an increase of CS excitability during concentric and eccentric contractions relative to rest [54], but with a lower amplitude for the eccentric than the con-

centric exercises [33,55]. The reduced CS excitability during ECC contraction was also obtained at rest, assessed by a decreases MEP amplitude during muscle lengthening compared to isometric contraction [56]. Likewise the slope of I/O curve was reduced adding to longer MEP latencies during lengthening compared to shortening [57]. However, only one study has provided findings concerning the duration of these effects after contractions, without showing differences in MEP area under the curve after fatiguing concentric and eccentric contraction in elbow flexors relative to rest [54].

It seems therefore that whole-body sub-maximal locomotor exercise with eccentric contractions of lower limb muscles leads to a delayed increase in CS excitability of upper-limb muscle. Thus, it appears that inhibitory mechanisms acting at the spinal level, which depress corticospinal excitability in the exercising muscle did not influence the CS excitability of the upper limb in the non-exercised muscle. However, due to lack of measurement of spinal excitability (e.g. H reflex), we cannot identify the precise origin of the observed changes. We hypothesize that with respect to the different medullary level of upper limb and lower limb muscles, inhibitory spinal mechanisms acting on the lower limb muscles would not have influenced the upper limb muscle. Moreover, we can also hypothesize that M-wave changes in the APB were the same for both exercises as, except for the slope, exercise characteristics were the same (intensity, duration, and hour of day).

4.4. Homeostatic regulation of corticospinal plasticity

Contrary to previous findings that applied a facilitating PAS protocol after an aerobic bout of exercise [8,10], CS excitability was significantly enhanced at POST_{PAS}30 only after downhill running. Furthermore, when exercise was following by PAS₂₅, CS excitability was not changed at POST_{PAS}5 compared to PRE values for both exercises, whereas it was significantly greater after downhill than uphill running. These results suggest that PAS₂₅ enables us to highlight specific modulations of CS excitability depending on the mode of muscle contraction during exercise, likely related to indirect *trans*-cerebellar sensory pathways [7]. Indeed, it is known that an acute bout of aerobic exercise increases CS excitability (see 4.2) and can prime cortical changes [7]. Moreover, according to Carson and Kennedy [6], CS changes induced by PAS are mostly mediated at cortical level. In this study, exercise intensity was defined at 60% of the maximal HR for each subject. Knowing the specificities of the eccentric muscle mode of contraction, it could be suggested that for the same%HR, downhill running induced a greater cortical demand [24] also increased the cerebral blood flow [34] thus promoting exercise-induced CS changes. However, we can not explain precisely why this specific exercise-induced effect was not shown with the exercise only paradigm. This result could probably be explained by the Bienenstock-Cooper-Munro (BCM) theory of bidirectional synaptic plasticity whereby the threshold leading to a potentiation or a depression of the synaptic excitability could vary according to the history of synaptic activity [14].

5. Conclusion

The present study shows that sub-maximal non-fatiguing locomotor exercise on a treadmill affects CS excitability within a delayed period of 30-min when it is tested in a muscle not directly implicated in the exercise. The predominant mode of muscle contraction of the knee extensors during uphill versus downhill locomotor activities does not influence the CS excitability changes. However, it appears that specific neural changes exist in uphill compared to downhill running exercises as highlighted by different responses when exercises were followed by a facilitating PAS₂₅ protocol. The main limitation of this study was that we did not

record the M-wave compound in both the exercised (quadriceps) and non-exercised (APB) muscles. Hence, we cannot speculate as to the neuromuscular changes which could have potentially affected changes in MEP. Further studies should focus on the cortical systems targeting by PAS to explain the different CS changes between these two paradigms: exercise alone and exercise + PAS.

Conflicts of interest

All authors declare no conflicts of interest. The results of the present study do not constitute endorsement by ACSM. All results are presented honestly without fabrication or falsification data.

Funding disclosure

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgement

We thank Prof. Christine Marie for her feedback on the manuscript.

References

- [1] I. Ruotsalainen, J.P. Ahtiainen, D.J. Kidgell, J. Avela, Changes in corticospinal excitability during an acute bout of resistance exercise in the elbow flexors, *Eur. J. Appl. Physiol.* 114 (2014) 1545–1553, <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-014-2884-z>.
- [2] Y.K. Chang, J.D. Labban, J.I. Gapin, J.L. Etnier, The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis, *Brain Res.* 1453 (2012) 87–101, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2012.02.068>.
- [3] J. Cirillo, A.P. Lavender, M.C. Ridding, J.G. Semmler, Motor cortex plasticity induced by paired associative stimulation is enhanced in physically active individuals, *J. Physiol.* 587 (2009) 5831–5842, <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2009.181834>.
- [4] M.N. McDonnell, J.D. Buckley, G.M. Opie, M.C. Ridding, J.G. Semmler, A single bout of aerobic exercise promotes motor cortical neuroplasticity, *J. Appl. Physiol.* 114 (2013) 1174–1182, <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01378.2012>.
- [5] K. Stefan, E. Kunesch, L.G. Cohen, R. Benecke, J. Classen, Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation, *Brain* 123 (Pt. 3) (2000) 572–584.
- [6] R.G. Carson, N.C. Kennedy, Modulation of human corticospinal excitability by paired associative stimulation, *Front. Hum. Neurosci.* 7 (2013) 823, <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2013.00823>.
- [7] C.S. Mang, K.E. Brown, J.L. Neva, N.J. Snow, K.L. Campbell, L.A. Boyd, Promoting motor cortical plasticity with acute aerobic exercise: a role for cerebellar circuits, *Neural Plast.* 2016 (6797928) (2016), <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6797928>.
- [8] A.M. Singh, J.L. Neva, W.R. Staines, Acute exercise enhances the response to paired associative stimulation-induced plasticity in the primary motor cortex, *Exp. Brain Res.* 232 (2014) 3675–3685, <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-014-4049-z>.
- [9] A.M. Singh, R.E. Duncan, J.L. Neva, W.R. Staines, Aerobic exercise modulates intracortical inhibition and facilitation in a nonexercised upper limb muscle, *BMC Sports Sci. Med. Rehabil.* 6 (2014) 23–33, <http://dx.doi.org/10.1186/2052-1847-6-23>.
- [10] C.S. Mang, N.J. Snow, K.L. Campbell, C.J.D. Ross, L. Boyd, A single bout of high-intensity aerobic exercise facilitates response to paired associative stimulation and promotes sequence-specific implicit motor learning, *J. Appl. Physiol.* 117 (2014) 1325–1336, <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00498.2014>.
- [11] C.S. Mang, N.J. Snow, K.L. Campbell, C.J.D. Ross, L.A. Boyd, A single bout of exercise facilitates response to paired associative stimulation and promotes implicit sequence-specific motor learning, *J. Appl. Physiol.* 117 (2014) 1325–1336, <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00498.2014>.
- [12] L.M. Rogers, D.a. Brown, J.W. Stinear, The effects of paired associative stimulation on knee extensor motor excitability of individuals post-stroke: a pilot study, *Clin. Neurophysiol.* 122 (2011) 1211–1218, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2010.11.006>.
- [13] J.F.M. Müller, Y. Orekhov, Y. Liu, U. Ziemann, Homeostatic plasticity in human motor cortex demonstrated by two consecutive sessions of paired associative stimulation, *Eur. J. Neurosci.* 25 (2007) 3461–3468, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05603.x>.
- [14] P. Jedlicka, Synaptic plasticity, metaplasticity and BCM theory, *Bratisl. Lek. Listy* 103 (2002) 137–143.

- [15] M.-E. Isner-Horobeti, S.P. Dufour, P. Vautravers, B. Geny, E. Coudeyre, R. Richard, Eccentric exercise training: modalities, applications and perspectives, *Sports Med.* 43 (2013) 483–512, <http://dx.doi.org/10.1007/s40279-013-0052-y>.
- [16] J.G.M. Beltman, a J. Sargeant, W. van Mechelen, A. de Haan, Voluntary activation level and muscle fiber recruitment of human quadriceps during lengthening contractions, *J. Appl. Physiol.* 97 (2004) 619–626, <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01202.2003>.
- [17] J. Duclay, A. Martin, Evoked H-Reflex and V-Wave responses during maximal isometric, concentric, and eccentric muscle contraction, *J. Neurophysiol.* 94 (2005) 3555–3562, <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00348.2005>.
- [18] S.P. Dufour, E. Lampert, S. Doutreleau, E. Lonsdorfer-Wolf, V.L. Billat, F. Piquard, R. Richard, Eccentric cycle exercise: training application of specific circulatory adjustments, *Med. Sci. Sport. Exerc.* 36 (2004) 1900–1906, <http://dx.doi.org/10.1249/01.MSS.0000145441.80209.66>.
- [19] S. Perrey, A. Betik, R. Candau, J.D. Rouillon, R.L. Hughson, Comparison of oxygen uptake kinetics during concentric and eccentric cycle exercise, *J. Appl. Physiol.* 91 (2001) 2135–2142.
- [20] A. Samaei, A.H. Bakhtiari, A. Hajihassani, E. Fatemi, F. Motaharinezhad, Uphill and downhill walking in multiple sclerosis: a randomized controlled trial, *Int. J. MS Care* 18 (2016) 34–41, <http://dx.doi.org/10.7224/1537-2073.2014-072>.
- [21] Y.-R. Yang, Y.-Y. Lee, S.-J. Cheng, R.-Y. Wang, Downhill walking training in individuals with Parkinson's disease: a randomized controlled trial, *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 89 (2010) 706–714, <http://dx.doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181e721c5>.
- [22] J. Duchateau, R.M. Enoka, Neural control of lengthening contractions, *J. Exp. Biol.* 219 (2016) 197–204, <http://dx.doi.org/10.1242/jeb.123158>.
- [23] G. Guilhem, C. Cornu, a Guével, A. Gue, Neuromuscular and muscle-tendon system adaptations to isotonic and isokinetic eccentric exercise, *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 53 (2010) 319–341, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jrehab.2010.04.003>.
- [24] Y. Fang, V. Siemionow, V. Sahgal, F. Xiong, G.H. Yue, Distinct brain activation patterns for human maximal voluntary eccentric and concentric muscle actions, *Brain Res.* 1023 (2004) 200–212, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2004.07.035>.
- [25] P. Aagaard, E.B. Simonsen, J.L. Andersen, S.P. Magnusson, J. Halkjaer-Kristensen, P. Dyhre-Poulsen, Neural inhibition during maximal eccentric and concentric quadriceps contraction: effects of resistance training, *J. Appl. Physiol.* 89 (2000) 2249–2257, <http://dx.doi.org/10.1097/00005768-199805001-01178>.
- [26] R.M. Enoka, Eccentric contractions require unique activation strategies by the nervous system, *Am. Physiol. Soc.* 233 (1996) 2339–2349.
- [27] J. Duclay, B. Pasquet, A. Martin, J. Duchateau, Specific modulation of spinal and cortical excitabilities during lengthening and shortening submaximal and maximal contractions in plantar flexor muscles, *J. Appl. Physiol.* 117 (2014) 1440–1450, <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00489.2014>.
- [28] M. Gruber, V. Linnamo, V. Strojnik, T. Rantalainen, J. Avela, Excitability at the motoneuron pool and motor cortex is specifically modulated in lengthening compared to isometric contractions, *J. Neurophysiol.* 101 (2009) 2030–2040, <http://dx.doi.org/10.1152/jn.91104.2008>.
- [29] N. Babault, M. Pousson, Y. Ballay, J. Van Hoecke, Activation of human quadriceps femoris during isometric concentric, and eccentric contractions, *J. Appl. Physiol.* 91 (2001) 2628–2634.
- [30] D. Hahn, B.W. Hoffman, T.J. Carroll, A.G. Cresswell, Cortical and spinal excitability during and after lengthening contractions of the human plantar flexor muscles performed with maximal voluntary effort, *PLoS One* 7 (2012) e49907, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0049907>.
- [31] Y. Fang, V. Siemionow, V. Sahgal, F. Xiong, G.H. Yue, Greater movement-related cortical potential during human eccentric versus concentric muscle contractions, *J. Neurophysiol.* 86 (2001) 1764–1772, Article.
- [32] H. Sekiguchi, T. Kimura, K. Yamanaka, K. Nakazawa, Lower excitability of the corticospinal tract to transcranial magnetic stimulation during lengthening contractions in human elbow flexors, *Neurosci. Lett.* 312 (2001) 83–86, [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)02197-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(01)02197-8).
- [33] J. Duclay, B. Pasquet, A. Martin, J. Duchateau, Specific modulation of corticospinal and spinal excitabilities during maximal voluntary isometric, shortening and lengthening contractions in synergist muscles, *J. Physiol.* 589 (2011) 2901–2916, <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2011.207472>.
- [34] J. Mazerie, N. Bourdillon, G. Derosiere, F. Alexandre, S. Perrey, Larger brain oxygenation changes during downhill than uphill walking, in: 16th Annu. Meet. French Soc. Pharmacol. Ther., Dijon, 2012, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1472-8206.2010.01032.x>.
- [35] M.V. Sale, M.C. Ridding, M.A. Nordstrom, Cortisol inhibits neuroplasticity induction in human motor cortex, *J. Neurosci.* 28 (2008) 8285–8293, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1963-08.2008>.
- [36] H. Assadi, R. Lepers, Comparison of the 45-second/15-second intermittent running field test and the continuous treadmill test, *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 7 (2012) 277–284.
- [37] K.-S. Park, M.-G. Lee, Effects of unaccustomed downhill running on muscle damage, oxidative stress, and leukocyte apoptosis, *J. Exerc. Nutr. Biochem.* 19 (2015) 55–63, <http://dx.doi.org/10.5717/jenb.2015.15050702>.
- [38] I. Pokora, K. Kempa, S.J. Chrapusta, J. Langfort, Effects of downhill and uphill exercises of equivalent submaximal intensities on selected blood cytokine levels and blood creatine kinase activity, *Biol. Sport* 31 (2014) 173–178, <http://dx.doi.org/10.5604/20831862.1111434>.
- [39] S. Rojas Vega, H.K. Strüder, B. Vera Wahrman, A. Schmidt, W. Bloch, W. Hollmann, Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans, *Brain Res.* 1121 (2006) 59–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.105>.
- [40] G.a. Borg, Psychophysical bases of perceived exertion, *Med. Sci. Sports Exerc.* 14 (1982) 377–381, <http://dx.doi.org/10.1249/00005768-198205000-00012>.
- [41] F. Lebon, N. Gueugneau, C. Papaxanthis, Stimulation magnétique transcrânienne et imagerie motrice: corrélats neurophysiologiques de l'action mentalement simulée, *Mov. Sport Sci. Sci. Mot.* (2013) 21–30, <http://dx.doi.org/10.1051/sm/2013069>.
- [42] V. Chavanelle, P. Sirvent, G. Ennequin, K. Caillaud, C. Montaurier, B. Morio, N. Boisseau, R. Richard, Comparison of oxygen consumption in rats during uphill (Concentric) and downhill (Eccentric) treadmill exercise tests, *J. Sport Sci. Med.* 13 (2014) 689–694.
- [43] A.E. Minetti, C. Moia, G.S. Roi, D. Susta, G. Ferretti, Energy cost of walking and running at extreme uphill and downhill slopes, *J. Appl. Physiol.* 93 (2002) 1039–1046, <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01177.2001>.
- [44] A. Ishii, M. Tanaka, Y. Watanabe, Neural mechanisms of mental fatigue, *Rev. Neurosci.* 25 (2014) 1–11, <http://dx.doi.org/10.1515/revneuro-2014-0028>.
- [45] S.K. Sidhu, B. Lauber, A.G. Cresswell, T.J. Carroll, Sustained cycling exercise increases intracortical inhibition, *Med. Sci. Sports Exerc.* 45 (2013) 654–662, <http://dx.doi.org/10.1249/MSS.0b013e31827b119c>.
- [46] K. Knaepen, M. Goekint, E.M. Heyman, R. Meeusen, Neuroplasticity – exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects, *Sports Med.* 40 (2010) 765–801, <http://dx.doi.org/10.2165/11534530-000000000-00000>.
- [47] L.T. Ferris, J.S. Williams, C.L. Shen, The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function, *Med. Sci. Sports Exerc.* 39 (2007) 728–734, <http://dx.doi.org/10.1249/mss.0b013e31802f04c7>, r00005768-200704000-00020[pii].
- [48] S. Kotan, S. Kojima, S. Miyaguchi, K. Sugawara, H. Onishi, Depression of corticomotor excitability after muscle fatigue induced by electrical stimulation and voluntary contraction, *Front. Hum. Neurosci.* 9 (2015) 1–7, <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2015.00363>.
- [49] T.J. O'Leary, M.G. Morris, J. Collett, K. Howells, Central and peripheral fatigue following non-exhaustive and exhaustive exercise of disparate metabolic demands, *Scand. J. Med. Sci. Sports* (2015), <http://dx.doi.org/10.1111/sms.12582>.
- [50] G.M. Petzinger, B.E. Fisher, S. McEwen, J.a. Beeler, J.P. Walsh, M.W. Jakowec, Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease, *Lancet Neurol.* 12 (2013) 716–726, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70123-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70123-6).
- [51] K. Hötting, B. Röder, Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37 (2013) 2243–2257, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.005>.
- [52] M. Roig, K. O'Brien, G. Kirk, R. Murray, P. McKinnon, B. Shadgan, W.D. Reid, The effects of eccentric versus concentric resistance training on muscle strength and mass in healthy adults: a systematic review with meta-analysis, *Br. J. Sports Med.* 43 (2009) 556–568, <http://dx.doi.org/10.1136/bjism.2008.051417>.
- [53] N. Hedayatpour, D. Falla, Physiological and Neural Adaptations to Eccentric Exercise: Mechanisms and Considerations for Training, (2015), D.O.I: 10.1155/2015/193741.
- [54] W.N. Lösscher, M.M. Nordlund, Central fatigue and motor cortical excitability during repeated shortening and lengthening actions, *Cortical Nerve* 25 (2002) 864–872, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.10124>.
- [55] A. Uematsu, H. Obata, T. Endoh, T. Kitamura, T. Hortobágyi, K. Nakazawa, S. Suzuki, Asymmetrical modulation of corticospinal excitability in the contracting and resting contralateral wrist flexors during unilateral shortening, lengthening and isometric contractions, *Exp. Brain Res.* 206 (2010) 59–69, <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-010-2397-x>.
- [56] L. Chye, K. Nosaka, L. Murray, D. Edwards, G. Thickbroom, Corticomotor excitability of wrist flexor and extensor muscles during active and passive movement, *Hum. Mov. Sci.* 29 (2010) 494–501, <http://dx.doi.org/10.1016/j.humov.2010.03.003>.
- [57] J.P. Coxon, J.W. Stinear, W.D. Byblow, Amplitude of muscle stretch modulates corticomotor gain during passive movement, *Brain Res.* 1031 (2005) 109–117, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2004.10.062>.

V.1.2. Synthèse

Les résultats de cette étude confirment qu'un exercice sous-maximal non fatigant de durée moyenne (30 min) est suffisant pour augmenter l'amplitude des MEP enregistrés au niveau d'un muscle de la main 30 min après la fin de l'exercice. Le mode de contraction musculaire principal des muscles locomoteurs lors de l'exercice n'a pas eu d'effet sur la magnitude de l'augmentation de l'excitabilité corticospinale du muscle court abducteur du pouce. Toutefois, seule la condition de descente a permis une augmentation spécifique de l'excitabilité corticospinale 30 min après la PAS₂₅. Au regard du délai nécessaire à l'augmentation significative des MEP après les deux exercices, et des activations cérébrales spécifiques à un exercice de marche/ course à pied en descente, l'augmentation de l'excitabilité corticospinale observée dans un muscle non-impliqué de l'exercice pourrait être le résultat des changements hémodynamiques de l'exercice. Les modulations spécifiques de l'excitabilité corticospinale par le protocole de PAS₂₅, lors de la session en descente, peuvent également dépendre des réponses hémodynamiques et nerveuses spécifiques liées à l'exercice. Les effets de la PAS peuvent être modulés par la présence de certains neurotransmetteurs, favorisant ou non la neuroplasticité. De plus, selon la théorie de Bienenstock-Cooper-Munro relative à la bi-directionnalité de la plasticité synaptique, les effets de ce type de protocole peuvent également être influencés par les modulations antérieures de l'état d'excitabilité des réseaux synaptiques. Tandis qu'un état d'excitabilité faible potentialiserait les effets de ce protocole, l'application de ce même protocole sur un réseau déjà potentialisé pourrait annuler les effets de la PAS₂₅, ou même avoir un effet inverse et réduire les réponses. Il est probable qu'une intégration d'afférences sensorielles et/ ou des changements de concentration de neurotransmetteurs différents aient eu lieu entre la montée et la descente. Dès lors, alors que l'augmentation de l'excitabilité corticospinale n'aurait pas été influencée par ces réponses lors de l'exercice seul, la PAS₂₅ pourrait avoir mis en évidence une modulation spécifique des réseaux intracorticaux en fonction de l'exercice réalisé.

Pour tester cette hypothèse, notre seconde étude avait pour but d'identifier si le mode de contraction musculaire pouvait effectivement moduler les effets neuroplastiques d'un exercice, et interagir avec l'apparition de la fatigue neuromusculaire au cours d'un exercice.

V.2. Etude 2

**Changements corticospinaux induits par un exercice concentrique
versus excentrique fatigant**

*Corticospinal changes induced by fatiguing eccentric versus concentric
exercise*

Yoann M. Garnier, Christos Paizis, Romuald Lepers,

Publié dans European Journal of Sport Science (2018) Epub

doi: 10.1080/17461391.2018.1497090

V.2.1. Résumé

Cette étude a évalué les changements neuromusculaires et corticospinaux pendant et après un exercice sous-maximal fatigant des extenseurs du genou dans deux modes de contraction musculaire différents (concentrique versus excentrique). Douze sujets ont réalisé deux exercices des extenseurs du genou dans un mode concentrique ou excentrique, à un même niveau de moment musculaire, et pour un même travail total. L'exercice consistait en 10 séries de 10 répétitions à une intensité correspondant à 80% du moment maximal volontaire isométrique (MVIC). Le MVIC, le niveau d'activation volontaire maximal (NAV), et les réponses à des contractions électriques évoquées au niveau des extenseurs de genou ont été évalués avant et après l'exercice. L'amplitude des potentiels moteurs évoqués (MEP) et la période de silence corticale (CSP) des muscles vastus medialis (VM) et rectus femoris (RF) ont été évaluées avant, pendant et après l'exercice. Des réductions similaires du MVIC (-13%), du NAV (-12%) et de l'amplitude de la secousse (-12%) ont été observées après les deux exercices. Pour le VM et le RF, l'amplitude des MEP est restée inchangée au cours des deux exercices. De même, l'amplitude des MEP pour l'ensemble de la courbe de recrutement de ces deux muscles est restée inchangée après l'exercice. Pour le muscle RF, la CSP a augmenté lors de l'exercice concentrique, et est restée plus grande après l'exercice. Pour le muscle VM, la période de silence était réduite après l'exercice excentrique uniquement. En conclusion, pour un même travail musculaire total, les contractions concentriques et excentriques des muscles extenseurs du genou ont induit une modification similaire des réponses neuromusculaires. Pour les deux muscles étudiés, aucune modulation de l'excitabilité corticospinale n'a été observée pendant ou après l'exercice concentrique ou excentrique. Cependant, l'inhibition intracorticale a montré des modulations spécifiques pendant et après l'exercice.

ORIGINAL ARTICLE

Corticospinal changes induced by fatiguing eccentric versus concentric exercise

YOANN M. GARNIER ¹, CHRISTOS PAIZIS^{1,2}, & ROMUALD LEPERS¹

¹INSERM UMR1093-CAPS, Université Bourgogne Franche-Comté, UFR des Sciences du Sport, Dijon, France & ²Centre d'Expertise de la Performance, Université Bourgogne Franche-Comté, UFR des Sciences du Sport, Dijon, France

Abstract

The present study assessed neuromuscular and corticospinal changes during and after a fatiguing submaximal exercise of the knee extensors in different modes of muscle contraction. Twelve subjects performed two knee extensors exercises in a concentric or eccentric mode, at the same torque and with a similar total impulse. Exercises consisted of 10 sets of 10 repetitions at an intensity of 80% of the maximal voluntary isometric contraction torque (MVIC). MVIC, maximal voluntary activation level (VAL) and responses of electrically evoked contractions of the knee extensors were assessed before and after exercise. Motor evoked potential amplitude (MEP) and cortical silent period (CSP) of the vastus medialis (VM) and rectus femoris (RF) muscles were assessed before, during and after exercise. Similar reductions of the MVIC (−13%), VAL (−12%) and a decrease in the peak twitch (−12%) were observed after both exercises. For both VM and RF muscles, MEP amplitude remained unchanged during either concentric or eccentric exercises. No change of the MEP amplitude input–output curves was observed post-exercise. For the RF muscle, CSP increased during the concentric exercise and remained lengthened after this exercise. For the VM muscle, CSP was reduced after the eccentric exercise only. For a similar amount of total impulse, concentric and eccentric knee extensor contractions led to similar exercise-induced neuromuscular response changes. For the two muscles investigated, no modulation of corticospinal excitability was observed during or after either concentric or eccentric exercises. However, intracortical inhibition showed significant modulations during and after exercise.

Keywords: *Single-joint exercise, concentric, eccentric, knee extensor muscles, neuromuscular fatigue*

Highlights

- The mode of muscle contraction (concentric versus eccentric) induces specific modulations of corticospinal excitability.
- Concentric and eccentric submaximal contractions performed with the same intensity and training impulse induce a similar amount of fatigue.
- Corticospinal excitability remains stable during submaximal concentric versus eccentric fatiguing exercises for both vastus medialis and rectus femoris muscles.
- Cortical silent period changes following fatiguing exercise depend on the mode of muscle contractions (concentric versus eccentric) and the muscle chiefs (vastus medialis versus rectus femoris).

Introduction

The mode of muscle contraction for isometric and anisometric (concentric or eccentric) contractions can induce specific modulations of corticospinal excitability (Duchateau & Enoka, 2016). Studies reported a reduced corticospinal excitability during eccentric compared to concentric maximal contractions (Duclay, Pasquet, Martin, & Duchateau, 2011), or compared to isometric contractions at a

submaximal intensity (50% of maximal voluntary contraction) (Gruber, Linnamo, Strojnik, Rantalainen, & Avela, 2009). In contrast Löscher and Nordlund (2002) observed that corticospinal excitability of the biceps brachii did not differ between concentric and eccentric maximal contractions. This discrepancy could result from the intensity of contraction, the nature of the muscles investigated or the muscle length used for testing (Doguet et al., 2017). Spinal

inhibitory mechanisms acting either pre- or post-synaptically have been proposed to account for the reduced corticospinal excitability during eccentric contraction (Duclay et al., 2011; Gruber et al., 2009), with the recurrent inhibition as the main mechanism acting post-synaptically (Barrué-Belou, Marque, & Duclay, 2018). However, the way these inhibitory mechanisms modulate the corticospinal excitability of synergistic muscles during eccentric contractions may differ (Duclay et al., 2011).

Discrepancy also exists regarding the cortical silent period (CSP) during eccentric contraction, being reduced (Duclay et al., 2011) or unchanged (Löscher & Nordlund, 2002) compared to concentric contractions. The shorter CSP during eccentric contraction would reflect an enhanced cortical excitability (Duclay et al., 2011), which is in accordance with the greater cortical activity related to greater afferent feedback from muscle spindle receptors in lengthened muscles (Fang, Siemionow, Sahgal, Xiong, & Yue, 2001) and to a larger brain area engaged during muscle lengthening (Fang, Siemionow, Sahgal, Xiong, & Yue, 2004). Additionally, increased cortical activity has been suggested as a strategy to compensate for spinal inhibition during eccentric contractions (Gruber et al., 2009; Gruet et al., 2014).

In presence of neuromuscular fatigue, corticospinal excitability can be either reduced for the hand muscle at low-intensity contraction (10% MVIC, Kotan, Kojima, Miyaguchi, Sugawara, & Onishi, 2015), or unchanged for the elbow flexors (Löscher & Nordlund, 2002) and the knee extensors (Gruet et al., 2014) after near-maximal intensity exercise. Similarly, corticospinal excitability appeared enhanced (Löscher & Nordlund, 2002), unchanged (Gruet et al., 2014) or even depressed (Ruotsalainen, Ahtiainen, Kidgell, & Avela, 2014) with fatigue when assessed using maximal contractions during a fatiguing exercise. These inconsistent results between studies highlight the task-dependency of neuromuscular fatigue regarding the mode of muscle contraction and exercise intensity or training impulse. Indeed, excitatory inputs from the motor command and feedback from multiple afferents are received by the motoneurons during contractions (Taylor, Amann, Duchateau, Meeusen, & Rice, 2016), which could modulate corticospinal changes differently during and after exercise. Accordingly, the mode of muscle contraction during anisometric contraction could play a role in corticospinal changes with fatigue, particularly because of the different neuronal control between concentric or eccentric contractions (Duchateau & Enoka, 2016). Confounding factors such as exercise intensity or total impulse should thus be monitored to assess corticospinal excitability changes related to the mode of muscle contraction.

This study aimed to investigate neuromuscular fatigue and corticospinal excitability changes during and after fatiguing submaximal concentric or eccentric contractions of the knee extensors. Submaximal torque level was preferred to maximal contractions because: (1) in daily life, muscle contractions are usually performed at submaximal level, and (2) maximal contractions, especially in eccentric mode, could lead to muscular damage and great peripheral fatigue (Piitulainen, Komi, Linnamo, & Avela, 2008) that could alter corticospinal excitability and create a confounding factor. In order to match the level of fatigue following the submaximal lengthening or shortening contractions, the torque–time integral or impulse (torque \times time) was similar in the two conditions (Rozand, Cattagni, Theurel, Martin, & Lepers, 2014). Because of the specific modulations at the cortical and spinal level during eccentric contractions (Gruber et al., 2009) and the depressed motoneurons excitability with fatigue (Taylor et al., 2016), we hypothesized that for a similar amount of muscle fatigue, a greater increase in corticospinal excitability would be observed after eccentric contractions.

Materials and methods

Participants

Twelve healthy males (age: 27.8 ± 8 years; mass: 73.4 ± 4.2 kg; height: 175.1 ± 6.3 cm) with no history of neurological disorder or injury were recruited for this study. Participants practised recreational activities (weekly training: 3 ± 4 h), but none of them was experienced with strength training. All participants provided written informed consent prior to the experiment and were asked if they had taken any medication or had any acute illness, injury or infection. The study conformed to the standards set by the World Medical Association Declaration of Helsinki, “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” (2008), and was approved by the local ethics committee.

Study design

Participants attended the laboratory three times; on different days each separated by at least 72 h. Subjects were familiarized with transcranial magnetic stimulation (TMS), peripheral nerve stimulation (PNS), concentric and eccentric contractions, and maximal voluntary isometric contraction (MVIC) of the knee extensors during a first session. The following two experimental sessions consisted of 10 sets of 10 contractions of the knee extensors with the dominant leg, with a 30-s rest between sets. All subjects

contralateral patella. The EMG signals were recorded at a sampling rate of 2 kHz and filtered (10–500 Hz) using the Acq-Knowledge analysis software (Model MP150, Biopac System, Santa Barbara, CA). To avoid any confounding thixotropic effects, all stimulations (TMS and PNS) were automatically triggered at 45° of knee angle flexion (0° = fully extended) (Guissard & Duchateau, 2006). Analysis of the root mean square values of the EMG signal (RMS-EMG) was performed over a 100-ms period at the contraction peak during the MVIC.

Neuromuscular function

Before neuromuscular testing, participants performed a warm-up including a total of 40 isokinetic contractions at submaximal intensities and different angular velocities (from –60 to 120°/s). The MVIC value was defined as the peak torque reached during a 5-s maximal contraction of the knee extensors performed with 45° knee angle flexion (0° = fully extended), assessed before and immediately (within 30 s) after completion of the exercise. Before exercise, participants performed two trials and a third one was added if the peak torque achieved during the second trial was 5% greater than the first one. Concomitantly, the voluntary activation level (VAL) of the knee extensors was assessed by comparing the mechanical response evoked by a 100 Hz doublet superimposed on the MVIC (Dt 100Hz_{Sup}) with the response evoked at rest by a second 100 Hz doublet after MVIC (see Figure 1). The correction proposed by Strojnik and Komi (1998) including the value of the torque at the moment of the stimulation (MVIC_{Stim}) was shown as a reliable method for the VAL calculation (Behrens et al., 2017) and was used as follow:

$$\text{VAL} = \left[1 - \left(\left(\frac{\text{MVIC}_{\text{stim}}}{\text{MVC}} \right) \times \left(\frac{\text{Dt } 100\text{Hz}_{\text{Sup}}}{\text{Dt } 100\text{Hz}} \right) \right) \right] \times 100.$$

Changes in central command were estimated by the ratio between the RMS-EMG calculated during MVIC and the area of the maximal M-wave (RMS_{MVIC}/M) (Place, Maffiuletti, Martin, & Lepers, 2007).

Corticospinal excitability

Corticospinal excitability was assessed on the VM and RF muscles by means of single-pulse TMS on the contralateral motor cortex area of the dominant leg. TMS was delivered using a magnetic stimulator Magstim

200² (Magstim, Whitland, Dyfed, UK) with a double-coned coil during a brief (~3 s) weak knee extensors contraction of 20% of the MVIC (Temesi, Gruet, Rupp, Verges, & Millet, 2014), and a 5-s interval between two stimulations. The hotspot was identified and marked on a swim cap worn during the session, then the active motor threshold (AMT) was defined as the lowest stimulator intensity producing an MEP with a peak-to-peak amplitude of 500 μV in the VM muscle. The TMS coil was held by the same experimenter throughout a session.

Corticospinal excitability of the VM and RF muscles was investigated before (PRE) and 120 s after (POST) completion of the exercise. Input–output curves (I/O curves) from 100% to 150% AMT were generated by means of four single TMS pulses applied at each intensity. During exercise, single-pulse TMS was applied during the three last contractions every two sets at an intensity corresponding to 130% AMT (see Figure 1). This intensity induced an MEP amplitude in the steepest part of the I/O curve, and it could be assumed that any changes due to either facilitation or depression during exercise would be easier to detect (Duclay et al., 2011).

Electrically evoked contractions

Transcutaneous electrical stimulations were carried out on the femoral nerve using a high-voltage constant-current stimulator (model DS7, Digitimer, Hertfordshire, UK) to investigate the knee extensors neuromuscular function. The same experienced experimenter pressed a monopolar cathode ball electrode (1 cm diameter) into the femoral triangle, and the anode (10 × 5 cm rectangular electrode) was placed in the gluteal fold opposite the cathode. Single and doublet (Dt100 Hz and Dt10 Hz) stimulations were performed with a pulse width of 200 μs at an intensity corresponding to 125% of the maximal M-wave intensity (for more details, please see Place, Maffiuletti, Ballay, and Lepers (2005)). An initial 100 Hz doublet was superimposed on the MVIC plateau (Dt100 Hz_{Sup}), followed at rest by single pulse and doublets (Dt10 Hz and Dt100 Hz) with 5 s between stimulation (see Figure 1 panel B). Low-frequency fatigue was investigated by changes of the Dt10 Hz/Dt100 Hz peak twitch ratio (Verges et al., 2009). Maximal amplitude of the evoked contraction (*P_t*), contraction time (*C_t*) and half-relaxation time (*HRT*) of the electrically evoked contraction were analysed offline.

Data analysis

MEP and M-wave peak-to-peak amplitudes and areas were visually determined at the onset and end

of the depolarization phase and calculated offline using the Acq-Knowledge analysis software (Model MP150, Biopac System). MEP amplitude and area showed similar changes; thus, only the amplitudes are presented in the results section. MEP amplitudes were normalized to the maximal M-wave amplitude recorded at the same time point (Rozand, Senefeld, Hassanlouei, & Hunter, 2017). The slope and plateau values of the I/O curves fitted to the Boltzmann sigmoidal function were used to investigate corticospinal excitability changes (Devanne, Lavoie, & Capaday, 1997). CSP following MEP was determined as the time between the stimulus artefact and the reappearance of the continuous EMG after the MEP signal (Damron, Dearth, Hoffman, & Clark, 2008). Changes in CSP were assessed by analysis of the CSP duration/MEP area ratio (CSP/MEP) (Orth & Rothwell, 2004).

Statistical analysis

All data are presented as mean \pm standard deviation (SD) in the text, Table I, and in the figures. Differences between means of dependent variables were

tested with Student's *t*-test (AMT, mean peak torque, impulse). For multiple comparisons, the nature of the distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test as well as sphericity, and Greenhouse–Geisser correction to the degree of freedom was applied if necessary. For normally distributed variables, a 2×2 repeated-measures ANOVA was performed to test the effect of *condition* and *time* (PRE vs. POST) on MVIC, Dt10 Hz/Dt100 Hz, VM and RF M-wave areas, RF RMS_{MVIC}/M and VM CSP/MEP before and after exercise. A 2×5 ANOVA was used to test the effect of *condition* and *set* during exercise (set 1 to set 5) on VM and RF M-wave areas. Significant main effects or interactions were followed-up by the Fischer LSD tests. A Friedman's ANOVA was used for non-normally distributed variables (VAL, VM RMS_{MVIC}/M, single and doublets Pt, Ct and HRT, VM and RF MEP amplitudes during exercise, VM CSP/MEP during exercise and RF CSP/MEP) followed-up with Wilcoxon signed-rank tests. Effect sizes were reported as partial eta squared (η_p^2) or Cohen's *d* (d_z). Statistical analyses were performed with Statistica (Stat Soft France, version 7.1, STATISTICA) and significance was set at $p < .05$ for all analyses.

Table 1. Changes in central (MVIC, VAL and RMS-EMG_{MVIC}/Area_{M-wave}) and peripheral (M-wave area and electrically evoked contractions) neuromuscular parameters after concentric and eccentric exercise.

	Concentric		Eccentric	
	PRE	POST	PRE	POST
MVIC (N m)	245 \pm 68	203 \pm 46 ^{aaa}	252 \pm 62	225 \pm 51 ^{aaa}
VAL (%)	85 \pm 13	73 \pm 17 ^{**}	83 \pm 12	75 \pm 9 ^{**}
RMS _{MVIC} /M Ratio				
VM	5.7 \pm 3.9 $\times 10^{-3}$	4.9 \pm 4.1 $\times 10^{-3}$	7.2 \pm 4.5 $\times 10^{-3}$	7.4 \pm 6.7 $\times 10^{-3}$
RF	17.1 \pm 7.5 $\times 10^{-3}$	15.1 \pm 6.7 $\times 10^{-3}$	20.3 \pm 14.6 $\times 10^{-3}$	18.8 \pm 13.9 $\times 10^{-3}$
M-wave area (mv s)				
VM	81.9 \pm 27.9	76.9 \pm 25.2 ^a	77.9 \pm 35.2	70.9 \pm 35.2 ^a
RF	23.2 \pm 9.2	22.7 \pm 8.3 ^a	25.9 \pm 10.9	21.9 \pm 9.3 ^a
Twitch				
<i>Pr</i> (N m)	67.6 \pm 22.3	56.6 \pm 16.8	62.5 \pm 20.5	57 \pm 19
<i>Ct</i> (ms)	58.7 \pm 13	59.6 \pm 13.3	58.9 \pm 11.4	57.4 \pm 12.6
<i>HRT</i> (ms)	78.3 \pm 8.7	80.6 \pm 11.9	83.4 \pm 12.3	59.3 \pm 16.5 ^{bbb}
Doublet 100 Hz				
<i>Pr</i> (N m)	112.5 \pm 24.9	103.4 \pm 15.9 [*]	111.4 \pm 21.3	102.4 \pm 25.8 [*]
<i>Ct</i> (ms)	88.35 \pm 22.6	83.85 \pm 20.9	86.1 \pm 22.6	83.5 \pm 20.0
<i>HRT</i> (ms)	57.5 \pm 24.2	65.5 \pm 24.9	54.61 \pm 17.6	57.1 \pm 24.4
Doublet 10 Hz				
<i>Pr</i> (N m)	101.1 \pm 32.3	83.246 \pm 15.3 ^{**}	93.5 \pm 34.4	80.121 \pm 30.7 ^{**}
<i>Ct</i> (ms)	145.2 \pm 10.9	144.9 \pm 10.9	153.6 \pm 14.2	145.2 \pm 10.6 ^{**}
<i>HRT</i> (ms)	75.0 \pm 8.1	77.6 \pm 7.6	70.4 \pm 10.4	54.8 \pm 14.6 ^{**}
Dt 10 Hz/Dt 100 Hz ratio	0.89 \pm 0.11	0.81 \pm 0.12 ^{aa}	0.83 \pm 0.18	0.77 \pm 0.17 ^{aa}

Notes: Peak torque (*Pr*), contraction time (*CT*) and half-relaxation time (*HRT*) from electrically evoked contractions are presented. One item corresponds to $p < 0.05$, two items correspond to $p < 0.01$ and three items correspond to $p < 0.001$. Values are presented as mean \pm SD.

*Significant difference from PRE value of the condition.

^aMain effect of time.

^bSignificant *time* \times *condition* interaction.

RMS-EMG_{MVIC}/Area_{M-wave}: estimated central command.

Results

Torque, impulse and EMG activity

Similar mean peak torque (concentric: 195.4 ± 50 N m; eccentric: 213.5 ± 48 N m; $p = .37$; $d_z = 0.269$) and amount of impulse (concentric: 173.5 ± 42.4 kN m s; eccentric: 160.4 ± 36.6 kN m s; $p = .50$; $d_z = .206$) were achieved during either exercises. EMG activity of the RF muscle was lower during eccentric compared to concentric contraction (concentric: $58 \pm 36\%$ RMS-EMG_{MVIC}; eccentric: $30 \pm 14\%$ RMS-EMG_{MVIC}; $p = .015$; $d_z = .782$). VM EMG activity did not differ between the two conditions (concentric: $84 \pm 52\%$ RMS-EMG_{MVIC}; eccentric $78 \pm 43\%$ RMS-EMG_{MVIC}; $p = .182$; $d_z = 2.406$).

Neuromuscular function

The changes in neuromuscular parameters are presented in Table I. MVIC decreased over time following exercise (concentric: $-16 \pm 7\%$; eccentric: $-10 \pm 5\%$; $p < .001$; $\eta_p^2 = 0.790$) with no main effect of condition ($p = .069$; $\eta_p^2 = 0.270$) and no condition \times time interaction ($p = .081$; $\eta_p^2 = 0.251$). VAL decreased significantly after concentric ($-14 \pm 11\%$; $p = .005$; $d_z = 1.350$) and eccentric exercises ($-10 \pm 9\%$; $p = .008$; $d_z = 1.085$) with no difference between conditions ($p = .694$; $d_z = 0.094$). No change of the RMS_{MVIC}/M was observed after exercise in either condition, neither for the VM ($p > .307$; $d_z < 0.300$) nor for the RF muscle ($p > .182$; $d_z < 0.336$).

After exercise, VM M-wave area decreased significantly over time compared to pre-value ($p = .048$; $\eta_p^2 = 0.309$), with no effect of condition ($p = .689$; $\eta_p^2 = 0.015$) or condition \times time interaction ($p = .750$; $\eta_p^2 = 0.010$). The RF M-wave area decreased over time after both exercises ($p = .032$; $\eta_p^2 = 0.355$) with no effect of condition ($p = .515$; $\eta_p^2 = 0.039$) or condition \times time interaction ($p = .064$; $\eta_p^2 = 0.279$).

Single twitch *Pt* did not change after either exercise ($p > .065$; $d_z < 0.696$). *Pt* of 10 Hz and 100 Hz doublets were significantly reduced after the two exercises ($p < .049$; $d_z > 0.663$). Dt 10 Hz/Dt 100 Hz was significantly decreased over time ($p = .008$; $\eta_p^2 = 0.484$) after exercise with no effect of condition ($p = .131$; $\eta_p^2 = 0.195$) or time \times condition interaction ($p = .538$; $\eta_p^2 = 0.035$).

Single twitch *Pt* did not change after either exercise ($p > .065$; $d_z < 0.696$). *Pt* of 10 Hz and 100 Hz doublets were significantly reduced after the two exercises ($p < .049$; $d_z > 0.663$). Dt 10 Hz/Dt 100 Hz was significantly decreased over time ($p = .008$; $\eta_p^2 = 0.484$) after exercise with no effect of condition ($p = .131$; $\eta_p^2 = 0.195$) or time \times condition interaction ($p = .538$; $\eta_p^2 = 0.035$).

Corticospinal excitability

Average stimulator intensity corresponding to the AMT (% Maximal Stimulator Output) was similar

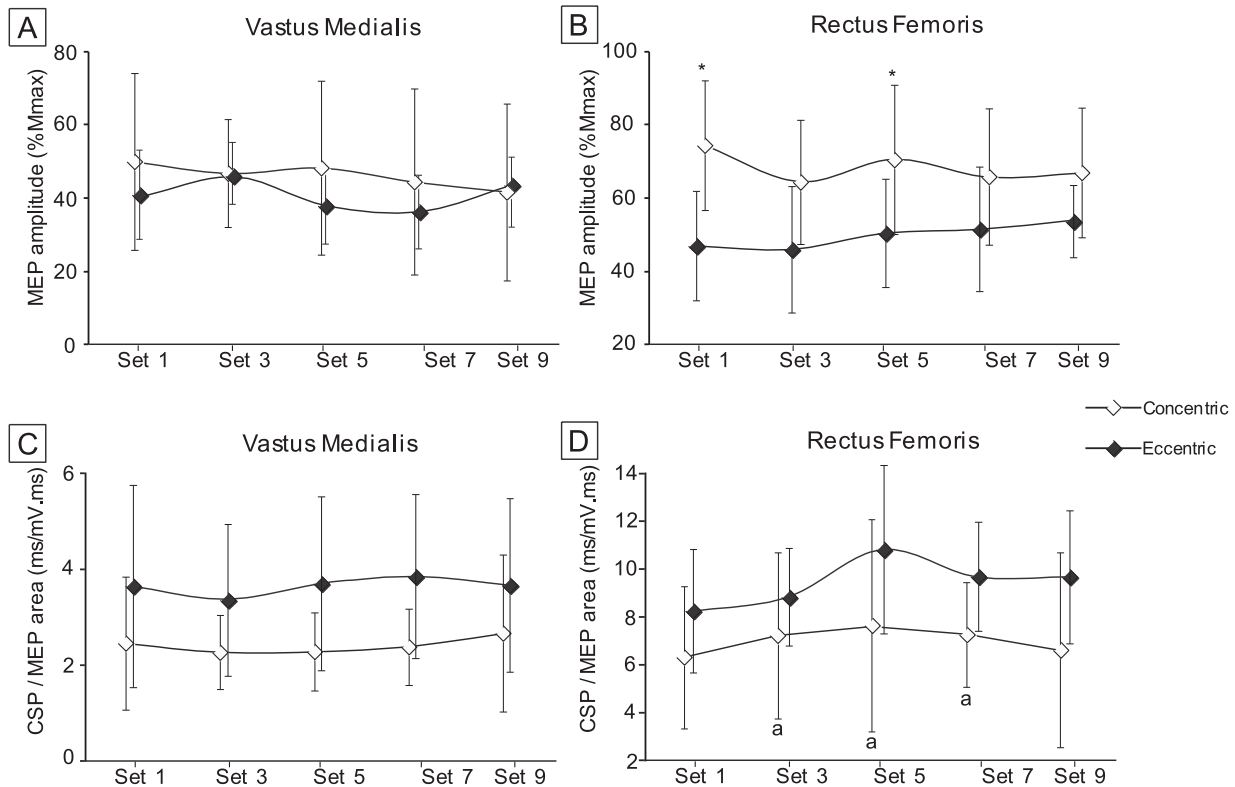


Figure 2. Mean MEP amplitude (A and B) of the VM and RF muscles and CSP (C and D) recorded during concentric and eccentric exercises. *Significantly different between conditions at the corresponding time; ^aSignificantly different from Set 1 of the same condition ($p < .05$) (Mean \pm SD).

between conditions (concentric: $39 \pm 4\%$; eccentric: $39 \pm 3\%$; $p = .33$; $d_z = 0.111$).

Changes during exercises. MEP amplitude of the VM muscle did not differ between the concentric and the eccentric exercises ($p > .060$; $d_z < 0.772$), and did not change during exercise in either condition ($p > .092$; $d_z < 0.417$; see Figure 2(A)). RF MEP amplitude was greater during the concentric than the eccentric exercise at sets 1 and 5 ($p < .009$; $d_z > 1.062$; see Figure 2(B)). No change in RF MEP amplitude was observed during exercise in either eccentric or concentric conditions ($p > .196$; $d_z < 0.416$).

VM CSP/MEP did not differ between the concentric and the eccentric conditions at any time point ($p > .112$; $d_z < 0.724$; see Figure 2(C)). No significant change was observed during exercise in either condition ($p > .165$; $d_z < 0.417$). RF CSP/MEP did not differ between the concentric and the eccentric conditions ($p > .956$; $d_z < 0.316$; see Figure 2(D)). However, RF CSP/MEP was lower at set 1 than at sets 3, 5 and 7 during the concentric exercise

($p < .037$; $d_z > 0.512$). No difference was observed during the eccentric exercise ($p > .084$; $d_z < 0.550$).

Changes after exercises. No change of the I/O curve slope and plateau value was observed post-exercise for the VM muscle in either condition ($p > .069$; $d_z < 0.204$; see Figure 3(A,C)). No main effect of *time* ($p > .091$; $\eta_p^2 < 0.237$) or *condition* ($p > .838$; $\eta_p^2 < 0.004$), or *condition* \times *time* interaction ($p > .624$; $\eta_p^2 < 0.022$) was observed for the slope and plateau value of the RF muscle after exercises (see Figure 3(B,D)).

For the VM muscle, the CSP/MEP ratio did not change after exercise under the concentric condition ($p > .099$). After the eccentric condition, the VM CSP/MEP ratio decrease significantly over *time* (PRE: $12.9 \pm 4.5 \text{ mV}^{-1}$; POST: $10.9 \pm 4.3 \text{ mV}^{-1}$; $p = .036$; $\eta_p^2 = 0.340$) with no *time* \times *intensity* interaction ($p = .064$; $\eta_p^2 = 0.168$). For the RF muscle, no change of the CSP/MEP ratio was observed after exercise under the eccentric condition ($p > .209$; $d_z < 0.436$). However, it was significantly greater after exercise under the concentric condition for intensities of 120% AMT (PRE: $20.1 \pm 13.9 \text{ mV}^{-1}$; POST: $27.2 \pm 15.7 \text{ mV}^{-1}$) and 140% AMT (PRE:

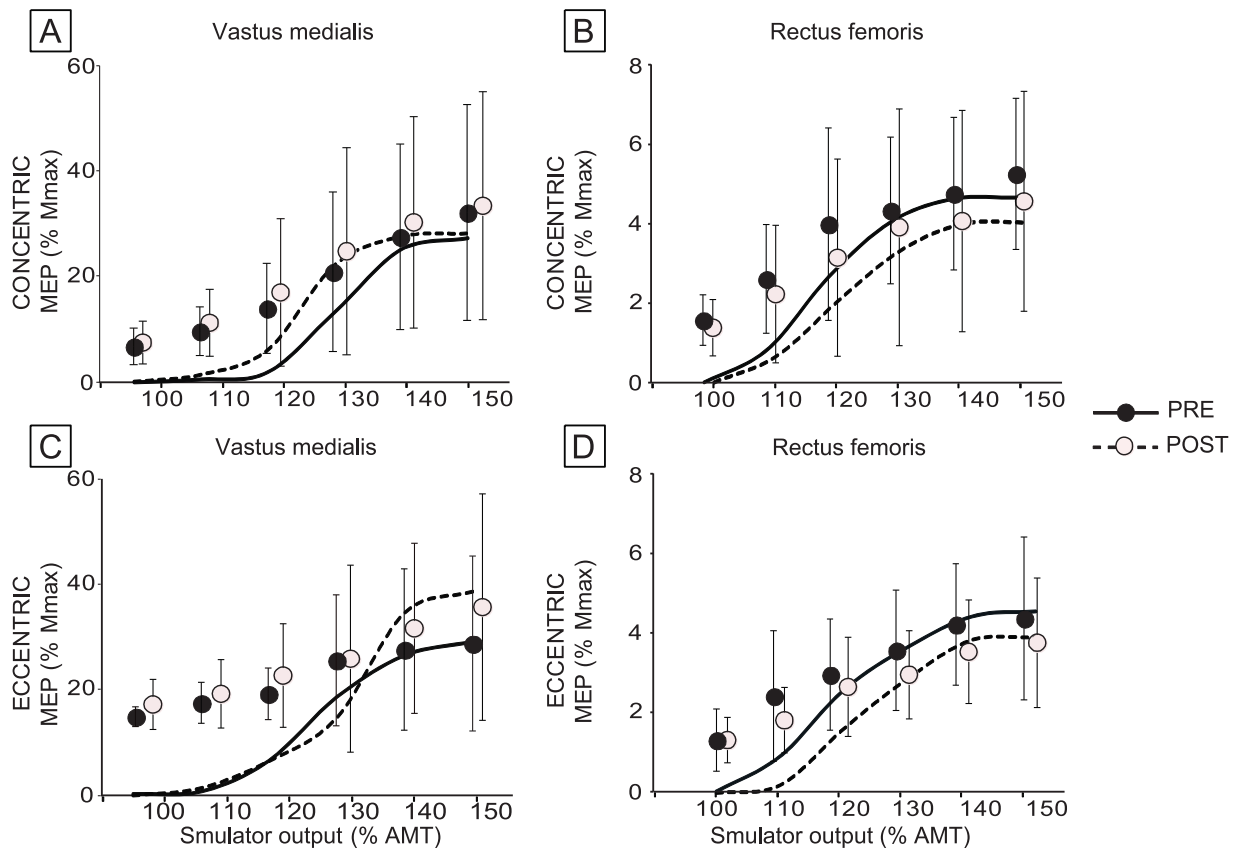


Figure 3. I/O curves of mean MEP amplitude recorded before (PRE) and after (POST) concentric and eccentric exercises for VM (A and C) and RF muscles (B and D) (Mean \pm SD).

$15.2 \pm 9.2 \text{ mV}^{-1}$; POST: $21.2 \pm 10.5 \text{ mV}^{-1}$) ($p < .028$; $d_z > 0.566$), with no significant change for other intensities ($p > .068$; $d_z < 0.577$).

Discussion

This study aimed to examine corticospinal excitability changes and neuromuscular responses during and after fatiguing eccentric versus concentric contractions of the knee extensors performed with the same amount of impulse. The main results showed (1) a similar exercise-induced neuromuscular fatigue between both exercises, (2) corticospinal excitability differed slightly between eccentric and concentric contractions but remained unchanged throughout the exercise, and (3) unchanged corticospinal excitability after either eccentric or concentric exercises.

Neuromuscular fatigue

The two protocols, consisting of 10 sets of 10 eccentric or concentric contractions, performed with a target torque fixed at 80% MVIC, induced a similar decrease ($\approx 10\text{--}16\%$) in MVIC torque following exercise. This reduced maximal voluntary torque production capacity was associated with a decrease in the VAL, with no difference between concentric and eccentric contractions. The inability of the central nervous system to drive muscles maximally with fatigue has been referred to as central fatigue and encompasses alterations at spinal and supraspinal level (Taylor, Todd, & Gandevia, 2006). Muscle fatigue could lead to altered corticospinal output at the supraspinal level (Gandevia, Allen, Butler, & Taylor, 1996), and to increased inhibition or disfacilitation of the motoneuronal pool at the spinal level (Taylor & Gandevia, 2008). The present results suggest that the mode of muscle contraction did not modulate the amount of central fatigue, although no precise details of the mechanisms involved (i.e. suboptimal output from the cortex or disfacilitation at the motoneuronal pool) can be provided.

The M-wave area of the VM and the RF muscles decreased to the same extent after both concentric and eccentric conditions. These findings highlight a reduced sarcolemmal excitability involving alterations of ion-pump function or an increase in sarcolemmal ion permeability (Piitulainen et al., 2008). Additionally, Dt10 Hz/Dt100 Hz ratio was similarly reduced following concentric and eccentric exercise, which presupposed a similar excitation-contraction failure after the two types of exercise. The reduction of the Dt10 Hz / Dt100 Hz ratio is a specific marker of peripheral fatigue, known as low-frequency fatigue, and could result from structural damage of muscle fibres

(Jones, 1996), a reduced Ca^{2+} release from the sarcoplasmic reticulum or a lower troponin Ca^{2+} sensitivity (Hill, Thompson, Ruell, Thom, & White, 2001; Jones, 1996). Results from the present study showed that for a similar intensity and total impulse, the mode of muscle contraction did not modulate neuromuscular alterations at the peripheral level. Similar findings were observed for exercises performed with a similar total impulse for isometric voluntary contractions (Rozand et al., 2014) or for voluntary versus electrically evoked contractions (Doix, Matkowski, Martin, Roeleveld, & Colson, 2014).

Corticospinal changes during exercise

Effect of the mode of muscle contraction. MEP amplitude of the VM muscle did not differ between concentric and eccentric contractions. The RF muscle showed similar results although smaller MEP amplitude during eccentric than concentric contractions were observed at set 1 and set 5. Additionally, no change of the CSP was observed between the two modes of muscle contraction for the VM and the RF muscles. Altogether, the findings suggest that corticospinal excitability and intracortical inhibition were not modulated according to the mode of muscle contraction. Similar findings were observed in the biceps brachii and brachioradialis muscles during repeated concentric or eccentric maximal voluntary contractions (Löscher & Nordlund, 2002). The similar duration of the CSP between concentric and eccentric contractions suggest that cortical excitability was not different between the two tasks in the present study. This finding contradicts with the enhanced cortical excitability observed during eccentric contractions compared to concentric (Duclay, Pasquet, Martin, & Duchateau, 2014) or isometric contractions (Fang et al., 2001; Gruber et al., 2009). In line with findings from Babault, Pousson, Ballay, and Van Hoecke (2001), unchanged corticospinal excitability in the present study questioned the possibility that a similar neural drive inhibition would occur during dynamic contractions.

Effect of fatigue. Similar to a previous study from Gruet et al. (2014), MEP amplitude of the two investigated muscles did not change between the first and the last set for either eccentric or concentric exercises. This constancy throughout exercise demonstrates unchanged corticospinal excitability of the two muscles under investigation during exercise which is in contrast with the increased corticospinal excitability observed for the elbow flexors (Löscher & Nordlund, 2002; Taylor, Allen, Butler, & Gandevia, 2000). On the contrary, while the CSP of the VM

muscle was unchanged during either exercises, it slightly increased for the RF muscle during the concentric exercise. The lengthened CSP in the knee extensors was observed during prolonged submaximal and maximal isometric contractions (Gruet et al., 2014). Together with its greater activation during concentric compared to eccentric contractions, and in spite of unchanged MEP amplitude, the lengthened CSP of the RF muscle likely reflect an enhanced cortical excitability (Duclay et al., 2011). One hypothesis for this result is based on a greater contribution of this muscle to the torque produced at the knee joint during concentric contractions compared to eccentric ones (Ebenbichler et al., 1998) but remained to be further verified.

Corticospinal changes after fatiguing exercise

Despite both central and peripheral fatigue induced by exercises, the steepness and plateau value of the I/O curve did not change after either exercise. Unchanged steepness showed that corticospinal volleys elicited by TMS were not modulated after either exercise, and unchanged plateau value argues for unchanged balance between corticospinal excitatory and inhibitory components by either type of exercise (Devanne et al., 1997). The lack of change after exercises could be the consequence of the rapid recovery of corticospinal excitability to its basal state (Gruet et al., 2014). However, the reduced CSP of the VM muscle after eccentric contractions suggest a reduced excitability of the intracortical inhibitory mechanisms. This could reflect an increased sensitivity of the motor cortex to upstream influence to counteract the effect of peripheral fatigue on muscle responsiveness (Davranche, Temesi, Verges, & Hasbroucq, 2015) resulting from the specific neural process of eccentric contractions (Fang et al., 2004). Regarding the unchanged CSP of the RF muscle after eccentric exercise, we speculated that for the same range of motion at the knee joint with a constant hip joint angle, this bi-articular muscle would be less lengthened than the mono-articular VM muscle, reducing thus the amount of sensory feedback from muscle spindle discharge. However, this hypothesis requires further investigation alongside the relation between muscle length change and change of the knee and hip joint angle. The CSP of the RF muscle appeared lengthened after the concentric exercise for stimulation intensities of 120% and 140% of the AMT. In line with its increase during the concentric exercise and the higher activation of this muscle during exercise, we suggested that the RF was involved largely during concentric than eccentric contractions, inducing a greater amount of fatigue.

Limitations

Recent findings showed that corticospinal responses of the knee extensors could be length dependent (Doguet et al., 2017). As we performed TMS in one specific knee angle (45° knee flexion), some corticospinal changes could be undetectable at this muscle length. In addition, to investigate more precisely the time course of corticospinal changes during exercise and avoid a potential effect of the EMG background on measurements, future protocols should match muscle activity levels during exercise.

Conclusion

For the same intensity and training impulse, concentric or eccentric contractions induced a similar amount of neuromuscular fatigue of the knee extensors with no difference in its aetiology. In addition, this study demonstrated that corticospinal excitability during repeated contractions was not modulated by the mode of muscle contraction in both VM and RF muscles. Furthermore, the mode of muscle contraction did not modulate the fatigue-induced corticospinal changes following exercise. However, with respect to specific modulations of the CSP observed during and after exercises for the two investigated muscles, different modulations between cortical and spinal excitabilities could be hypothesized. In this perspective, further studies should investigate in more depth specific modulations that occurred at the cortical and spinal levels.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

ORCID

Yoann M. Garnier  <http://orcid.org/0000-0001-5778-4684>

References

- Babault, N., Pousson, M., Ballay, Y., & Van Hoecke, J. (2001). Activation of human quadriceps femoris during isometric, concentric, and eccentric contractions. *Journal of Applied Physiology*, *91*(6), 2628–2634.
- Barrué-Belou, S., Marque, P., & Duclay, J. (2018). Recurrent inhibition is higher in eccentric compared to isometric and concentric maximal voluntary contractions. *Acta Physiologica*, (March). doi:10.1111/apha.13064
- Behrens, M., Husmann, F., Gube, M., Felser, S., Weippert, M., Bruhn, S., & Mau-Moeller, A. (2017). Intersession reliability of the interpolated twitch technique applied during isometric, concentric, and eccentric actions of the human knee extensor

- muscles. *Muscle and Nerve*, 56(2), 324–327. doi:10.1002/mus.25498
- Damron, L. A., Dearth, D. J., Hoffman, R. L., & Clark, B. C. (2008). Quantification of the corticospinal silent period evoked via transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*, 173(1), 121–128. doi:10.1016/j.jneumeth.2008.06.001
- Davranche, K., Temesi, J., Verges, S., & Hasbroucq, T. (2015). Transcranial magnetic stimulation probes the excitability of the primary motor cortex: A framework to account for the facilitating effects of acute whole-body exercise on motor processes. *Journal of Sport and Health Science*, 4(1), 24–29. doi:10.1016/j.jshs.2014.09.001
- Devanne, H., Lavoie, B. A., & Capaday, C. (1997). Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Experimental Brain Research*, 114(2), 329–338. doi:10.1007/PL00005641
- Doguet, V., Nosaka, K., Guével, A., Thickbroom, G., Ishimura, K., & Jubeau, M. (2017). Muscle length effect on corticospinal excitability during maximal concentric, isometric and eccentric contractions of the knee extensors. *Experimental Physiology*, 102(11), 1513–1523. doi:10.1113/EP086480
- Doix, A. C. M., Matkowski, B., Martin, A., Roeleveld, K., & Colson, S. S. (2014). Effect of neuromuscular electrical stimulation intensity over the tibial nerve trunk on triceps surae muscle fatigue. *European Journal of Applied Physiology*, 114(2), 317–329. doi:10.1007/s00421-013-2780-y
- Duchateau, J., & Enoka, R. M. (2016). Neural control of lengthening contractions. *Journal of Experimental Biology*, 219(2), 197–204. doi:10.1242/jeb.123158
- Duclay, J., Pasquet, B., Martin, A., & Duchateau, J. (2011). Specific modulation of corticospinal and spinal excitabilities during maximal voluntary isometric, shortening and lengthening contractions in synergist muscles. *The Journal of Physiology*, 589(11), 2901–2916. doi:10.1113/jphysiol.2011.207472
- Duclay, J., Pasquet, B., Martin, A., & Duchateau, J. (2014). Specific modulation of spinal and cortical excitabilities during lengthening and shortening submaximal and maximal contractions in plantar flexor muscles. *Journal of Applied Physiology*, 117, 1440–1450. doi:10.1152/jappphysiol.00489.2014
- Ebenbichler, G., Kollmitzer, J., Quittan, M., Uhl, F., Kirtley, C., & Fialka, V. (1998). EMG fatigue patterns accompanying isometric fatiguing knee-extensions are different in mono- and bi-articular muscles. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 109(3), 256–262. doi:10.1016/S0924-980X(98)00015-0
- Fang, Y., Siemionow, V., Sahgal, V., Xiong, F., & Yue, G. H. (2001). Greater movement-related cortical potential during human eccentric versus concentric muscle contractions. *Journal of Neurophysiology*, 86(4), 1764–1772.
- Fang, Y., Siemionow, V., Sahgal, V., Xiong, F., & Yue, G. H. (2004). Distinct brain activation patterns for human maximal voluntary eccentric and concentric muscle actions. *Brain Research*, 1023(2), 200–212. doi:10.1016/j.brainres.2004.07.035
- Gandevia, S. C., Allen, G. M., Butler, J. E., & Taylor, J. L. (1996). Supraspinal factors in human muscle fatigue: Evidence for sub-optimal output from the motor cortex. *The Journal of Physiology*, 490(2), 529–536. doi:10.1113/jphysiol.1996.sp021164
- Gruber, M., Linnamo, V., Strojnik, V., Rantalainen, T., & Avela, J. (2009). Excitability at the motoneuron pool and motor cortex is specifically modulated in lengthening compared to isometric contractions. *Journal of Neurophysiology*, 101(4), 2030–2040. doi:10.1152/jn.91104.2008
- Gruet, M., Temesi, J., Rupp, T., Levy, P., Verges, S., & Millet, G. Y. (2014). Dynamics of corticospinal changes during and after a high-intensity quadriceps exercise. *Experimental Physiology*, 99(8), 1–27. doi:10.1113/expphysiol.2014.078840
- Guissard, N., & Duchateau, J. (2006). Neural aspects of muscle stretching. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 34(4), 154–158. doi:10.1249/01.jes.0000240023.30373.eb
- Hill, C. A., Thompson, M. W., Ruell, P. A., Thom, J. M., & White, M. J. (2001). Sarcoplasmic reticulum function and muscle contractile character following fatiguing exercise in humans. *Journal of Physiology*, 531(3), 871–878. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.0871h.x
- Jones, D. A. (1996). High-and low-frequency fatigue revisited. *Acta Physiologica Scandinavica*, 156, 265–270. doi:10.1046/j.1365-201X.1996.192000.x
- Kotan, S., Kojima, S., Miyaguchi, S., Sugawara, K., & Onishi, H. (2015). Depression of corticomotor excitability after muscle fatigue induced by electrical stimulation and voluntary contraction. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 1–7. doi:10.3389/fnhum.2015.00363
- Löscher, W. N., & Nordlund, M. M. (2002). Central fatigue and motor cortical excitability during repeated shortening and lengthening actions. *Muscle & Nerve*, 25(6), 864–872. doi:10.1002/mus.10124
- Orth, M., & Rothwell, J. C. (2004). The cortical silent period: Intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clinical Neurophysiology*, 115(5), 1076–1082. doi:10.1016/j.clinph.2003.12.025
- Piitulainen, H., Komi, P., Linnamo, V., & Avela, J. (2008). Sarcolemmal excitability as investigated with M-waves after eccentric exercise in humans. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 18(4), 672–681. doi:10.1016/j.jelekin.2007.01.004
- Place, N., Maffiuletti, N. A., Ballay, Y., & Lepers, R. (2005). Twitch potentiation is greater after a fatiguing submaximal isometric contraction performed at short vs. long quadriceps muscle length. *Journal of Applied Physiology*, 98(2), 429–436. doi:10.1152/jappphysiol.00664.2004
- Place, N., Maffiuletti, N. A., Martin, A., & Lepers, R. (2007). Assessment of the reliability of central and peripheral fatigue after sustained maximal voluntary contraction of the quadriceps muscle. *Muscle and Nerve*, 35(4), 486–495. doi:10.1002/mus.20714
- Rozand, V., Cattagni, T., Theurel, J., Martin, A., & Lepers, R. (2014). Neuromuscular fatigue following isometric contractions with similar torque time integral. *International Journal of Sports Medicine*, 36(1), 35–40. doi:10.1055/s-0034-1375614
- Rozand, V., Senefeld, J. W., Hassanlouei, H., & Hunter, S. K. (2017). Voluntary activation and variability during maximal dynamic contractions with aging. *European Journal of Applied Physiology*, 117(12), 2493–2507. doi:10.1007/s00421-017-3737-3
- Ruotsalainen, I., Ahtainen, J. P., Kidgell, D. J., & Avela, J. (2014). Changes in corticospinal excitability during an acute bout of resistance exercise in the elbow flexors. *European Journal of Applied Physiology*, 114(7), 1545–1553. doi:10.1007/s00421-014-2884-z
- Strojnik, V., & Komi, P. V. (1998). Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *Journal of Applied Physiology*, 84(1), 344–350.
- Taylor, J. L., Allen, G. M., Butler, J. E., & Gandevia, S. C. (2000). Supraspinal fatigue during intermittent maximal voluntary contractions of the human elbow flexors. *Journal of Applied Physiology*, 89(1), 305–313.
- Taylor, J. L., Amann, M., Duchateau, J., Meeusen, R., & Rice, C. L. (2016). Neural contributions to muscle fatigue: From the brain to the muscle and back again. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 48(11), 2294–2306. doi:10.1249/MSS.0000000000000923
- Taylor, J. L., & Gandevia, S. C. (2008). A comparison of central aspects of fatigue in submaximal and maximal voluntary

- contractions. *Journal of Applied Physiology*, 104(2), 542–550. doi:10.1152/jappphysiol.01053.2007
- Taylor, J. L., Todd, G., & Gandevia, S. C. (2006). Evidence for a supraspinal contribution to human muscle fatigue. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33, 400–405.
- Temesi, J., Gruet, M., Rupp, T., Verges, S., & Millet, G. Y. (2014). Resting and active motor thresholds versus stimulus–response curves to determine transcranial magnetic stimulation intensity in quadriceps femoris. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 11(40), 1–13. doi:10.1186/1743-0003-11-40
- Verges, S., Maffiuletti, N. A., Kerherve, H., Decorte, N., Wuyam, B., & Millet, G. Y. (2009). Comparison of electrical and magnetic stimulations to assess quadriceps muscle function. *Journal of Applied Physiology*, 106(2), 701–710. doi:10.1152/jappphysiol.01051.2007

V.2.2. Synthèse

Les principaux résultats de cette étude montrent que pour un même travail musculaire total réalisé au cours d'un entraînement, le mode de contraction : 1) induit une fatigue neuromusculaire similaire, 2) ne module pas l'excitabilité corticospinale au cours de l'exercice, ni après l'exercice et 3) induit une modulation spécifique de la période de silence corticale pendant et après les exercices. Pour la première fois, cette étude montre ainsi que le mode de contraction musculaire n'est pas un facteur prépondérant au regard de l'étiologie et de la magnitude de la fatigue neuromusculaire induite par des contractions sous maximales mono-articulaires. En effet, les mécanismes centraux et périphériques ayant été altérés dans les mêmes proportions entre les contractions concentriques et excentriques, ceci suggère que l'intensité des contractions et/ ou le travail total seraient des facteurs plus importants. Pour des contractions sous-maximales des extenseurs du genou, l'excitabilité corticospinale et les inhibitions corticales ne sont pas affectées par le mode de contraction musculaire. Ce résultat peut s'expliquer par l'existence d'une commande inhibitrice qui serait similaire lors de contractions dynamiques, et ne dépendrait pas du mode de contraction. En revanche, cette étude questionne sur l'implication des différents chefs musculaires à la production du moment musculaire, et à leur sensibilité à la fatigue qui serait spécifique au mode de contraction musculaire. En effet, l'allongement de la période de silence concomitante à l'augmentation de l'activité EMG dans le muscle RF observée au cours de l'exercice lors des contractions concentriques, peut suggérer une activité corticale plus importante vers ce muscle et par conséquent son implication grandissante dans la production du moment volontaire. L'excitabilité corticospinale des muscles RF et VM apparaît cependant inchangée avec les deux types d'exercices, alors qu'un raccourcissement de la période de silence corticale est observé pour le muscle VM après la session excentrique. Ce résultat suggère une réduction de l'inhibition corticale pour ce muscle après l'exercice excentrique, pouvant provenir d'une plus grande sensibilité du cortex moteur aux afférences liées à la fatigue neuromusculaire. Au contraire, un allongement de la période de silence a été observé dans la condition concentrique pour le muscle RF. En lien avec les modulations observées au cours de l'exercice, ce dernier résultat suggère une implication plus importante de ce muscle dans la production du moment produit par les extenseurs du genou lors des contractions concentriques.

Cette étude montre que pour des exercices mono-articulaires effectués à la même intensité et avec le même travail total, le mode de contraction ne module ni la magnitude, ni l'étiologie de la fatigue neuromusculaire. En revanche, si aucun changement de l'excitabilité corticospinale n'a été observé, la modulation des périodes de silence suggère une possible influence des afférences sensorielles à un niveau cortical pouvant potentiellement moduler l'activité des réseaux inhibiteurs corticaux. Dans l'hypothèse où les changements neuroplastiques des muscles impliqués lors d'un exercice sur tapis roulant seraient également dépendants de la magnitude de fatigue neuromusculaire induite, notre prochaine étude s'est attachée à caractériser la magnitude et l'étiologie de la fatigue neuromusculaire induite par différents exercices de locomotion ayant des modes de contraction différents.

V.3. Etude 3

Réponses neuromusculaires et perceptuelles à des exercices effectués en montée, à plat ou en descente à une intensité modérée

Neuromuscular and perceptual responses to moderate-intensity incline, level and decline treadmill exercise

Yoann M. Garnier, Romuald Lepers, Quentin Dubau, Benjamin Pageaux, Christos Paizis,

Publié dans *European Journal of Applied Physiology* (2018) Epub

doi: 10.1007/s00421-018-3934-8

V.3.1. Résumé

Cette étude décrit les réponses neuromusculaires et perceptuelles à des exercices effectués sur tapis roulant en montée, en descente ou à plat. Quinze sujets sains ont réalisé sur plusieurs jours 45 min d'exercice à 75% de la fréquence cardiaque de réserve dans des conditions à plat (+1% de pente), en montée (+15% de pente) ou en descente (-15% de pente). La fonction neuromusculaire des extenseurs du genou a été évaluée avant et après l'exercice. La perception de l'effort, les douleurs musculaires et l'adhérence à l'exercice ont été quantifiées pendant l'exercice. La douleur musculaire a également été reportée jusqu'à 96h après l'exercice. A une même fréquence cardiaque, l'exercice en descente a été effectué à une plus grande vitesse de déplacement. Cette dernière était associée à un effort perçu plus important, des douleurs musculaires plus grandes, et une moins grande adhérence à l'exercice. Le moment maximal volontaire isométrique des extenseurs du genou, et le niveau d'activation maximal volontaire ont diminué de façon similaire dans les trois conditions (respectivement $-15 \pm 12\%$ et $-4 \pm 4\%$). L'amplitude de l'onde M du muscle VM a diminué dans les trois conditions ($-12 \pm 13\%$). L'amplitude de l'onde M du muscle RF a uniquement diminué après l'exercice en descente ($-12 \pm 16\%$). L'amplitude de la secousse des contractions évoquées électriquement a été réduite après les exercices en montée et en descente pour les doublets à 10 Hz et 100 Hz. Le ratio Dt_{10}/Dt_{100} a été réduit uniquement après l'exercice de descente. A une même intensité modérée, l'exercice en descente a induit un niveau de fatigue musculaire périphérique plus important, associé à une perception de l'effort et des douleurs musculaires plus importantes que des exercices réalisés à plat ou en descente. L'intensité d'exercice doit être définie avec précaution lors de locomotion en descente dans des objectifs d'entraînement ou de réhabilitation.



Neuromuscular and perceptual responses to moderate-intensity incline, level and decline treadmill exercise

Yoann M. Garnier¹ · Romuald Lepers¹ · Quentin Dubau¹ · Benjamin Pageaux¹ · Christos Paizis^{1,2}

Received: 7 February 2018 / Accepted: 5 July 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Purpose To describe the neuromuscular and perceptual responses to incline, decline or level treadmill exercise.

Methods Fifteen healthy subjects performed on separate days 45 min treadmill exercise at 75% heart rate reserve in a level (+1% slope), incline (+15%) or decline condition (−15%). Neuromuscular function of the knee extensors (KE) was assessed before and after exercise. Perception of effort, muscle pain and pleasure were measured during the exercise. Muscle pain was also reported up to 96 h after exercise.

Results At the same heart rate, the decline exercise was performed at a higher velocity. This higher velocity was associated with a higher perceived effort and muscle pain, as well as lower pleasure. Maximal isometric KE peak torque and maximal voluntary activation similarly decreased in the three conditions ($\sim 15 \pm 12$ and $\sim 4 \pm 4\%$). M-wave amplitude of the vastus medialis muscle decreased in the three conditions ($\sim -12 \pm 13\%$). M-wave amplitude of the rectus femoris muscle decreased only after the decline exercise ($-12 \pm 16\%$). Peak twitch torque of the electrically evoked contractions was reduced after incline and decline exercises for both 10 and 100 Hz doublets (-8 ± 9 and $-17 \pm 18\%$). The Dt10/Dt100 ratio was reduced only after decline exercise ($-24 \pm 19\%$).

Conclusion At the same moderate intensity, decline exercise induced a greater level of muscle fatigue associated with a higher perceived effort and muscle pain than incline and level exercise. Exercise intensity should be carefully monitored during decline locomotion for training or rehabilitation purposes.

Keywords Running · Concentric · Eccentric · Rating of perceived exertion · Muscle fatigue · Muscle pain

Abbreviations

ANOVA	Analysis of variance
Ca ²⁺	Calcium ion
Dt 10 Hz (or 100 Hz)	Doublet at a 10 Hz (or 100 Hz) frequency
EMG	Electromyography or electromyographic
HR _R	Heart rate reserve
HRt	Half-relaxation time
K ⁺	Potassium ion

MRTD	Maximal rate of torque development
MVC _{CON}	Concentric maximal voluntary contraction
MVC _{ECC}	Eccentric maximal voluntary contraction
MVC _{ISO}	Isometric maximal voluntary contraction
Na ⁺	Sodium ion
Pt	Peak twitch
RF	Rectus femoris muscle
RMS	Root mean square
RMS-EMG	RMS value of the EMG signal
SD	Standard deviation
SE	Standard error
VAL	Voluntary activation level
VAS	Visual analogue scale
VM	Vastus medialis muscle

Communicated by Toshio Moritani.

✉ Yoann M. Garnier
yoann.garnier@u-bourgogne.fr

¹ INSERM UMR1093-CAPS, Université Bourgogne Franche-Comté, UFR des Sciences du Sport, 21000 Dijon, France

² Centre d'Expertise de la Performance, Université Bourgogne-Franche Comté, UFR des Sciences du Sport, 21000 Dijon, France

Introduction

Prolonged running is well known to induce a decrease in force production capacity of the knee extensor muscles (i.e., neuromuscular fatigue; Millet and Lepers 2004). Ecological hilly running, consisting of running with incline and decline sections, and level treadmill running have been widely used to investigate the different mechanisms involved in neuromuscular fatigue and how they interact (Place et al. 2004; Martin et al. 2010; Giandolini et al. 2016b). The decline of maximal voluntary force of the knee extensors following prolonged running exercises has been consistently associated with a reduction in the ability of the central nervous system to maximally recruit the working muscles (i.e., central fatigue; Millet et al. 2003; Place et al. 2004; Temesi et al. 2014).

By measuring changes in the electrically evoked contraction parameters induced by prolonged running exercise, it is possible to investigate changes at or distal to the neuromuscular junction (i.e., peripheral fatigue; Gandevia 2001). Contrary to the observed presence of central fatigue following prolonged running exercise, the presence of peripheral fatigue is still well-debated. Most authors reported a reduced evoked contraction peak torque of the knee extensors after prolonged hilly running (> 20 h) (Millet et al. 2011; Saugy et al. 2013; Temesi et al. 2014), but potentiated evoked contraction amplitude was also observed for shorter duration (9 h) (Millet et al. 2002). Contrasted results were also observed following prolonged level running with either potentiated (Place et al. 2004; 5 h), unchanged (Ross et al. 2010; 1.5 h) or reduced (Martin et al. 2010; 24 h) evoked contraction amplitude of the knee extensors. The assessment of low-frequency fatigue, an indirect marker of cellular and structural muscular alterations (Jones 1996), also provides inconsistent explanations on neuromuscular fatigue in the context of prolonged running. It was consistently demonstrated that isolated incline (Lattier et al. 2004) and decline (Martin et al. 2004; Giandolini et al. 2016a) running exercises induce low-frequency fatigue, while level running studies failed to observe it (Place et al. 2004; Martin et al. 2010). With regard to hilly running, low-frequency fatigue was observed in the knee extensor muscles by Millet et al. (2011) after a 37-h ultra-marathon but not reported after a 122-h ultra-marathon (Saugy et al. 2013). The most likely hypothesis to explain this discrepancy would be the lower exercise intensity achieved by participants during longest prolonged hilly running related to a more conservative pacing strategy (Millet 2011).

Neuromuscular fatigue related to walking or running exercise could predominantly be ascribed to the muscular stretch–shortening cycle (Nicol et al. 2006). The

respective parts of the eccentric and concentric part of the stretch–shortening cycle during walking or running exercise can be modulated in the knee extensors. Specifically, incline walking or running exercise increases the concentric action of the knee extensors while decline walking or running exercise increases the eccentric one (Abe et al. 2011; Praz et al. 2011). As (1) neuromuscular fatigue is known to be specific to the mode of muscle contraction (Babault et al. 2001), and (2) incline and decline walking or running exercise primarily involves concentric or eccentric contraction of the knee extensors, respectively, the neuromuscular fatigue induced by these two locomotion modes is likely to differ. In addition, both exercise intensity and duration can influence the magnitude of neuromuscular fatigue (Thomas et al. 2016). However, to our knowledge, none of these studies have examined neuromuscular fatigue induced by incline vs decline treadmill exercise performed at a similar duration and intensity.

The main aim of this study was to describe the neuromuscular fatigue of the knee extensors induced by isolated decline, level or incline treadmill exercise. To control for the confounding factors of exercise intensity and duration on neuromuscular fatigue (Thomas et al. 2016), we matched the intensity and the duration of the decline, level and incline exercises. Due to (1) the predominance of knee extensor eccentric contractions during decline running exercise, and (2) the fact that eccentric contraction is well known to induce muscle damages (Eston et al. 1995), we specifically hypothesized that decline treadmill exercise would generate greater alterations at peripheral level. Additionally, as muscle damage associated with eccentric contractions induces muscle pain (Eston et al. 1995), we also monitored perceptual responses during each exercise and up to 96-h post exercise.

Materials and methods

Participants

Fifteen healthy male volunteers (age 25.5 ± 2.8 years, mass 76.3 ± 10.6 kg, height 180.3 ± 7.7 cm, weekly training volume 3.6 ± 2.1 h, maximal aerobic velocity 15.2 ± 1.3 km h⁻¹) with no history of neurological disorders or injuries were recruited for this study. According to the weekly training volume, the participants could be classified as recreationally trained subjects in sport science research (De Pauw et al. 2013). They were instructed not to perform any vigorous physical exercise the day prior to each session. Participants were also instructed not to consume caffeine or nicotine the 3 h before each session. All participants provided signed informed consent prior to the experimentation and were asked to declare if they had taken any medication or had

any acute illness or injury. The study was approved by the local ethics committee and conformed to the standards set by the World Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” (2008).

Experimental protocol

Participants visited the laboratory on four separate days with at least 96 h recovery between sessions, and 1 week following the decline session. The first visit was designed to determine the subject’s resting and maximal heart rate to define exercise intensity of the subsequent three experimental sessions (see “[Familiarization session](#)” for more details). During the second, third and fourth visits, participants performed a 45-min treadmill exercise in a level, incline or decline condition in a randomized order (see “[Treadmill exercise](#)” for more details). For each condition, neuromuscular function tests of the knee extensors were performed before and after treadmill exercise. A time delay of 1 min occurred between the end of the treadmill exercise and the start of the neuromuscular function tests. This time delay was kept constant between participants

and sessions to control the post-exercise recovery of neuromuscular function (see “[Neuromuscular function tests and electromyographic recordings](#)” for more details). An overview of the experimental protocol is presented in Fig. 1.

Familiarization session

The familiarization session started with the recording of the subject’s resting heart rate in a sitting position over a 5-min period with heart rate monitor: Polar RS300; Polar Electro Oy, Kempele, Finland. Then, maximal aerobic velocity and maximal heart rate were determined during an incremental treadmill test performed on a treadmill set at a 1% slope. The incremental test started with a velocity at 2.2 m s^{-1} (8 km h^{-1}) for 2 min, and increased each min by 0.13 m s^{-1} (0.5 km h^{-1}) until volitional exhaustion. A +1% slope was used to replicate outdoor running conditions (Jones and Doust 1996). Following completion of the incremental test, participants were fully familiarized with the neuromuscular testing procedures that were used during the following experimental sessions.

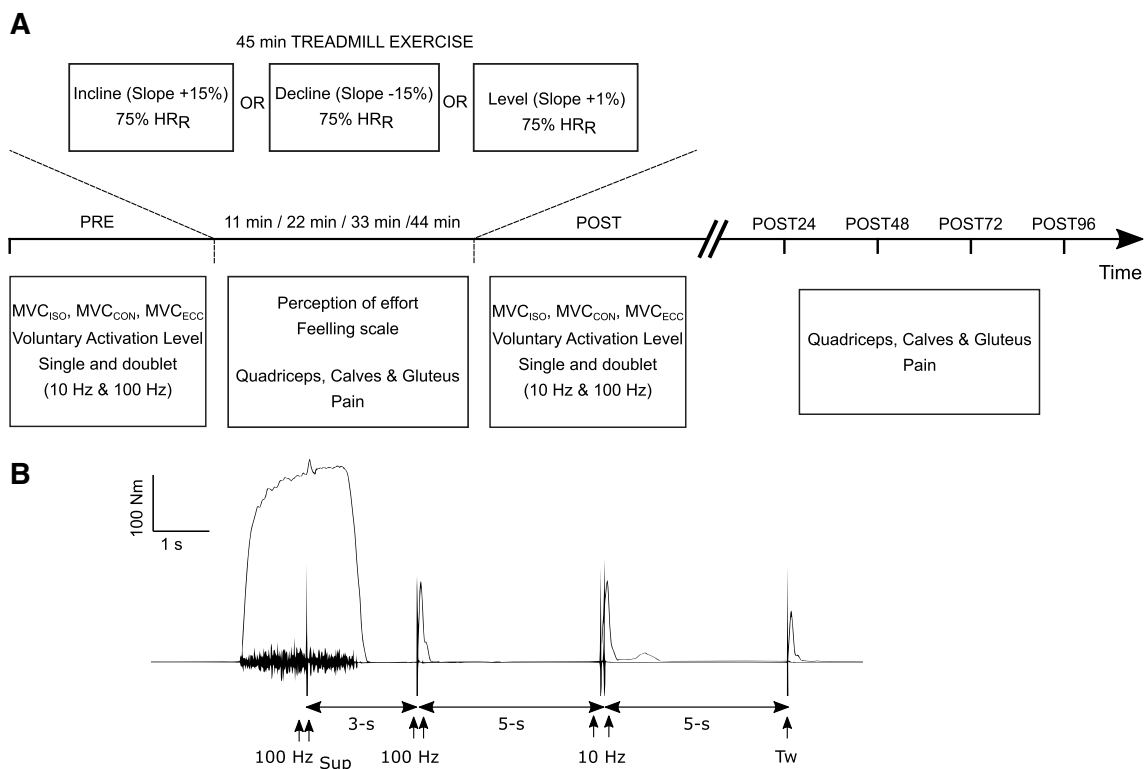


Fig. 1 Overview of the experimental protocol and neuromuscular testing procedure. Each exercise condition (incline, decline or level) followed the same experimental timeline (**a**). Typical trace representing force (grey line) and electromyography recording (black line) during the neuromuscular testing procedure (**b**). A superimposed 100 Hz

doublet (100 Hz_{Sup}) followed by single and paired (10 and 100 Hz) peripheral nerve stimulations were applied on the knee extensors during and after a maximal voluntary isometric contraction. HR_R heart rate reserve, MVC maximal voluntary contraction of the knee extensor muscles, PNS peripheral nerve stimulation

Neuromuscular function tests and electromyographic recordings

Neuromuscular function tests of the knee extensors from the dominant leg (right leg for all participants) were performed before (PRE) and after (POST) treadmill exercise on an isokinetic ergometer (System pro 4, Biodex Medical System, New York). Participants sat on the ergometer with a 90° hip angle and the knee joint axis aligned with the dynamometer axis. A 70° knee flexion angle (0° = fully extended) was then used for isometric contractions, and isokinetic contractions were performed over a 105° range of motion, from 5° to 110° of knee flexion (see “Maximal Voluntary Contraction” for more details). Upper-body movement was controlled by attaching the participant with non-compliant straps on the trunk. The lever arm was attached 2 cm above the malleolus with a non-compliant strap. Torque signal was recorded at a sampling rate of 1000 Hz using the Biopac MP150 system (Biopac System, Santa Barbara, CA). To ensure reliability of the measurements across sessions, the ergometer’s participant settings were reproduced between sessions.

Electromyographic (EMG) activity of the vastus medialis (VM) and rectus femoris (RF) muscles were recorded with pairs of pre-gelled Ag/AgCl surface electrodes (recording diameter of 10 mm, centre-to-centre distance 20 mm) placed over the muscle belly. The reference electrode was attached on the contralateral patella. EMG activity was recorded with a Biopac MP150 system at a sampling rate of 2000 Hz, bandpass filtered (10–500 Hz), and stored for analysis with commercially available software (AcqKnowledge 4.2 for MP systems, Biopac System, Santa Barbara, CA).

Maximal voluntary contraction

For the PRE neuromuscular function tests, subjects performed a specific warm-up including isokinetic knee extensors contractions at different angular velocities (from +120° s⁻¹ to -60° s⁻¹). Then, two 5-s near-maximal isometric contractions were performed. The maximal voluntary contraction (MVC) peak torque of the knee extensors was measured during isometric (MVC_{ISO}), concentric (MVC_{CON}) and eccentric (MVC_{ECC}) contractions. Before exercise, MVC_{ISO} was performed first, and defined as the best performance obtained on two consecutive 5-s trials at PRE (1-min rest in between). An additional trial was performed if the second trial was increased over 10% from the first trial. After the exercise, subjects performed only one MVC_{ISO}. MVC_{CON} and MVC_{ECC} were performed 1 min after MVC_{ISO} and defined as the maximal peak torque reached at +60° s⁻¹ (MVC_{CON}) and -60° s⁻¹ (MVC_{ECC}) on the whole range of motion. Peak torque of the dynamic MVCs was defined as the highest torque reached on two consecutive trials for both the concentric and the eccentric MVCs (1.5-s

rest between two trials). The order of MVC_{CON} and MVC_{ECC} was randomized between participants and sessions, but kept constant within a session. During all MVCs, participants were verbally encouraged and visual feedback of the torque produced was given.

Evoked contractions

Transcutaneous stimulations were applied over the femoral nerve using a high-voltage constant-current stimulator (model DS7, Digitimer, Hertfordshire, UK). A monopolar cathode-ball electrode (0.5 cm diameter) was pressed into the femoral triangle by the same experienced researcher during all tests to control the pressure applied. The anode (10×5 cm rectangular electrode) was placed on the gluteus maximus opposite the cathode. Single and doublet (100 and 10 Hz) pulses (duration of 200 μs) were applied at rest at an intensity corresponding to 120% of intensity eliciting the maximal M-wave peak-to-peak amplitude. This intensity was defined as the stimulation intensity above which any increase of the intensity does not induce an increase of the twitch force and peak-to-peak amplitude of the VM and RF M-wave (Place et al. 2005). For each sequence of neuromuscular testing, a 100-Hz doublet was superimposed to the MVC_{ISO}, followed by two potentiated doublets at rest (either 10 or 100 Hz) separated by a 5-s interval (see Fig. 1b). The order of the potentiated doublets was randomized between sessions and kept the same within the same session. Peak twitch torque (Pt), maximal rate of torque development (MRTD) and half-relaxation time (HRT) were investigated. The M-wave peak-to-peak amplitude and the root mean square (RMS) of the M-wave (RMS-EMG_M) were calculated between the first inflexion and the end of the depolarisation following single electrical stimulation. The ratio between peak torque evoked by 100 and 10 Hz doublets (Dt10/Dt100) performed at rest after MVC_{ISO} was used to determine the induction of low-frequency fatigue (Millet et al. 2012).

To investigate central fatigue, we measured the maximal voluntary activation level (VAL) by comparing the mechanical response evoked by a 100-Hz doublet superimposed to the MVC_{ISO} (Dt100 Hz_{sup}) by the response evoked by a potentiated 100 Hz doublet applied after MVC_{ISO} (Dt100 Hz; see Fig. 1b),

$$\text{VAL} = \left[1 - \frac{\text{Dt100 Hz}_{\text{sup}}}{\text{Dt100 Hz}} \right] \times 100.$$

If the Dt100 Hz_{sup} occurred slightly before or after the maximal torque, the correction proposed by Strojnik and Komi (1998) (MVC at stimulation/MVC) was used to estimate the VAL. The RMS of the EMG activity during the MVC_{ISO} (RMS-EMG_{MVC}) was calculated over a 100-ms period at the peak torque. The RMS-EMG_{MVC}/RMS-EMG_M

ratio was calculated at PRE and POST using the data of the corresponding time point to quantify the amount of central fatigue for each head of the knee extensors.

Treadmill exercise

Following the neuromuscular assessment, subjects performed a 10-min warm-up consisting of level treadmill running at 50% of the heart rate reserve (HR_R , see formula below). Then, a 45-min treadmill exercise with either +15% (incline), +1% (level) or –15% slope (decline) was performed (see Fig. 1a). The target heart rate, in percentage of HR_R , was calculated in accordance with Karvonen's formula (Karvonen and Vuorimaa 1988):

$$HR_R = [(maximal\ heart\ rate - resting\ heart\ rate) \times a] + resting\ heart\ rate.$$

The constant “*a*” was 0.5 for the warm-up and 0.75 for the 45-min exercise.

It has been previously shown that the slopes used for incline and decline exercises increase the concentric or eccentric part of the stretch–shortening cycle of the knee extensors, respectively (Praz et al. 2011). As neuromuscular fatigue is influenced by the intensity of the exercise performed (Thomas et al. 2016), we chose to control the intensity between conditions by performing the treadmill exercise at the same target heart rate of 75% HR_R in the three conditions (incline, level and decline). This experimental approach, consisting of matching exercise intensity using the heart rate, referred to the need to define more precisely the dose relationship between exercise characteristics (e.g., intensity, duration or frequency) and its benefits for health, as proposed by the World Health Organization (2010). This experimental approach (i.e., using heart rate to control the intensity of the exercise) is also supported by the common use of heart rate monitor for training and rehabilitation purposes. Monitoring heart rate is almost cost free and easily accessible with physical activity trackers. This experimental approach fits in with other recent studies completed in our laboratory aiming at matching the exercise intensity to compare different locomotion mode (Pageaux et al. 2017) or incline vs decline treadmill exercise (Garnier et al. 2017).

The experimenter adjusted the treadmill speed throughout each exercise to maintain the target heart rate. Subjects' heart rate and running velocity were recorded every 5 min during the exercise.

Perceptual responses

Perceptual responses to exercise were recorded during exercise to investigate whether the conditions investigated in the present study could be used for rehabilitation purposes. Thus, to ensure

the validity of these responses and avoid confounding effects from the way that the experimenter could interact with the participant, no encouragement was provided during exercise.

Perception of effort

The Rating of Perceived Exertion (RPE) was assessed every 11 min during the exercises using the CR100 scale (Borg 2007). Perception of effort is defined as “the conscious sensation of how hard, heavy, and strenuous a physical task is” (Marcora 2010; Pageaux 2016). Briefly, subjects were asked to rate how hard they were driving their legs and arms and how heavy their breathing was (Pageaux 2016).

Pain

Muscle pain, defined as “the intensity of hurt felt in a muscle” (O'Connor and Cook 1999), was assessed every 11 min during the exercises (i.e., 11, 22, 33 and 44 min) for the quadriceps, gluteals and calves muscles. Muscle pain for the same muscle groups was also recorded using individual questionnaire 24, 48, 72, and 96 h following completion of the exercise. Ratings of muscle pain intensity were obtained using the 11-point Cook scale (0=no pain at all; 10=extremely intense pain; and a superior level denotes as “unbearable pain”) and associated instructions (O'Connor and Cook 2001).

Feeling scale

To monitor pleasure during exercise, we used a similar approach to the one of Zenko et al. (2016). Every 11 min during each exercise (i.e., 11, 22, 33 and 44 min), pleasure during exercise was collected with the 11-point Feeling Scale developed by Hardy and Rejeski (1989), ranging from –5 “I feel very bad” to +5 “I feel very good”.

Subjective feelings of fatigue

Subjective feelings of fatigue, defined as feelings of tiredness and lack of energy, were measured PRE and POST treadmill exercise with a 10-cm visual analogue scale (VAS). Participants were asked to place a mark on a 100-mm line, with bipolar end anchors (0 mm = not fatigued at all; 100 mm = extremely fatigued) to indicate how they currently felt. The VAS score was determined by measuring (in mm) the distance from the left hand end of the line to the mark made by the participant.

Statistical analysis

All data are presented as mean \pm standard deviation (SD) in text and tables, and mean \pm standard error (SE) in figures.

The nature of the distribution was assessed for all variables using the Shapiro–Wilk test. Sphericity was checked as appropriate and Greenhouse–Geisser correction to the degree of freedom was applied when sphericity was violated.

Two-way repeated-measures 3×9 ANOVA was used to test the effect of condition and time (every 5 min) on heart rate. Two-way repeated-measures 3×2 ANOVAs were used to assess the effect of condition and time (PRE vs POST) on subjective feelings of fatigue, VAL, vastus medialis RMS-EMG_{MVC}/RMS-EMG_M ratio, MVC_{ISO}, MVC_{ECC}, MRTD, vastus medialis M-wave amplitude, single and 100 Hz doublet, HRT, Dt10/Dt100 ratio. When significant, main effects and condition \times time interaction were followed up with Tukey HSD tests. When interaction is significant, relevant simple main effects are reported.

For non-normally distributed variables (Ct, rectus femoris RMS-EMG_{MVC}/RMS-EMG_M ratio, Pt, MVC_{CON}, rectus femoris M-wave amplitude, 10 Hz doublet HRT, feeling scale, muscle pain and perception of effort), Friedman's tests were performed. For neuromuscular function variables, one Friedman test was performed for each variable. If significant, this test was followed up with planned comparisons (PRE vs POST within the same condition) performed with Wilcoxon signed-rank tests. For perceptual responses to the exercise and muscle pain post exercise, one Friedman test was performed for each variable at each time point. If significant, this test was followed up with planned comparisons (incline vs decline, incline vs level, decline vs level) performed with Wilcoxon signed-rank tests. For the purpose of our study, we were not interested in investigating changes in perceptual responses over time within the same condition.

Effects sizes are reported as partial eta squared (η_p^2) and Cohen's d_z . Cohen's d_z was calculated from the mean and standard deviation of the variables and the correlation between these variables using G*Power (version 3.1, Universität, Düsseldorf, Germany). Statistical analyses were performed with Statistica (StatSoft France, version 7.1, STATISTICA) and significance was set at 0.05 (two-tailed) for all analyses.

Results

Due to a high running velocity during the decline exercise, five subjects were not able to reach the targeted heart rate and were excluded from the results. Thus, ten subjects were included in the final results (age 25.7 ± 3 years, mass 76.7 ± 8.5 kg, height 180.3 ± 5.8 cm, weekly training volume 3.0 ± 1.9 h, maximal aerobic velocity 14.8 ± 1.2 km h⁻¹). Because of important levels of pain and displeasure reported by our first subjects during the decline exercise, we decided to include measurements of muscle pain, subjective feelings of fatigue and pleasure during exercise after the start

of the study. Consequently, muscle pain, subjective feelings of fatigue and pleasure during exercise data include only six subjects.

Treadmill exercise

The condition \times time interaction observed for heart rate ($p = 0.015$; $\eta_p^2 = 0.294$) revealed a lower heart rate during the decline condition compared to the incline and level conditions at 5 and 10 min (all $p < 0.004$; all $d_z > 0.756$) (see Fig. 2a). From 15 min to the end of the exercise, heart rate was similar between the three conditions (all $p > 0.098$; all $d_z < 0.525$). The Friedman's test showed a difference in running velocity between conditions ($p < 0.001$) (see Fig. 2b). Exercise velocity was greater during the decline condition (average 10.4 ± 1.6 km h⁻¹) compared to both incline (average 4.3 ± 0.3 km h⁻¹) and level (average 7.6 ± 0.6 km h⁻¹) conditions at all time points (all $p < 0.005$). Exercise velocity during the incline condition was lower than during the level condition at all time points (all $p < 0.005$). Exercise velocity decreased over time for all conditions (all $p < 0.001$). In line with these velocities, we observed that our subjects walked during the incline exercise, and ran during the level and decline exercises.

Perceptual responses

Subjective feelings of fatigue

A condition \times time interaction was found for the subjective feelings of fatigue ($p = 0.035$; $\eta_p^2 = 0.490$). Subjective feelings of fatigue increased to a greater extent in the decline condition (PRE = 0.9 ± 0.6 ; POST = 6.0 ± 2.1 ; $p < 0.001$; $d_z = 2.527$) compared to the incline condition (PRE = 1.3 ± 1.0 ; POST = 3.9 ± 2.2 ; $p = 0.065$; $d_z = 1.318$). No significant change of the feeling of fatigue was observed in the level condition (PRE = 1.2 ± 0.9 ; POST = 3.0 ± 2.0 ; $p = 0.289$; $d_z = 0.941$).

Perception of effort

The Friedman test revealed differences in perception of effort between conditions at 11 min ($p = 0.017$), 22 min ($p = 0.003$), and 44 min ($p = 0.021$). At 33 min, perception of effort tended to differ between conditions ($p = 0.061$). Follow-up tests revealed that perception of effort tended to be greater in the decline condition compared to the incline condition at 11 min ($p = 0.058$, $d_z = 0.711$), and was greater at 22 min ($p = 0.011$, $d_z = 0.804$) and 44 min ($p = 0.011$, $d_z = 0.871$). Perception of effort was greater in the decline condition compared to the level condition at 11 min ($p = 0.025$, $d_z = 0.906$), 22 min ($p = 0.017$, $d_z = 0.835$) and 44 min ($p = 0.014$, $d_z = 1.147$). Perception of effort did not

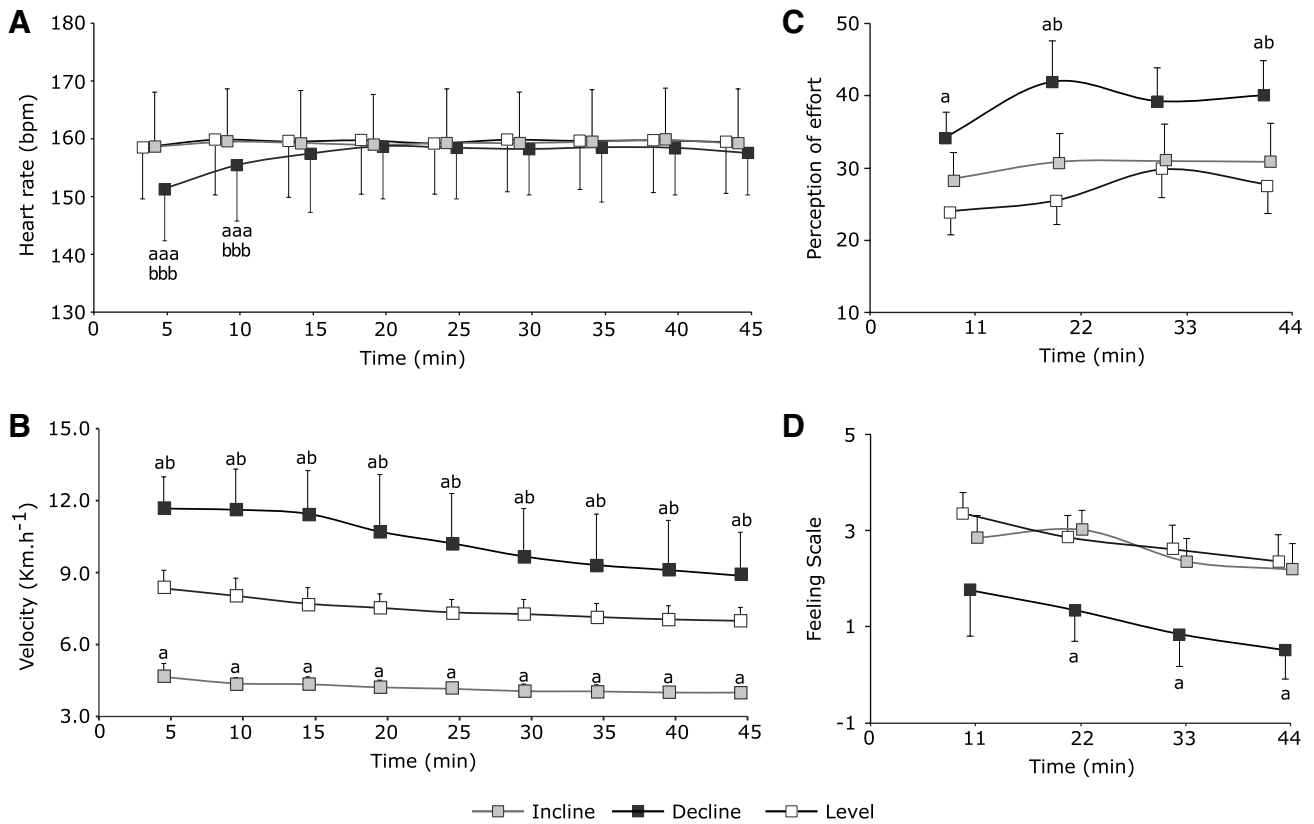


Fig. 2 Changes in heart rate (a), velocity (b), perception of effort (c), and feeling scale (d) (incline, decline or level) recorded during each exercise condition ($N=10$; mean \pm SE). Horizontal arrangement between conditions has been applied when data point visually

overlapped. ^aSignificant difference with the level condition and ^bwith the incline condition at the same time point. [#]Main effect of condition. One item denotes $p < 0.05$, two items $p < 0.01$ and three items $p < 0.001$

differ between incline condition and level condition at any time point (all $p > 0.086$ and all $d_z < 0.650$) (see Fig. 2c).

Feeling scale

The Friedman’s test showed a difference in feeling scale between conditions ($p=0.002$) at 22, 33 and 44 min. Follow-up tests revealed that for these three time points, subjects reported lower values in the decline condition compared to the level condition (all $p < 0.043$; $d_z > 1.188$). No difference was observed between the decline and the incline conditions (all $p > 0.172$; $d_z < 0.621$), as well as the incline and level conditions (all $p > 0.501$; $d_z < 0.231$) (see Fig. 2d).

Muscle pain

During the exercise (see Fig. 3), the Friedman’s test reached significance for quadriceps and gluteals pain (all $p < 0.031$). Pain in the quadriceps muscle (see Fig. 3a) tended to be greater in decline condition compared to level condition at 44 min ($p=0.067$; $d_z=0.657$). No difference was observed at other time points between conditions (all $p > 0.105$; all

$d_z < 0.756$). For the gluteals (see Fig. 3b), muscle pain was greater during the decline condition compared to the level condition at all time points (all $p < 0.046$; all $d_z > 0.731$) and to the incline condition at 33 min ($p=0.046$; $d_z=1.113$). No difference was observed between the level and the incline condition (all $p > 0.172$; all $d_z < 0.551$). No change was observed during exercise for pain in calves ($p=0.088$) (see Fig. 3c).

With regard to the muscle pain experienced the days following the three exercises, the Friedman’s test reached significance for the three muscle groups (all $p < 0.001$). Quadriceps pain (see Fig. 3d) was higher after the decline condition compared to the incline and the level conditions from 24 to 72 h post exercise (all $p < 0.043$; $d_z > 1.062$). Quadriceps pain in the incline condition was higher than the level condition solely at post 24 h ($p=0.043$; $d_z=1.10$). Gluteal pain (see Fig. 3e) was higher after the decline condition compared to the incline and level conditions from 24 to 72 h post exercise (all $p < 0.046$; $d_z > 1.075$), with no difference between the incline and level conditions (all $p > 0.179$; $d_z < 0.559$). Calf pain (see Fig. 3f) was higher after the decline condition compared to the incline and level conditions from 24 to

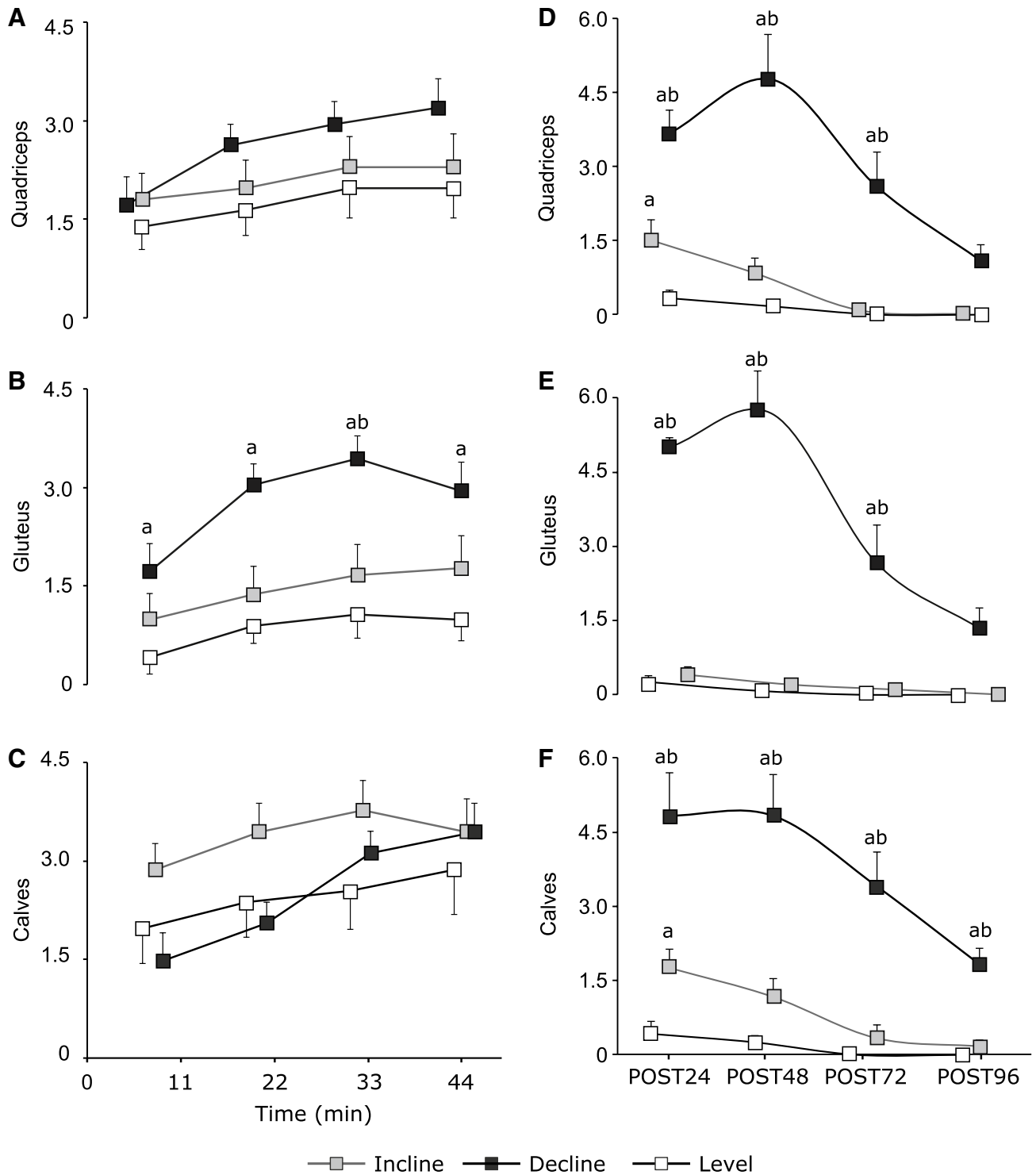


Fig. 3 Changes in muscle pain during (a–c) and after (d–f) each exercise condition for the quadriceps (a, d), gluteus (b, e) and calves (c, f) ($N=6$; mean \pm SE). Horizontal arrangement between conditions has been applied when data point visually overlapped. #Significant

difference with the level condition and ^bwith the incline condition at the same time point. #Represents a main condition effect. One item denotes $p < 0.05$ and two items $p < 0.01$

96 h post exercise (all $p < 0.046$, $d_z > 1.329$). Calf pain in the incline condition was higher than the level condition solely at post 24 h ($p = 0.043$, $d_z = 1.440$).

Neuromuscular function

Maximal voluntary contractions

MVC_{ISO} decreased over time ($p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.829$) (see Fig. 4a) with no main effect of condition ($p = 0.484$; $\eta_p^2 = 0.0775$). The condition \times time interaction tended to reach significance ($p = 0.056$; $\eta_p^2 = 0.274$) towards a greater decrease in MVC_{ISO} in the decline condition (incline condition $-14.3 \pm 13.7\%$; decline condition $-20 \pm 11.7\%$; level condition $-11.7 \pm 11.2\%$). Friedman's test showed a decrease in MVC_{CON} in the decline condition ($p = 0.005$; $d_z = 1.528$), but not in the level ($p = 0.508$; $d_z = 0.206$) and incline ($p = 0.169$; $d_z = 0.322$) conditions (see Fig. 4b). Follow-up tests on the condition \times time interaction ($p = 0.002$; $\eta_p^2 = 0.501$) for the MVC_{ECC} revealed that MVC_{ECC} decreased in the decline condition ($p = 0.0003$; $d_z = 2.303$) and not in the incline ($p = 0.896$; $d_z = 0.257$) and level ($p = 0.995$; $d_z = 0.116$) conditions (see Fig. 4c).

Central parameters

VAL decreased over time ($p = 0.018$; $\eta_p^2 = 0.482$) (see Table 1) with no main effect of condition ($p = 0.139$; $\eta_p^2 = 0.205$) and condition \times time interaction ($p = 0.221$; $\eta_p^2 = 0.160$). The $RMS-EMG_{MVC}/RMS-EMG_M$ ratio decreased over time for the vastus medialis ($p = 0.028$; $\eta_p^2 = 0.433$) with no main effect of condition ($p = 0.640$; $\eta_p^2 = 0.048$) and condition \times time interaction ($p = 0.655$; $\eta_p^2 = 0.046$) (see Table 1). The Friedman's test for the $RMS-EMG_{MVC}/RMS-EMG_M$ ratio of the rectus femoris failed to reach significance ($p = 0.36$) despite the mean values of the three conditions at PRE being significantly higher than the mean values of the three conditions at POST ($p = 0.009$; $d_z = 1.122$) (see Table 1).

Peripheral parameters

Table 1 summarises the results of the responses induced by peripheral nerve stimulation. M-wave amplitude of the vastus medialis decreased over time ($p = 0.007$; $\eta_p^2 = 0.577$) with no main effect of condition ($p = 0.360$; $\eta_p^2 = 0.107$) and condition \times time interaction ($p = 0.521$; $\eta_p^2 = 0.070$). The Friedman's test showed that M-wave amplitude of the rectus femoris muscle decreased only in the decline condition ($p = 0.028$; $d_z = 0.354$) and not in the incline ($p = 0.173$; $d_z = 0.328$) and level ($p = 0.114$; $d_z = 0.527$) conditions.

Peak twitch torque decreased after exercise ($p = 0.022$) only in the decline condition ($p = 0.009$; $d_z = 1.405$),

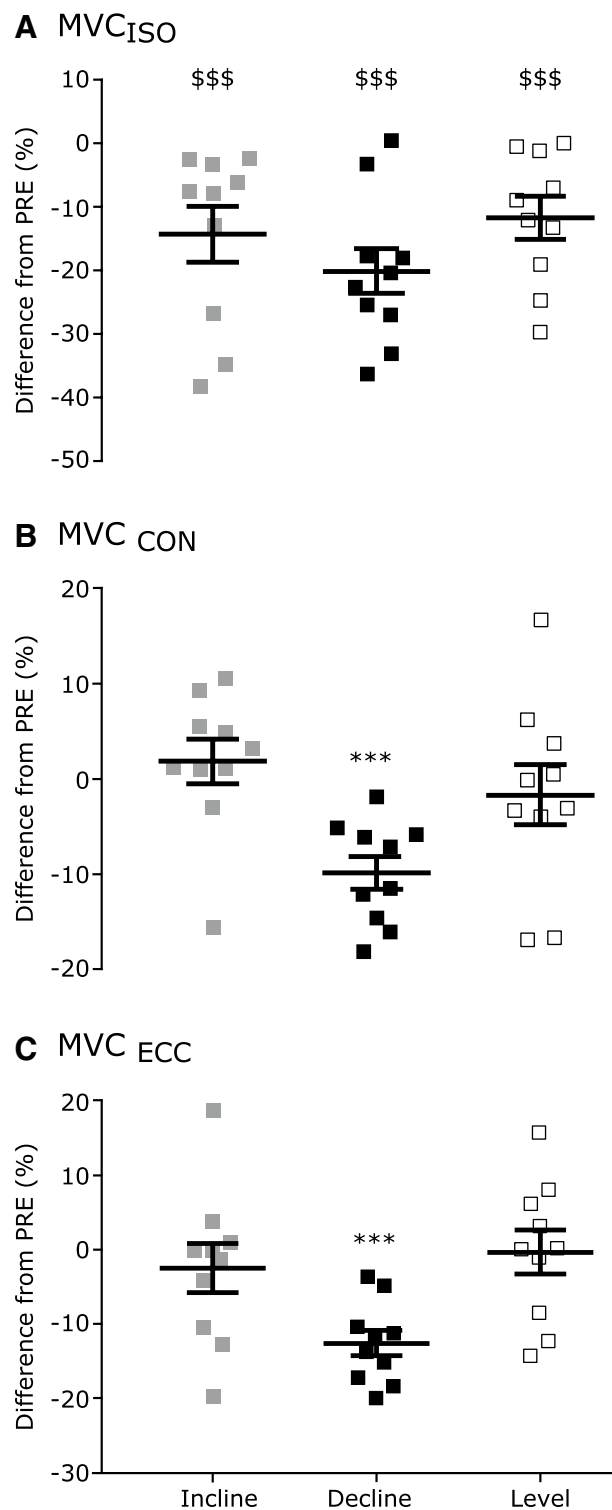


Fig. 4 Changes in isometric (a), concentric (b) and eccentric (c) maximal voluntary contraction peak torque after incline, decline and level conditions. Horizontal arrangement between individual data has been performed when points were visually overlapped. Data are presented as mean \pm SE as well as individual responses ($N = 10$). *Represents a condition \times time interaction, significantly different from PRE within the same condition. $^{\$}$ Represents a main effect of time, significantly different from PRE. Three items denote $p < 0.001$

Table 1 Changes in isometric and dynamic maximal voluntary contractions, voluntary activation level and RMS-EMG_{MVC}/RMS-EMG_M ratio after exercises

	Incline		Decline		Level	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
Maximal voluntary contraction (N m)						
Isometric	274 ± 51	239 ± 74 ^{SSS}	295 ± 68	237 ± 70 ^{SSS}	281 ± 65	251 ± 73 ^{SSS}
Concentric	236 ± 45	241 ± 53	253 ± 49	227 ± 40 ^{***}	248 ± 57	243 ± 57
Eccentric	329 ± 62	322 ± 72	343 ± 64	301 ± 69 ^{***}	324 ± 68	325 ± 62
Maximal voluntary activation level (%)	84.2 ± 9.6	83.3 ± 8.9 ^S	83.9 ± 10.2	76.7 ± 12.8 ^S	77.9 ± 18.2	74.1 ± 14.9 ^S
RMS-EMG _{MVC} /RMS-EMG _M						
Vastus medialis muscle	0.31 ± 0.09	0.28 ± 0.15 ^S	0.28 ± 0.10	0.25 ± 0.08 ^S	0.28 ± 0.16	0.23 ± 0.11 ^S
Rectus femoris muscle	0.32 ± 0.13	0.25 ± 0.08	0.33 ± 0.15	0.27 ± 0.16	0.36 ± 0.25	0.31 ± 0.18
M-wave amplitude (mV)						
Vastus medialis muscle	11.9 ± 4.1	10.7 ± 3.5 ^{SS}	13.2 ± 5.7	11.3 ± 4.1 ^{SS}	11.2 ± 2.4	10.1 ± 2.4 ^{SS}
Rectus femoris muscle	4.4 ± 1.8	4.1 ± 1.4	5.6 ± 2.6	4.9 ± 2.3 [*]	4.3 ± 3.1	3.8 ± 2.3
Single twitch						
Pt (N m)	63 ± 14	59 ± 16	64 ± 15	51 ± 18 ^{**}	61 ± 16	55 ± 17
MRTD (N m ms ⁻¹)	1.26 ± 0.42	1.14 ± 0.41	1.27 ± 0.38	1.01 ± 0.40 ^{***}	1.21 ± 0.36	1.08 ± 0.29
HRT (ms)	71.8 ± 14.7	55.9 ± 17.3	67.1 ± 13.3	41.6 ± 14.7	78.6 ± 14.5	63.3 ± 18.2
Doublet 10 Hz						
Pt (N m)	99 ± 25	90 ± 25 [*]	100 ± 25	64 ± 28 ^{**}	92 ± 26	85 ± 26
MRTD (N m ms ⁻¹)	1.22 ± 0.37	1.20 ± 0.44	1.25 ± 0.39	1.04 ± 0.40 ^{**}	1.17 ± 0.38	1.13 ± 0.32
HRT (ms)	71.8 ± 14.5	66.6 ± 13.9 ^{***}	71.9 ± 14.7	47.8 ± 22.5 ^{***}	82.9 ± 20.4	74.8 ± 23.1 ^{***}
Doublet 100 Hz						
Pt (N m)	107 ± 22	97 ± 18 [*]	102 ± 25	84 ± 28 [*]	97 ± 26	94 ± 22
MRTD (N m ms ⁻¹)	1.85 ± 0.63	1.95 ± 0.63	1.95 ± 0.55	1.77 ± 0.57 ^{**}	1.88 ± 0.55	1.88 ± 0.53
HRT (ms)	70.1 ± 14.6	63.8 ± 12.5 ^{**}	66.6 ± 15.1	55.3 ± 15.5 ^{**}	72.7 ± 14.2	63.7 ± 13.7 ^{**}

Peak torque (Pt), maximal rate of torque development (MRTD) and half-relaxation time (HRT) of the single- and doublet-evoked contractions are showed ($N=10$; mean ± SD)

*Represent a condition × time interaction, significantly different from PRE within the same condition. ^SRepresent a main effect of time, significantly different from PRE. One item denotes $p < 0.05$, two items $p < 0.01$ and three items $p < 0.001$

but not in the incline or level condition (all $p > 0.092$; all $d_z < 0.547$). Peak torque of the 10 and 100 Hz doublets decreased after exercise ($p < 0.012$) in the incline (all $p < 0.022$; all $d_z > 0.975$) and decline conditions (all $p < 0.013$; all $d_z > 1.272$). No change was observed in the level condition (all $p > 0.139$; all $d_z < 0.344$). Follow-up test on the condition × time interaction ($p = 0.003$; $\eta_p^2 = 0.473$) of the Dt 10 Hz/Dt 100 Hz ratio showed a decrease of this ratio after the decline condition ($-24.2 \pm 18.9\%$; $p < 0.001$; $d_z = 1.95$), without change after incline ($-0.25 \pm 9.6\%$; $p = 0.99$; $d_z = 0.066$) and level conditions ($-4.9 \pm 13.6\%$; $p = 0.88$; $d_z = 0.365$) (see Fig. 5). HRT of the single twitch decreased over time ($p = 0.002$; $\eta_p^2 = 0.665$) and the ANOVA showed a condition effect ($p = 0.008$; $\eta_p^2 = 0.448$) with lower values during the level condition compared to the decline condition ($p = 0.004$), but no condition × time interaction ($p = 0.279$; $\eta_p^2 = 0.131$). The 100 Hz doublet HRT decrease over time ($p = 0.003$; $\eta_p^2 = 0.634$) with no difference between conditions ($p = 0.105$; $\eta_p^2 = 0.221$) and no condition × time

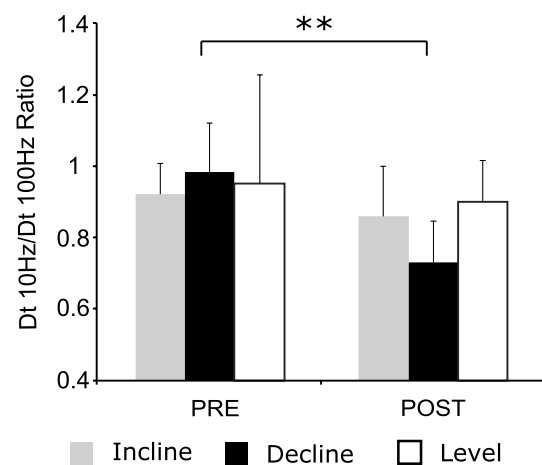


Fig. 5 Dt10/Dt100 ratio before (PRE) and after (POST) exercises. ($N=10$; mean ± SE). *Represents a condition × time interaction, significantly different from PRE within the same condition. Two items denote $p < 0.01$

interaction ($p = 0.668$; $\eta_p^2 = 0.043$). The Friedman's test showed a decrease of the 10 Hz doublet HRt in all conditions (all $p < 0.035$; all $d_z > 0.895$).

Follow-up test on the condition \times time interaction (all $p < 0.015$; all $\eta_p^2 > 0.373$) of the single twitch MRTD, 100 Hz doublet MRTD and 10 Hz doublet MRTD, revealed a decrease of these parameters in the decline condition (all $p < 0.003$; all $d_z > 0.865$) and not in the incline (all $p > 0.998$; all $\eta_p^2 < 0.651$) and level (all $p > 0.139$; all $\eta_p^2 < 0.668$) conditions.

Discussion

This study aims at describing the neuromuscular and perceptual responses to isolated decline, level or incline treadmill exercise performed at the same heart rate. Our results suggest that despite a similar decrease in voluntary activation level between the different exercises, decline treadmill exercise induces greater alterations in the electrically evoked contraction parameters, associated with high level of muscle pain.

Effects of decline, level and incline treadmill exercise on perceptual responses

To control for the confounding effects of duration and intensity on neuromuscular fatigue (Thomas et al. 2016), we matched the duration (45-min) and intensity (75% heart rate reserve) of each exercise. Despite a greater velocity during the decline running exercise, heart rate was lower during the first 10-min of the decline exercise compared to the level and incline exercises, and then matched between the three exercises. This lower heart rate at the onset of the decline exercise reflects the specific cardiovascular response previously observed during locomotor exercise mainly involving eccentric contractions (Navalta et al. 2004), and is related to the lower metabolic demand of eccentric contractions (Perrey et al. 2001; Gault et al. 2013). Consequently, future studies aiming at matching heart rate between locomotor exercises should take into account the slower raise in heart rate during locomotion mainly involving eccentric contractions compared to locomotion mainly involving concentric contractions.

At the same heart rate, decline running exercise was perceived more effortful than incline walking and level running exercises. As perception of effort results from the neuronal process of the corollary discharge associated with the central motor command (Marcora 2010; Pageaux 2016; Pageaux and Gaveau 2016), this higher perception of effort is linked to the high velocity required during decline running exercise to reach the same heart rate than during incline and level exercises. Decline running exercise was also perceived as

less pleasant and more painful than incline walking and level running exercises. The greater pain reported for the gluteus muscles during decline running exercise is likely due to different lower limb patterns for human locomotion between level running exercise and incline walking or running exercise (for a review see; Vernillo et al. 2017). Decline running exercise is characterized by greater deceleration forces and load absorption on the lower limbs (Kuster et al. 1995; Lay et al. 2007), resulting in higher vertical hip displacement and higher muscle tension during decline running exercise compared to level running (Mizrahi et al. 2001). Additionally, Lay and colleagues (2007) observed a switch of the hip joint from an extensor moment to a flexor moment during decline walking. These findings suggest that similar to the knee extensors, the eccentric part of the stretch–shortening cycle of the gluteal muscles increases during decline exercise, resulting in greater muscle pain compared to level and incline exercises.

We also monitored muscle pain for the quadriceps, gluteals and calves the days following completion of each experimental session. For all muscle groups, muscle pain was higher up to 72 h following decline running exercise compared to level running and incline walking exercises. This greater muscle pain and its persistence over days is likely to reflect the presence of muscle damage induced by repeated eccentric contractions during decline running exercise (Eston et al. 1995). As the decline exercise performed at the same heart rate as level and incline exercises were perceived as being less pleasant, more effortful and more painful caution should be taken with its prescription during a training program. Future studies should consider investigating the dose–response relationship between the intensity of exercise involving decline running (or walking) and the perceptual responses to this exercise.

Effects of decline, level and incline treadmill exercise on force production capacity and central fatigue

In the present study, the decrease ($\sim 16\%$) in MVC_{ISO} peak torque of the knee extensors did not differ between conditions and is in accordance with previous results obtained after decline running exercise of similar duration ($\sim 19\%$; Giandolini et al. 2016a). Interestingly, only decline running exercise decreased MVC_{CON} and MVC_{ECC} peak torque. As incline, level and decline exercises seem to have a specific impact on force production capacity depending on the mode of muscle contraction used to perform maximal voluntary contraction, our results stress the need of taking into account different modes of muscle contraction when assessing neuromuscular responses to walking or running exercise.

The decrease in force production capacity of the knee extensors following exercise was associated with a decrease

in maximal voluntary activation level, with no difference between conditions. The decrease in maximal voluntary activation level in our study ($\sim -4\%$) is similar to the one observed by Giandolini et al. (2016a; $\sim -7\%$) after decline running exercise of similar duration. The observed decrease in maximal voluntary activation level is lower than the decrease reported after prolonged hilly running races [e.g., from -16 to -24% (Millet et al. 2003; Temesi et al. 2014)]. As central fatigue is known to increase with the exercise duration (Thomas et al. 2016), the discrepancy between studies in the observed decrease in maximal voluntary activation level is likely due to the shorter duration of exercise in the present study. The RMS-EMG_{MVC}/RMS-EMG_M ratio also decreased in the three conditions for the vastus medialis and the rectus femoris muscle. Similar findings were observed after a 5-h level treadmill running (Place et al. 2004) or after a 30-km hilly running race (Millet et al. 2003). Taken all together, these results suggest that when performed at the same heart rate, decline running, level running and incline walking exercises induce a similar decrease in the ability of the central nervous system to maximally recruit the working muscles.

Effects of decline, level and incline treadmill exercise on peripheral fatigue

Contrary to central fatigue, peripheral fatigue was specific to the exercise performed. A reduction in doublet peak torque (both 10 and 100 Hz) and maximal rate of torque development was observed solely in the incline walking and decline running exercises. This observation suggests that only incline and decline exercises impair the excitation–contraction coupling. Alterations in the excitation–contraction coupling have been consistently reported after prolonged running exercise (e.g., Millet et al. 2011; Saugy et al. 2013; Giandolini et al. 2016b) although some exceptions should be noticed (Millet et al. 2002; Place et al. 2004). Reduced evoked responses were ascribed to an impairment of the Ca^{2+} release from the sarcoplasmic reticulum in the presence of fatigue (Strojnik and Komi 1998; Westerblad et al. 1998). Although half-relaxation time was proposed to be lengthened with fatigue in skeletal muscle (Allen et al. 2007), the present findings showed a shorter half-relaxation time after exercises. This result has been commonly observed after prolonged running exercise (Strojnik and Komi 1998; Millet et al. 2002; Girard et al. 2012), and could be explained by an increase in muscle temperature during prolonged running (Strojnik and Komi 1998). The Dt10/Dt100 ratio decreased only after decline running exercise, highlighting the presence of low-frequency fatigue, as previously observed following decline running exercise (Martin et al. 2004; Giandolini et al. 2016a). An alteration in this ratio is traditionally ascribed to a reduced release of Ca^{2+} in the sarcoplasmic

reticulum or a reduced sensitivity of the Ca^{2+} with the troponin (Jones et al. 1989; Hill et al. 2001).

Peak twitch was altered after decline running exercise while unchanged following incline walking and level running exercise. The altered peak twitch torque to the single stimulation highlights the alteration of the excitation–contraction coupling process reflected by the presence of low-frequency fatigue after the decline running exercise. The unchanged or potentiated peak twitch observed after incline walking and level running exercise has already been observed after 1-h incline walking (Pageaux et al. 2017) and 5-h level running (Place et al. 2004) exercises. This finding is likely due to the presence of postactivation potentiation induced by prolonged exercise (Sale 2002). Consequently, following prolonged exercise, single stimulations may not be sensitive enough to detect changes in muscle contractility in the presence of low-frequency fatigue, due to the balance between neuromuscular fatigue (i.e., impairment in evoked response parameters) and postactivation potentiation (i.e., enhancement in evoked response parameters) (Abbate et al. 2000). Beyond changes in muscle contractility, changes in mechanical properties of the knee extensors could not be excluded. Indeed, previous findings observed a reduction of muscle stiffness following repeated stretch–shortening cycle (Toumi et al. 2006). Several lines of evidence also argued in favour of a shift in optimum length due to structural damages after unaccustomed decline walking or running (for a review see Proske and Morgan 2001). However, the protocol used in the present study did not allow us to precisely investigate whether such shift in the optimal length occurred after exercise.

A decrease in M-wave amplitude of the vastus medialis muscle was observed in the three conditions. Alteration in the M-wave characteristics may result from permeability changes along the sarcolemma or failure of the ion pump leading to change the concentration of K^+ or Na^+ ions (Piitulainen et al. 2008). Particularly, eccentric exercises have been shown to increase the permeability of the sarcolemmal membrane through the activation of stretch-activated Na^+ and Ca^{2+} channels (Hyldahl and Hubal 2014), and thus to decrease M-wave amplitude (Piitulainen et al. 2011). In contrast, the M-wave amplitude of the rectus femoris muscle was reduced only in the decline running exercise. As previously mentioned, incline walking and decline running exercises are characterized by specific activation patterns of the lower limb muscles. Specifically, decline running exercise is characterized by greater load absorption (Mizrahi et al. 2000), and consequently, a greater cushioning flexion of the knee and hip joints (Mizrahi et al. 2001). From a biomechanical behaviour, the rectus femoris muscle is mainly involved in the control of the ground reaction force while the vasti muscles are mainly involved in the production of the moment at

the knee (Jacobs and Van Ingen Schenau 1992). According to the findings of Franz and Kram (2012), we suggest that the vastus medialis would be mainly involved during incline walking exercise while the vastus medialis and the rectus femoris muscles would be similarly involved during decline running exercise. During level running and incline walking exercises, the vasti muscles would predominantly generate the propulsion with a reduced involvement of the rectus femoris muscle. Conversely, the vasti and the rectus femoris muscles would be involved during decline running exercise in a cushioning role to control hip and knee joints. Hence, contrary to changes that occurred at the central level, peripheral changes were specific to the exercise performed with greater alterations following decline running exercise. In addition to the greater velocity, decline running exercise is characterized by greater hip displacement (Mizrahi et al. 2001) that presuppose a higher total work at the completion of the running exercise. The higher mechanical strain and likely total work during decline running exercise resulted in greater alteration of the excitation–contraction coupling process of the knee extensors after exercise as well as greater muscle pain in the lower limbs during and up to 72 h after this exercise. In addition, similar to findings from biomechanical studies, our findings support the greater recruitment of the bi-articular knee extensor muscle (i.e.; the rectus femoris) during decline running exercise.

Limitations of the study

While this study provides new insights into the neuromuscular fatigue of the knee extensors induced by different walking or running exercises, we have to acknowledge some limitations. The velocity of the decline running exercise required to match the targeted heart rate was too high for well-trained subjects to ensure a safe decline running. Consequently, future studies aiming at matching heart rate between walking and running exercises should consider either a lower heart rate target or a smaller treadmill slope to allow all subjects to successfully perform the exercise. Lowering the targeted heart rate would also most likely reduce the high perceptual responses observed in our study. In addition, the different exercise conditions may not be fully matched in terms of metabolic cost of total work done because exercises were performed at different velocities and/or with different locomotion modes (running vs walking). These factors may have independent effects on the magnitude of neuromuscular fatigue observed in this study.

Conclusion

The present study demonstrates that when performed at the same heart rate, incline walking (+ 15%), decline running (– 15%) and level running exercises induce specific knee extensor neuromuscular fatigue. While central fatigue was similar between the three exercises, peripheral fatigue was greater following decline running exercise compared to incline walking and level running exercises. Furthermore, decline running exercise was perceived as less pleasant, more effortful and more painful than incline walking or level running exercises. As the adherence to physical exercise is proposed to be conditioned by perceptual responses (Ekkekakis et al. 2011; Ekkekakis 2017), the intensity of decline running exercise in our study was likely too high to be tolerable. This study also suggests that under certain circumstances (e.g., decline running), heart rate does not represent a suitable tool to monitor exercise intensity and quantify training load. Future studies aiming at integrating decline running exercise in a training program should consider using intensity lower than 75% of the heart rate reserve or a smaller treadmill slope, and carefully monitor perceptual responses to individualize the exercise.

Author contributions Conception and design of research: Y.M.G., C.P., and R.L.; data acquisition: Y.M.G., C.P. and Q.D.; data analysis: Y.M.G., B.P., and Q.D.; interpretation of the results: Y.M.G., B.P., C.P., and R.L.; first draft of the manuscript: Y.M.G.; revision and edition of the manuscript: Y.M.G., B.P., C.P., and R.L. All of the authors approved the final version of the manuscript.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest No conflicts of interest, financial or otherwise are declared by the authors.

References

- Abbate F, Sargeant J, Verdijk PW, de Haan A (2000) Effects of high-frequency initial pulses and posttetanic potentiation on power output of skeletal muscle. *J Appl Physiol* 88:35–40
- Abe D, Fukuoka Y, Muraki S et al (2011) Effects of load and gradient on energy cost of running. *J Physiol Anthropol* 30:153–160. <https://doi.org/10.2114/jpa2.30.153>
- Allen DG, Lamb GD, Westerblad H (2007) Impaired calcium release during fatigue. *J Appl Physiol* 104:296–305. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00908.2007>
- Babault N, Pousson M, Ballay Y, Van Hoecke J (2001) Activation of human quadriceps femoris during isometric, concentric, and eccentric contractions. *J Appl Physiol* 91:2628–2634
- Borg E (2007) On perceived exertion and its measurement. Stockholm University, Stockholm
- De Pauw K, Roelands B, Cheung SS et al (2013) Guidelines to classify subject groups in sport-science research. *Int J Sports Physiol Perform* 8:111–122. <https://doi.org/10.1123/ijspp.2015-0153>

- Ekkekakis P (2017) People have feelings! Exercise psychology in paradigmatic transition. *Curr Opin Psychol* 16:84–88. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.03.018>
- Ekkekakis P, Parfitt G, Petruzzello SJ (2011) The pleasure and displeasure people feel when they exercise at different intensities. *Sport Med* 41:641–671. <https://doi.org/10.2165/11590680-000000000-00000>
- Eston RG, Mickleborough J, Baltzopoulos V (1995) Eccentric activation and muscle damage: biomechanical and physiological considerations during downhill running. *Br J Sports Med* 29:89–94
- Franz JR, Kram R (2012) The effects of grade and speed on leg muscle activations during walking. *Gait Posture* 35:143–147. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.08.025>
- Gandevia SC (2001) Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 81:1725–1789. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1725>
- Garnier YM, Lepers R, Stapley PJ et al (2017) Changes in corticospinal excitability following uphill versus downhill treadmill exercise. *Behav Brain Res* 317:242–250. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.051>
- Gault ML, Clements RE, Willems MET (2013) Cardiovascular responses during downhill treadmill walking at self-selected intensity in older adults. *J Aging Phys Act* 21:335–347
- Giandolini M, Horvais N, Rossi J et al (2016a) Acute and delayed peripheral and central neuromuscular alterations induced by a short and intense downhill trail run. *Scand J Med Sci Sport* 26:1321–1333. <https://doi.org/10.1111/sms.12583>
- Giandolini M, Vernillo G, Samozino P et al (2016b) Fatigue associated with prolonged graded running. *Eur J Appl Physiol* 116:1859–1873. <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3437-4>
- Girard O, Millet GP, Racinais S (2012) Alteration in neuromuscular function after a 5 km running time trial. *Eur J Appl Physiol* 112:2323–2330. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-2205-8>
- Hardy CJ, Rejeski WJ (1989) Not what, but how one feels: the measurement of affect during exercise. *J Sport Exerc Psychol* 11:304–317
- Hill CA, Thompson MW, Ruell PA et al (2001) Sarcoplasmic reticulum function and muscle contractile character following fatiguing exercise in humans. *J Physiol* 531:871–878. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0871h.x>
- Hyldahl RD, Hubal MJ (2014) Lengthening our perspective: morphological, cellular, and molecular responses to eccentric exercise. *Muscle Nerve* 49:155–170. <https://doi.org/10.1002/mus.24077>
- Jacobs R, Van Ingen Schenau GJ (1992) Control of an external force in leg extensions in humans. *J Physiol* 457:611–626
- Jones DA (1996) High- and low-frequency fatigue revisited. *Acta Physiol Scand* 156:265–270. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.1996.192000.x>
- Jones AM, Doust JH (1996) A 1% treadmill grade most accurately reflects the energetic cost of outdoor running. *J Sports Sci* 14:321–327
- Jones DA, Newham DJ, Torgan C (1989) Mechanical influences on long-lasting human muscle fatigue and delayed-onset pain. *J Physiol* 412:415–427
- Karvonen J, Vuorimaa T (1988) Heart rate and exercise intensity during sports activities. *Pract Appl Sport Med* 5:303–311. <https://doi.org/10.2165/00007256-198805050-00002>
- Kuster M, Sakurai S, Wood GA (1995) Kinematic and kinetic comparison of downhill and level walking. *Clin Biomech* 10:79–84. [https://doi.org/10.1016/0268-0033\(95\)92043-L](https://doi.org/10.1016/0268-0033(95)92043-L)
- Lattier G, Millet CY, Martin A, Martin V (2004) Fatigue and recovery after high-intensity exercise part I: neuromuscular fatigue. *Int J Sports Med* 25:450–456. <https://doi.org/10.1055/s-2004-820939>
- Lay AN, Hass CJ, Gregor RJ (2007) The effects of sloped surfaces on locomotion: backward walking as a perturbation. *J Biomech* 40:3050–3055. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2007.02.004>
- Marcora SM (2010) Effort: perception of. In: Goldstein E (ed) *Encyclopedia of perception*. Sage Publication, Thousand Oaks, pp 380–383
- Martin V, Millet GY, Martin A et al (2004) Assessment of low-frequency fatigue with two methods of electrical stimulation. *J Appl Physiol* 97:1923–1929. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.0100376.2004>
- Martin V, Kerhervé H, Messonnier LA et al (2010) Central and peripheral contributions to neuromuscular fatigue induced by a 24-h treadmill run. *J Appl Physiol* 108:1224 LP–L1233. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01202.2009>
- Millet GY (2011) Can neuromuscular fatigue explain running strategies and performance in ultra-marathons?: the flush model. *Sport Med* 41:489–506. <https://doi.org/10.2165/11588760-000000000-00000>
- Millet GY, Lepers R (2004) Alterations of neuromuscular function after prolonged running, cycling and skiing exercises. *Sport Med* 34:105–116. <https://doi.org/10.2165/00007256-200434020-00004>
- Millet GY, Lepers R, Maffiuletti NA et al (2002) Alterations of neuromuscular function after an ultramarathon. *J Appl Physiol* 92:486–492
- Millet GY, Martin V, Lattier G, Ballay Y (2003) Mechanisms contributing to knee extensor strength loss after prolonged running exercise. *J Appl Physiol* 94:193–198. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00600.2002>
- Millet GY, Tomazin K, Verges S et al (2011) Neuromuscular consequences of an extreme mountain ultra-Marathon. *PLoS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017059>
- Millet GY, Bachasson D, Temesi J et al (2012) Potential interests and limits of magnetic and electrical stimulation techniques to assess neuromuscular fatigue. *Neuromuscul Disord* 22:181–186. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2012.10.007>
- Mizrahi J, Verbitsky O, Isakov E (2000) Shock accelerations and attenuation in downhill and level running. *Clin Biomech* 15:15–20. [https://doi.org/10.1016/S0268-0033\(99\)00033-9](https://doi.org/10.1016/S0268-0033(99)00033-9)
- Mizrahi J, Verbitsky O, Isakov E (2001) Fatigue-induced changes in decline running. *Clin Biomech* 16:207–212. [https://doi.org/10.1016/S0268-0033\(00\)00091-7](https://doi.org/10.1016/S0268-0033(00)00091-7)
- Navalta JW, Sedlock DA, Park K (2004) Physiological responses to downhill walking in older and younger individuals. *J Exerc Physiol* 7:45–51
- Nicol C, Avela J, Komi PV (2006) The stretch-shortening cycle: a model to study naturally occurring neuromuscular fatigue. *Sport Med* 36:977–999. <https://doi.org/10.2165/00007256-200636110-00004>
- O'Connor PJ, Cook DB (1999) Exercise and pain: the neurobiology, measurement, and laboratory study of pain in relation to exercise in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 27:119–166
- O'Connor PJ, Cook DB (2001) Moderate-intensity muscle pain can be produced and sustained during cycle ergometry. *Med Sci Sports Exerc* 33:1046–1051. <https://doi.org/10.1097/00005768-200106000-00026>
- Pageaux B (2016) Perception of effort in exercise science: definition, measurement and perspectives. *Eur J Sport Sci* 16:885–894. <https://doi.org/10.1080/17461391.2016.1188992>
- Pageaux B, Gaveau J (2016) Studies using pharmacological blockade of muscle afferents provide new insights into the neurophysiology of perceived exertion. *J Physiol* 594:5049–5051. <https://doi.org/10.1113/JP272585>
- Pageaux B, Theurel J, Lepers R (2017) Cycling vs uphill walking: impact on locomotor muscle fatigue and running exercise. *Int J Sport Physiol Perform* 32:1–22. <https://doi.org/10.1123/ijsp.2015-0012>
- Perrey S, Betik A, Candau R et al (2001) Comparison of oxygen uptake kinetics during concentric and eccentric cycle exercise. *J Appl Physiol* 91:2135–2142

- Piitulainen H, Komi P, Linnamo V, Avela J (2008) Sarcolemmal excitability as investigated with M-waves after eccentric exercise in humans. *J Electromyogr Kinesiol* 18:672–681. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2007.01.004>
- Piitulainen H, Botter A, Merletti R, Avela J (2011) Muscle fiber conduction velocity is more affected after eccentric than concentric exercise. *Eur J Appl Physiol* 111:261–273. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1652-y>
- Place N, Lepers R, Deley G, Millet GY (2004) Time course of neuromuscular alterations during a prolonged running exercise. *Med Sci Sports Exerc* 36:1347–1356. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000135786.22996.77>
- Place N, Maffiuletti N, Ballay Y, Lepers R (2005) Twitch potentiation is greater after a fatiguing submaximal isometric contraction performed at short vs. long quadriceps muscle length. *J Appl Physiol* 98:429–436. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00664.2004>
- Praz C, Jagdeep S, Praz M, Dériaz O (2011) Coût énergétique de la course en montée et en descente chez les coureurs entraînés pour la course de montagne. *Swiss Sport Exerc Med* 59:40–44
- Proske U, Morgan DL (2001) Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *J Physiol* 537:333–345
- Ross EZ, Goodall S, Stevens A, Harris I (2010) Time course of neuromuscular changes during running in well-trained subjects. *Med Sci Sport Exerc* 42:1184–1190
- Sale DG (2002) Postactivation potentiation: role in human performance. *Exerc Sport Sci Rev* 30:138–143. <https://doi.org/10.1136/bjsem.2002.003392>
- Saugy J, Place N, Millet GY et al (2013) Alterations of neuromuscular function after the world's most challenging mountain ultra-marathon. *PLoS One* 8:1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065596>
- Strojnik V, Komi PV (1998) Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *J Appl Physiol* 84:344–350
- Temesi J, Rupp T, Martin V et al (2014) Central fatigue assessed by transcranial magnetic stimulation in ultratrail running. *Med Sci Sport Exerc* 46:1166–1175. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000207>
- Thomas K, Elmeua M, Howatson G, Goodall S (2016) Intensity-dependent contribution of neuromuscular fatigue after constant-load cycling. *Med Sci Sports Exerc* 48(9):1751–1760. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000950>
- Toumi H, Poumarat G, Best TM et al (2006) Fatigue and muscle–tendon stiffness after stretch–shortening cycle and isometric exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 31:565–572. <https://doi.org/10.1139/H06-034>
- Vernillo G, Giandolini M, Edwards WB et al (2017) Biomechanics and physiology of uphill and downhill running. *Sport Med* 47:615–629. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0605-y>
- Westerblad H, Allen DG, Bruton JD et al (1998) Mechanisms underlying the reduction of isometric force in skeletal muscle fatigue. *Acta Physiol Scand* 162:253–260
- World Health Organization (2010) Global recommendations on physical activity for health, vol 60. World Health Organization Library, Geneva
- Zenko Z, Ekkekakis P, Ariely D (2016) Can you have your vigorous exercise and enjoy it too? Ramping intensity down increases postexercise, remembered, and forecasted pleasure. *J Sport Exerc Psychol* 38:149–159. <https://doi.org/10.1123/jsep.2015-0286>

V.3.2. Synthèse

Cette troisième étude de thèse présentait une approche plus intégrative en se proposant d'évaluer les réponses perceptuelles parallèlement aux réponses neuromusculaires induites par différents exercices de course à pied sur tapis roulant. En matchant la durée et l'intensité des différents exercices, les résultats montrent que la condition en descente s'est révélée être la moins agréable pour les sujets, et s'est caractérisée par des douleurs musculaires plus importantes pendant, et jusqu'à 72h après l'exercice. Cette étude montre que les trois conditions (montée, plat, descente) ont induit une réduction similaire du moment maximal isométrique et du niveau d'activation volontaire maximal après l'exercice. Toutefois, des altérations périphériques plus importantes ont été mises en évidence après l'exercice en descente grâce à l'analyse des secousses évoquées par des stimulations électriques nerveuses percutanées. De même, lorsque testé au cours de contractions isocinétiques concentriques ou excentriques, seul l'exercice en descente sur tapis roulant a induit une réduction significative du moment maximal volontaire. L'exercice de course à pied en descente s'est également caractérisé par l'apparition de fatigue basse fréquence, synonyme d'altérations structurelles ou fonctionnelles. Au contraire, peu de marqueurs de fatigue périphérique ont été mis en évidence dans les conditions à plat et en montée. L'absence de changement au niveau de la secousse induite par simple stimulation semble montrer que ces deux conditions n'ont pas affecté le couplage excitation-contraction des muscles extenseurs du genou. Cependant, on ne peut pas exclure que l'absence de changement peut être le résultat d'effets « post-exercice » tels qu'une potentialisation des réponses venant masquer les effets de la fatigue.

Cette étude montre donc une magnitude plus importante de la fatigue neuromusculaire périphérique induite par un exercice de descente, comparativement à un exercice effectué en montée ou à plat, réalisés à une même fréquence cardiaque et une même durée. De ce fait, le paradigme expérimental visant à moduler la pente (positive ou négative) lors d'un exercice de locomotion apparaît comme un moyen pertinent pour évaluer si la fatigue neuromusculaire est un déterminant important des changements neuroplastiques induits par un exercice sur tapis roulant.

V.4. Etude 4

**Un exercice locomoteur fatigant module la sensibilité corticospinale et
intracorticale**

*Fatiguing locomotor exercise modulates corticospinal and intracortical
responsiveness*

Yoann M. Garnier, Christos Paizis, Alain Martin, Romuald Lepers,

A soumettre

V.4.1. Résumé

Cette étude a évalué si la magnitude de la fatigue neuromusculaire induite par un exercice locomoteur fatiguant affecte la sensibilité corticospinale et intracorticale. Onze sujets ont effectué 4 exercices de 45 min sur tapis roulant dans des conditions à plat, en montée ou en descente, matchées par la fréquence cardiaque ou la vitesse de déplacement pour moduler la fatigue neuromusculaire et la demande cardiovasculaire. Le moment maximal volontaire isométrique et le niveau d'activation volontaire des muscles extenseurs du genou ont été évalués avant, immédiatement après, et 30 min après l'exercice. Aux mêmes instants, les potentiels moteurs évoqués, la période de silence corticale et la SICI ont été enregistrés au niveau des muscles VM, VL et RF. Pour une même intensité d'exercice correspondant à 75% de la fréquence cardiaque de réserve, la réduction du moment maximal volontaire isométrique était supérieure dans la condition en descente en comparaison des conditions à plat ou en montée (-25% vs. -10% ; $p < 0.001$). Le niveau d'activation volontaire a été diminué dans les mêmes proportions dans toutes les conditions immédiatement après l'exercice (-7% ; $p < 0.001$). L'aire des MEP des deux vastes a augmenté uniquement dans la condition en descente ($p < 0.001$). L'exercice en descente a également raccourci la période de silence corticale et réduit la SICI dans le muscle RF ($p < 0.01$). La magnitude de la fatigue neuromusculaire apparaît comme un facteur pouvant moduler l'excitabilité corticospinale. L'augmentation de l'excitabilité corticospinale est associée à des changements de l'inhibition corticale, mais les causes possibles, inhibition réduite et/ ou facilitation augmentée, reste à être déterminées.

Fatiguing locomotor exercise modulates corticospinal and intracortical responsiveness

Introduction

Along with improved cardiovascular or neuromuscular functions, aerobic exercise has been found to be a potent strategy to enhance neuroplasticity (Mang, Cameron S., et al., 2016). The responsiveness of corticospinal excitability has been extensively investigated by assessing changes in the motor evoked potential (MEP) amplitude induced by transcranial magnetic stimulation (TMS). The way that aerobic exercise modulates corticospinal excitability in leg muscles, more specifically in the knee extensors, has been investigated following prolonged cycling (Fernandez-del-Olmo, et al., 2013; Girard, et al., 2013; Jubeau, et al., 2014; O'Leary, et al., 2015) or running (Temesi, Rupp, et al., 2014). Following highly fatiguing cycling exercise, i.e. when loss of knee extensor force measured by maximal voluntary contraction (MVC) ranged from 18% to 25%, MEP amplitude was found to increase (Fernandez-del-Olmo, et al., 2013; Jubeau, et al., 2014), while no change occurred for lower MVC force loss ranging from 6% to 16% (Girard, et al., 2013; O'Leary, et al., 2015). Similarly, Temesi and colleagues (Temesi, Rupp, et al., 2014) observed an increase in MEP amplitude after a 20-h trail running exercise inducing a 34% loss of knee extensor MVC force. As MEPs were recorded during submaximal voluntary contractions (from 20% to 75% MVC), the greater MEP size could likely reflect the requirement for greater voluntary drive to the muscles to overcome the reduced force production capacity related to peripheral alterations (Fernandez-del-Olmo, et al., 2013). Regarding central alterations, i.e. reduction in the maximal voluntary activation level (Fernandez-del-Olmo, et al., 2013; Jubeau, et al., 2014; Temesi, Rupp, et al., 2014), MEP size increase could also reflect a compensatory mechanism set at the cortical level to overcome fatigue-induced depression of spinal excitability (Goodall, et al., 2012). Altogether, findings from the aforementioned studies suggest that the magnitude of neuromuscular fatigue could be a potent factor to trigger neuroplastic changes, with the main modulation arising from cortical mechanisms.

While MEP amplitude reflects the excitability of the whole corticospinal pathway, the cortical silent period (CSP) following the MEP provides more precise information on the modulation of cortical mechanisms. The earlier part of CSP (≤ 100 ms) mirrors spinal mechanisms whereas the latter part of CSP reflects modulations of the cortical inhibitory mechanisms (Inghilleri, et al., 1993; Ziemann, et al., 1993). CSP duration is known to

increase linearly with MEP size in non-fatiguing conditions (Orth, et al., 2004). However, neuromuscular fatigue could induce dissimilar changes in MEP size and CSP duration, e.g. unchanged CSP with increased MEP size (Fernandez-del-Olmo, et al., 2013; Jubeau, et al., 2014; Temesi, Rupp, et al., 2014), or shortened CSP without change in MEP size (O’Leary, et al., 2015). While corticospinal excitability (i.e. MEP size) seems to be influenced by the extent of neuromuscular fatigue, modulation of cortical inhibition (i.e. changes in the relation between CSP and MEP size) has been observed in presence of either moderate (MVC force loss less than 17%) (Fernandez-del-Olmo, et al., 2013; O’Leary, et al., 2015) or high (MVC force loss greater than 25%) (Jubeau, et al., 2014; Temesi, Rupp, et al., 2014) level of neuromuscular fatigue. Numerous factors such as cardiovascular (O’Leary, et al., 2015) or metabolic (e.g. blood glucose, catecholamine concentration, core temperature) (Jubeau, et al., 2014; Sidhu, Lauber, et al., 2013; Temesi, Rupp, et al., 2014) responses to exercise could influence neuroplastic changes induced by locomotor exercises. However, the way these factors interact and their precise contribution to the corticospinal changes remain unclear.

Because CSP is partly dependent upon MEP size and could therefore be influenced by modulations of the latter, paired-pulse TMS protocols would be expected to provide insight about cortical inhibitory mechanisms. One specific technique called short-interval cortical inhibition (SICI) tests the balance between cortical inhibition and facilitation (Ridding, et al., 1999). During cycling exercise, control of the phasic movement was found to be associated with consistently depressed SICI in the active leg muscles and increased SICI in the passive leg muscles (Sidhu, Cresswell, et al., 2013). Contrary to MEP or CSP, the way that exercise affects SICI in exercised muscles remains poorly understood. O’Leary and colleagues (O’Leary, et al., 2015) showed that SICI increased after high intensity exercise ($\geq 80\% \dot{V}O_{2max}$) but not after lower intensity exercise ($\sim 50\% \dot{V}O_{2max}$), suggesting that the cardiovascular response to exercise could modulate cortical inhibition. In contrast, peripheral afferents elicited by electrical stimuli (Ridding, et al., 1999), or resulting from muscular damages (Pitman, et al., 2012), were associated with reduced SICI during voluntary contraction. These findings suggest that the sensory (i.e. mechano- or metabo-sensitive) afferent feedback processed within sensory motor areas during locomotor exercises could modulate cortical inhibition and therefore SICI.

The existing literature suggests that the magnitude of neuromuscular fatigue induced by locomotor exercise may influence corticospinal excitability. Furthermore, changes in corticospinal excitability would partly arise from a modulation of cortical inhibitory

mechanisms regulated by cardiorespiratory response to exercise (O’Leary, et al., 2015). Within this context, the first aim of this study was to examine whether changes in corticospinal excitability depend upon the magnitude of neuromuscular fatigue and/or cardiorespiratory response to exercise. Secondly, this study aimed to determine whether corticospinal changes are associated with modulations of cortical inhibition. Considering the lower metabolic response and the greater neuromuscular fatigue observed after locomotor exercise involving predominantly eccentric rather than concentric contractions (Davies, et al., 1974; Lechauve, et al., 2014; Perrey, et al., 2001), we used downhill versus uphill treadmill exercise as our study model. Indeed, modulating treadmill slope and velocity or exercise intensity makes it possible to compare changes in corticospinal excitability and SICI following exercise with different levels of neuromuscular fatigue and cardiovascular response. In this regard, we hypothesized that irrespective of the cardiovascular response to exercise, the greater neuromuscular fatigue induced by downhill exercise would increase corticospinal excitability (Mang, C. S., et al., 2010; Temesi, Rupp, et al., 2014) through a reduction of cortical inhibition (Pitman, et al., 2012).

Materials and methods

Participants

Eleven healthy volunteers (all male; age: 26.3 ± 6.8 years; mass: 73.5 ± 3.4 kg; height: 180.7 ± 5.0 cm; $\dot{V}O_{2max}$ 57.9 ± 5.6 ml.min⁻¹.kg⁻¹) with no history of neurological disorders or injuries were recruited for this study. The sample size of 10 subjects was determined *a priori* based on the partial eta-squared reported by Doguet and colleagues (Doguet, et al., 2017) to detect an effect of the *condition* on MEP changes assuming a statistical power of 0.95, with an alpha level set at 0.05 and a moderate correlation among repeated measures (0.5). Subjects were instructed to not perform any vigorous physical exercise or consume caffeine or nicotine the day before each session. All participants provided signed informed consent prior to the experimentation and were asked to declare if they were taking any medication or had any acute illness or injury. The study was approved by the French ethics committee (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03334526) and was in compliance with the standards set by the World Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” (2008).

Experimental protocol

An overview of the experimental protocol is presented in Figure 1. Participants attended the laboratory on five separate days divided into a familiarization session for the first visit and experimental sessions for the four subsequent ones. A time delay ranging from 96 hours to 2 weeks separated sessions. The first session was devoted to determining the participants' resting heart rate, maximal aerobic velocity and maximal oxygen uptake during an incremental treadmill test (see *Incremental treadmill exercise* for more details). Following completion of the incremental test, participants familiarized themselves with maximal voluntary isometric contractions as well as with transcranial magnetic stimulation and peripheral nerve stimulation protocols. During the subsequent four visits, participants ran during 45-min in a level, uphill or downhill condition performed either at the same heart rate or the same velocity (see *Experimental treadmill exercise* for more details). Corticospinal excitability, intracortical inhibition and neuromuscular function of the knee extensors were investigated before and after running exercise (see *Peripheral nerve stimulation* and *Transcranial magnetic stimulation* sections for more details). The three conditions involving treadmill exercises performed at a same heart rate were first performed in a randomized order while the last session was always devoted to the downhill condition performed at the same velocity than the uphill condition previously performed.

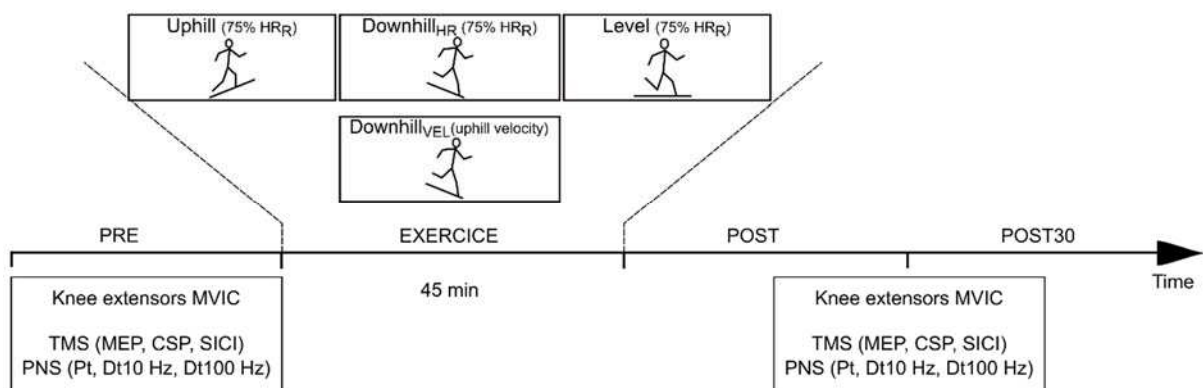


Figure 1: Overview of the experimental protocol. Each exercise condition followed the same experimental time-line involving neuromuscular assessment before (PRE), immediately after (POST) and 30 min after (POST30) completion of the exercise. The uphill, level and downhill_{HR} conditions were performed at 75% of the subject's heart rate reserve. The downhill_{VEL} condition was performed

at the same velocity than the uphill condition. CSP: Cortical Silent Period; Dt10 Hz: Electrical doublet at 10 Hz; Dt100 Hz: Electrical doublet at 100 Hz; HR_R: Heart Rate Reserve; MEP: Motor Evoked Potential; MVIC: Maximal Voluntary Isometric Contraction of the knee extensor muscles; PNS: Peripheral Nerve Stimulation; Pt: Single pulse electrical stimulation; SICI: Short-Interval Cortical Inhibition; TMS: Transcranial Magnetic Stimulation.

Incremental treadmill exercise

At the onset of the familiarization session, subject's resting heart rate was recorded in a sitting position over a 5-min period. Then, subjects performed an incremental treadmill test with a 1% slope, starting at a velocity of 2.2 m.s⁻¹ (8 km.h⁻¹) for 2-min and then increasing by 0.14 m.s⁻¹ (0.5 km.h⁻¹) each minute until volitional exhaustion. Heart rate (HR) and oxygen consumption ($\dot{V}O_2$) were recorded continuously during the test. Maximal values of heart rate and $\dot{V}O_2$ (HR_{max} and $\dot{V}O_{2max}$ respectively) were determined.

Torque and electromyographic recordings

Corticospinal and neuromuscular measurements were ascertained on an isokinetic dynamometer (System pro 4, Biodex Medical System, New-York). Participants sat with a 90° hip angle, the right leg positioned at 70° of flexion (0° = fully extended) and the knee joint axis aligned with the dynamometer axis. The lever arm was attached 2 cm above the malleolus with a non-compliant strap. To avoid upper-body movement, participants were attached on the trunk with non-compliant strap. Torque signal was recorded at a sampling rate of 1000 Hz using the Biopac MP150 system (Biopac System, Santa Barbara, CA). To ensure reliability of the measurements across sessions, the ergometer's participant settings were kept constant between sessions.

Electromyographic (EMG) activity of the two superficial vastii muscles, vastus medialis (VM) and vastus lateralis (VL), as well as the rectus femoris (RF) muscle were recorded with pairs of pre-gelled Ag/AgCl surface electrodes (recording diameter of 10 mm, centre-to-centre distance 20 mm; Mini KR, Controle Graphique S.A., Brie-Comte-Robert, France) placed over the muscle belly. The location of electrodes was marked on the skin with the indelible ink used to ensure the same stimulation position across the session. The reference electrode was set on the contralateral patella. EMG activity was recorded with a Biopac MP150 system at a sampling rate of 2000 Hz, bandpass filtered (10 Hz to 500 Hz),

and stored for analysis with commercially available software (AcqKnowledge 4.2 for MP systems, Biopac System, Santa Barbara, CA).

Maximal voluntary isometric contraction and activation level

Assessment of knee extensor neuromuscular function was performed at the onset of the experimental sessions. The maximal voluntary isometric contraction (MVIC) peak torque of the knee extensors was measured during a 5-s trial performed before (PRE), 1.5 min after (POST) and 30 min after (POST30) completion of the exercise. The time-delay at POST was required to install the subject and ensure reliable recordings on the dynamometer after exercise and was kept constant between participants and sessions. Before MVIC at PRE, subjects performed a specific warm-up including a total of 40 isokinetic knee extensor contractions at different angular velocities (from $+120^{\circ} \cdot s^{-1}$ to $-60^{\circ} \cdot s^{-1}$) and intensities (60% to 100% of the participant's estimated maximal intensity). Finally, two 5-s near-maximal ($\sim 90\%$ of the participant's estimated maximal intensity) isometric contractions were performed. MVIC at PRE was defined as the best performance obtained on two consecutive 5-s trials with 1 min rest in between. An additional trial was performed as long as MVIC increased over 5% from the precedent best trial. Only one trial was performed to determine MVIC at POST and POST30. During MVIC, participants were verbally encouraged and a visual feedback of the current torque produced was displayed in front of the subjects.

The maximal voluntary activation level of the knee extensors (VAL) was calculated before and after exercise by comparing the mechanical response evoked by a 100 Hz doublet superimposed on the MVIC ($Dt100 \text{ Hz}_{sup}$) by the response evoked by a potentiated 100Hz doublet applied after MVIC ($Dt100 \text{ Hz}$) (see **fig 1**) using the following equation:

$$VAL = \left[1 - \frac{Dt100 \text{ Hz}_{sup}}{Dt100 \text{ Hz}} \right] \times 100$$

The correction proposed by Strojnik and Komi (Strojnik, et al., 1998) including the value of the torque at the moment of the stimulation was used if the superimposed doublet was applied slightly before or after the maximal torque.

Peripheral nerve stimulation

Knee extensor neuromuscular function was assessed with transcutaneous stimulations over the femoral nerve (pulse width 200 μs) using a high-voltage constant-current stimulator

(model DS7, Digitimer, Hertfordshire, UK). The same experienced experimenter pressed a monopolar cathode-ball electrode (0.5 cm diameter) into the femoral triangle. The anode (10 × 5 cm rectangular electrode) was placed on the gluteus maximus opposite to the cathode. To determine stimulation intensity, pulse amplitude was increased until the peak twitch force and the M-wave peak-to-peak amplitude of the muscles under investigation plateaued. Intensity was further increased by 20% for measurements and kept constant within the same session (Neyroud, et al., 2014). Single and doublet (100 Hz and 10 Hz) pulses were applied at rest in a randomized order across sessions, with a 5-s interval between stimulations. Peak twitch torque (Pt) of the single and doublets was measured off-line. The ratio between peak torque evoked by 100Hz and 10Hz doublets ($Dt10/Dt100$) obtained at rest was used to discriminate low-frequency fatigue (Millet, et al., 2012). Area of the M-wave was calculated between the first inflexion and the end of the depolarisation following a single electrical stimulation and was then used for further normalizations.

Transcranial magnetic stimulation

Corticospinal excitability of the knee extensors was investigated using single and paired TMS pulses applied on the contralateral motor cortex area. Pulses were delivered through a double-coned coil orientated to induce a posterior-to-anterior current flow using two magnetic stimulators Magstim 200² connected to a BiStim module (Magstim, Whitland, Dyfed, UK). The coil was held by the same experimenter throughout the session. Ten single and ten paired pulses were recorded at PRE, POST and POST30 during a brief (~3-s) weak knee extensor contraction corresponding to 20 % MVIC performed at PRE (Temesi, Gruet, et al., 2014), with a 5-s interval between stimulations. At the onset of each experimental session, the optimal stimulation site was identified and marked on the scalp. The active motor threshold (AMT) was assessed and defined as the lowest stimulator intensity producing a distinguishable MEP followed by an EMG cancellation phase in 3 consecutive trials. Then, stimulus intensity was increased by 5% increments of the maximal stimulator output until MEP amplitude plateaued.

The stimulus intensity of single-pulse TMS was defined as the minimal intensity that evoked a MEP amplitude corresponding to 50% of the maximal amplitude determined previously. This intensity was adjusted at PRE and kept constant for POST and POST30 measurements within the same session. For analysis, MEP area was normalized to the M-wave area recorded at the same time-point. The RMS-EMG activity preceding the stimulation

was calculated over a 100-ms window for each muscle and normalized to the M-wave area of the corresponding time point (RMS-EMG_{TMS}). Cortical silent period (CSP) was determined manually as the duration between the stimulus artifact and the reappearance of a continuous EMG after the MEP. To ensure an accurate assessment of CSP, subjects were asked to maintain the desired force level after the TMS pulse. Short-interval cortical inhibition (SICI) was measured in the knee extensors at PRE, POST and POST30 using a paired pulse TMS protocol. A sub-threshold conditioning (90% AMT) followed by a supra-threshold testing (TS) stimulus were applied with a 3-ms inter-stimulus interval (O’Leary, et al., 2015). The experimenter adjusted the intensity of the TS so that obtained a conditioned MEP amplitude equal to 50% of the amplitude of the single pulse MEP. SICI was determined as the mean MEP area from the 10 conditioned pulses and expressed relative to the mean area of the 10 non-conditioned MEP. A ratio inferior at 100% denotes an inhibition of the conditioned MEP as function of the non-conditioned MEP, with an increase of the ratio mirroring a weaker inhibition.

Experimental treadmill exercise

Before the treadmill exercise, subjects performed a 10-min warm-up with 6-min of cycling at 50% of the heart rate reserve (HR_R) followed by 4-min of treadmill running. HR_R was calculated in accordance with Karvonen’s formula (Karvonen, et al., 1988):

$$HR_R = [(maximal\ heart\ rate - resting\ heart\ rate) \times a] + resting\ heart\ rate$$

The constant “ a ” was 0.5 for the warm-up and 0.75 for the 45-min exercise.

During the 4-min of treadmill running at the end of the warm-up, treadmill velocity and / or slope (for uphill and downhill) were adjusted to fit with both targeted heart rate and desired slope. The slope during the warm-up was adjusted by increasing (uphill) or decreasing (downhill) the slope by step of 5% at 1.5-min, 2.5-min and 3.5-min (from 0% to $\pm 15\%$). Then, subjects performed a 45-min treadmill running/walking exercise with either +15% (uphill), +1% (level) or -15% slope (downhill) (see **fig. 1**). These slopes were shown to increase specifically the concentric or eccentric part of the stretch-shortening cycle of the knee extensors during uphill or downhill locomotion respectively (Minetti, et al., 2002). To control for the hemodynamic responses on corticospinal changes, treadmill exercise were firstly performed at the same heart rate in the three conditions (uphill, level and downhill_{HR}). During the fourth session, downhill exercise was performed at the same speed as the uphill

locomotion (downhill_{VEL}) to control for the total work performed. Consequently, the experimenter adjusted the treadmill velocity throughout each exercise in order to maintain either the target heart rate or the velocity.

Heart rate and gas exchange measurements

Resting heart rate and heart rate during the treadmill test and during exercise were recorded every second using a heart rate monitor (Polar RS300; Polar Electro Oy, Kempele, Finland). Maximal heart rate during the incremental treadmill test was defined as the highest value recorded during the last 15-s of the test (Assadi, et al., 2012). Gas exchange during the incremental test and during exercise was collected using a breath-by-breath portable gas analyser (Cosmed K4b², Rome, Italy). $\dot{V}O_{2max}$ was defined as the maximal value recorded over a 15-s period during the incremental test. During the 45-min exercises, the mean $\dot{V}O_2$ was calculated and normalized to the $\dot{V}O_{2max}$ for further analysis. The end-tidal carbon dioxide (PetCO₂) was also analysed as an indirect index of the arterial carbon dioxide (Rupp, et al., 2008) in order to determine whether a specific cardiorespiratory response occurred during downhill exercises (Lechauve, et al., 2014).

Statistical analysis

All data are presented as mean \pm standard deviation (SD) in text and tables, and as mean \pm standard error (SE) in figures. The nature of the distribution was assessed for all variables using the Shapiro-Wilk test. A logarithmic transformation was applied to the data that violated the assumption of normality to ensure the relevant use of parametric testing. Sphericity was checked as appropriate and a Greenhouse-Geisser correction to the degree of freedom was applied when sphericity was violated. A one-way repeated-measure ANOVA was used to test the effect of the *condition* (uphill vs level vs downhill_{HR} vs downhill_{VEL}) on the cardiovascular responses ($\dot{V}O_{2max}$ and heart rate) and treadmill velocity. A two-way repeated measures ANOVA tested the effect of *condition* (uphill vs level vs downhill_{HR} vs downhill_{VEL}) and *time* (PRE, POST and POST30) on corticospinal (MEP area, cortical silent period and SICI) and neuromuscular (MVIC, VAL, RMS-EMG_{TMS}, M-wave area, peak twitch torques of electrically-evoked contractions) parameters. When significant, main effects and *condition* \times *time* interaction were followed up with Tukey HSD tests. When interaction was significant, relevant simple main effects are reported. Effects sizes are reported as partial eta squared (η_p^2) and Cohen's d_z . Statistical analyses were performed with Statistica (StatSoft

France, version 7.1, STATISTICA) and G*Power 3.1 (Faul, et al., 2007). The significance level was set at 0.05 (2-tailed) for all analyses.

Results

Treadmill exercise

Average velocity reached during exercise differed between conditions ($p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.886$). Uphill and downhill_{VEL} locomotions were performed at a lower velocity (4.2 ± 0.4 km.h⁻¹) than in the level (7.5 ± 0.9 km.h⁻¹) or downhill_{HR} (8.4 ± 1.7 km.h⁻¹) conditions (all $p < 0.001$; all $d_z > 2.615$; **see fig. 2A**). No difference was observed between downhill_{HR} and level conditions ($p = 0.100$; $d_z = 0.735$). ANOVA showed a main effect of *condition* for average heart rate recorded during exercise ($p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.888$; **see fig. 2B**). Heart rate recorded during the downhill_{VEL} condition was on average lower than during all the other conditions (all $p < 0.001$; all $d_z > 4.084$), but no difference was observed between the three conditions performed at the same heart rate (all $p > 0.968$; all $d_z < 0.599$). ANOVA showed a significant *condition* effect ($p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.957$) for average oxygen consumption recorded during exercise (**see fig. 2C**). $\dot{V}O_2$ was significantly lower during the downhill_{VEL} compared to all other conditions (all $p < 0.001$; all $d_z > 3.751$), and $\dot{V}O_2$ during the downhill_{HR} condition was significantly lower than during the uphill and level conditions (all $p < 0.001$; all $d_z > 2.227$). No difference in $\dot{V}O_2$ was observed between level and uphill conditions ($p = 0.426$; $d_z = 0.521$). ANOVA showed a significant *condition* effect ($p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.957$) for PetCO₂ with lower values recorded during downhill_{HR} (39 ± 3 mmHg) and downhill_{VEL} (37 ± 3 mmHg) exercises compared to uphill (42 ± 3 mmHg) and level (42 ± 2 mmHg) exercises (all $p < 0.024$; all $d_z > 1.069$). No difference was observed between the two downhill exercises ($p = 0.310$; $d_z = 0.897$).

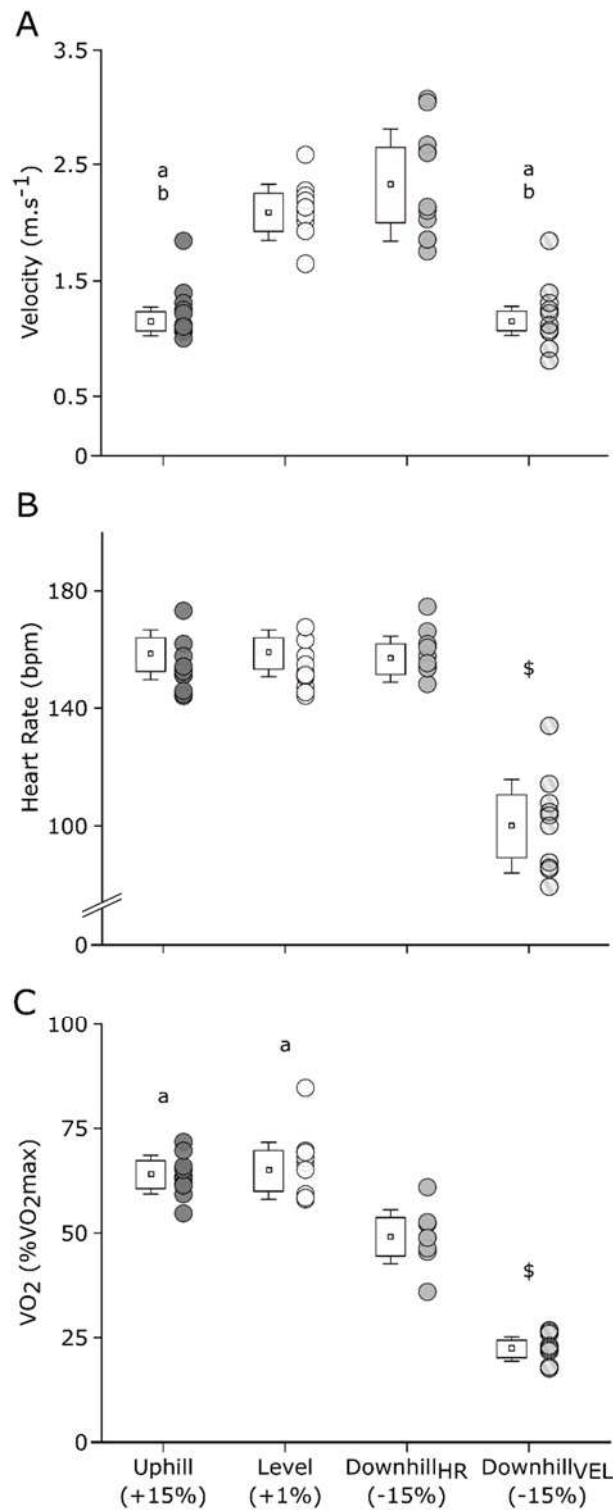


Figure 2: Average velocity (panel A), heart rate (panel B) and $\dot{V}O_2$ (panel C) recorded throughout the 45 min exercise in each condition. The box-plot shows the group 95% interval confidence (box) with means (square) and 1 SD from the mean (error bars). Circles represent individual values recorded during each condition ($N = 11$). ^a Differ significantly from the downhill_{HR} condition and ^b from the level condition. ^{\$} Significantly different from all other conditions. One item denotes $p < 0.001$.

Neuromuscular function

Assessments of neuromuscular function are presented in table 1.

Maximal voluntary isometric contraction and voluntary activation level

ANOVA revealed a significant *condition* × *time* interaction MVIC of the knee extensors ($p = 0.003$; $\eta_p^2 = 0.274$). No difference was observed at the onset of all conditions (all $p > 0.231$; all $d_z < 0.331$). A significant decrease in MVIC occurred at POST in all conditions (all $p < 0.005$; all $d_z > 1.443$) but only the downhill_{HR} condition induced a significant loss of MVIC torque at POST30 ($p < 0.001$; $d_z = 1.254$). MVIC torque at POST was lower in the downhill_{HR} condition than in the other conditions (all $p < 0.005$; all $d_z > 0.609$). A main effect of time was observed for VAL ($p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.676$), with a significant decrease from PRE to POST ($p < 0.001$; $d_z = 1.016$). No difference was observed between PRE and POST30 ($p = 0.421$; $d_z = 0.264$). Neither main effect of *condition* ($p = 0.460$; $\eta_p^2 = 0.100$), nor *condition* × *time* interaction ($p = 0.342$; $\eta_p^2 = 0.127$) was observed for VAL.

Peripheral nerve stimulation

ANOVA showed a significant decrease of the M-wave area over *time* for the VL muscle ($p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.582$) with no main effect of *condition* ($p = 0.291$; $\eta_p^2 = 0.115$) or *condition* × *time* interaction ($p = 0.953$; $\eta_p^2 = 0.025$). The area decreased significantly from PRE to POST ($p = 0.002$; $d_z = 0.161$) and POST30 ($p < 0.001$; $d_z = 0.605$). No difference was observed between POST and POST30 ($p = 0.577$; $d_z = 0.200$). M-wave area of the VM muscle showed neither main effect of *time* ($p = 0.153$; $\eta_p^2 = 0.171$), *condition* ($p = 0.057$; $\eta_p^2 = 0.218$) nor *condition* × *time* interaction ($p = 0.114$; $\eta_p^2 = 0.153$). ANOVA reported a main effect of *condition* for the M-wave area of the RF muscle ($p = 0.002$; $\eta_p^2 = 0.384$) with a greater area observe in the downhill_{VEL} condition than all the other conditions (all $p < 0.013$; $d_z > 0.732$). Neither main effect of *time* ($p = 0.090$; $\eta_p^2 = 0.214$) nor *condition* × *time* interaction ($p = 0.671$; $\eta_p^2 = 0.063$) was observed.

ANOVA reported significant *condition* × *time* interactions for the peak twitch torque of the single and paired stimulations (10 Hz and 100 Hz) (all $p < 0.001$; all $\eta_p^2 > 0.543$). Both downhill_{HR} and downhill_{VEL} conditions induced a significant decrease of all peak twitches at POST and POST30 (all $p < 0.015$; all $d_z > 1.036$). At POST and POST30, all peak twitches

were lower in the downhill_{HR} than the downhill_{VEL} conditions (all $p < 0.001$; all $d_z > 0.368$). The single and 10 Hz doublet peak twitch decreased at POST in the level condition (all $p < 0.033$; all $d_z > 0.960$). Only the 10 Hz doublet peak twitch was reduced at POST in the uphill condition ($p = 0.002$; $d_z = 1.553$).

ANOVA showed a significant *condition* \times *time* interaction for *Dt10/Dt100* ratio ($p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.618$). The follow-up test revealed a lower ratio for both the downhill_{HR} and the downhill_{VEL} conditions at POST and POST30 (all $p < 0.041$; all $d_z > 1.761$). The ratio was lower in the downhill_{HR} than the downhill_{VEL} condition at both POST and POST30 (all $p < 0.001$; all $d_z > 1.750$). No other change was observed.

	Uphill			Level			Downhill _{HR}			Downhill _{VEL}		
	PRE	POST	POST30	PRE	POST	POST30	PRE	POST	POST30	PRE	POST	POST30
MVIC (N.m)	273.7 (61.7)	243.9 ^{**} (58.5)	254.9 (52.0)	272.8 (65.8)	248.8 ^{**} (69.9)	250.2 (62.9)	273.4 (56.9)	207.6 ^{***} (55.2)	232.6 ^{***} (56.8)	286.1 (46.9)	257.5 ^{**} (45.4)	272.2 (55.6)
VAL (%)	84.9 (10.1)	78.8 ^{\$\$\$} (11.5)	81.2 (7.6)	85.6 (6.8)	79.5 ^{\$\$\$} (11.2)	82.8 (11.1)	85.0 (8.8)	77.9 ^{\$\$\$} (9.3)	84.8 (8.9)	86.0 (8.4)	82.0 ^{\$\$\$} (10.4)	86.1 (9.0)
Evoked contraction												
Pt (N.m)	53.8 (9.9)	50.4 (8.6)	53.3 (9.7)	54.7 (10.1)	48.3 [*] (10.0)	52.5 (9.9)	53.7 (7.4)	32.6 ^{***} (8.9)	34.4 ^{***} (11.9)	57.1 (8.7)	47.7 ^{***} (8.9)	49.0 ^{***} (8.3)
Dt10 Hz (N.m)	92.0 (17.2)	81.7 ^{**} (17.4)	88.9 (16.4)	92.5 (13.7)	84.2 [*] (13.4)	90.4 (10.5)	89.7 (12.2)	43.4 ^{***} (10.6)	52.1 ^{***} (13.6)	93.2 (12.9)	71.2 ^{***} (11.0)	75.5 ^{***} (11.0)
Dt100 Hz (N.m)	96.4 (15.6)	92.2 (14.6)	92.1 (13.6)	95.5 (15.0)	90.3 (17.3)	93.9 (11.8)	90.5 (16.2)	63.2 ^{***} (14.7)	65.6 ^{***} (17.6)	95.5 (15.0)	90.3 [*] (17.3)	93.9 ^{***} (11.8)
Dt10/ Dt100	0.95 (0.06)	0.88 (0.10)	0.96 (0.08)	0.97 (0.07)	0.95 (0.15)	0.97 (0.08)	0.95 (0.09)	0.65 ^{***} (0.09)	0.74 ^{***} (0.09)	0.99 (0.05)	0.85 ^{***} (0.06)	0.90 [*] (0.06)

Table 1: The table presents the peak torque of the maximal voluntary isometric contraction (MVIC) performed with the knee extensors associated with a central parameter of neuromuscular fatigue (voluntary activation level (VAL)). Maximal torque of the peak twitch (Pt), 10 Hz (Dt10 Hz) and 100 Hz doublet (Dt100 Hz) and the Dt10/ Dt100 ratio reflect the peripheral markers of neuromuscular fatigue. Values from eleven subjects are presented as mean (SD). * represents a significant difference from PRE value within the same condition. ^s represents a main effect of time (different from PRE values). One item denotes $p < 0.05$, two items $p < 0.01$ and three items $p < 0.001$.

Transcranial magnetic stimulation

Change in muscular activity level

Normalized muscle activity (RMS-EMG_{TMS}) of the knee extensors was measured during the TMS recordings performed at 20% MVIC. ANOVA showed a significant *condition* × *time* interaction for RMS-EMG_{TMS} of the VM and VL muscles (all $p < 0.001$; all $\eta_p^2 > 0.544$). For both muscles, the activity increased in the downhill_{HR} condition at POST (VM = +102 ± 80 %; VL = +154 ± 99 %; all $p < 0.001$; all $d_z > 1.123$) and POST30 (VM = +88 ± 60 %; VL = +136 ± 81 %; all $p < 0.001$; all $d_z > 1.320$). The activity of these muscles also increased from PRE to POST in the downhill_{VEL} condition (VM = +36 ± 35 %; VL = +51 ± 44 %; all $p < 0.006$; all $d_z > 0.716$). For the RF muscle, significant main effects of *condition* ($p = 0.025$; $\eta_p^2 = 0.314$) and *time* ($p = 0.002$; $\eta_p^2 = 0.470$) were observed without *condition* × *time* interaction ($p = 0.066$; $\eta_p^2 = 0.249$). RMS-EMG_{NORM} was greater in the downhill_{HR} condition (0.63 ± 0.22% M-wave area) compared to the uphill (0.42 ± 0.13% M-wave area; $p = 0.010$; $d_z = 0.850$) and level (0.44 ± 0.15% M-wave area; $p = 0.036$; $d_z = 0.660$) conditions. The activity changed over time, increasing from PRE (0.41 ± 0.10% M-wave area) to POST (0.51 ± 0.10% M-wave area; $p = 0.004$; $d_z = 1.169$) and POST30 (0.52 ± 0.12% M-wave area; $p = 0.005$; $d_z = 0.939$).

Corticospinal excitability

ANOVA showed a significant *condition* × *time* interaction for the MEP area of both VM and VL muscles (all $p < 0.003$; all $\eta_p^2 > 0.270$; see **fig. 3A and 3B**). For both VM and VL muscles, the follow-up test revealed an increase of the MEP area in the downhill_{HR} condition at POST and POST30 (all $p < 0.001$; all $d_z > 1.545$). MEP area of the VL muscle increased at POST30 in the downhill_{VEL} condition ($p = 0.033$; $d_z = 0.805$). No other change was observed for these two muscles. ANOVA revealed no main effect of *time* ($p = 0.113$; $\eta_p^2 = 0.210$), *condition* ($p = 0.090$; $\eta_p^2 = 0.204$), or *condition* × *time* interaction ($p = 0.085$; $\eta_p^2 = 0.197$) for MEP area of the RF muscle (see **fig. 3C**).

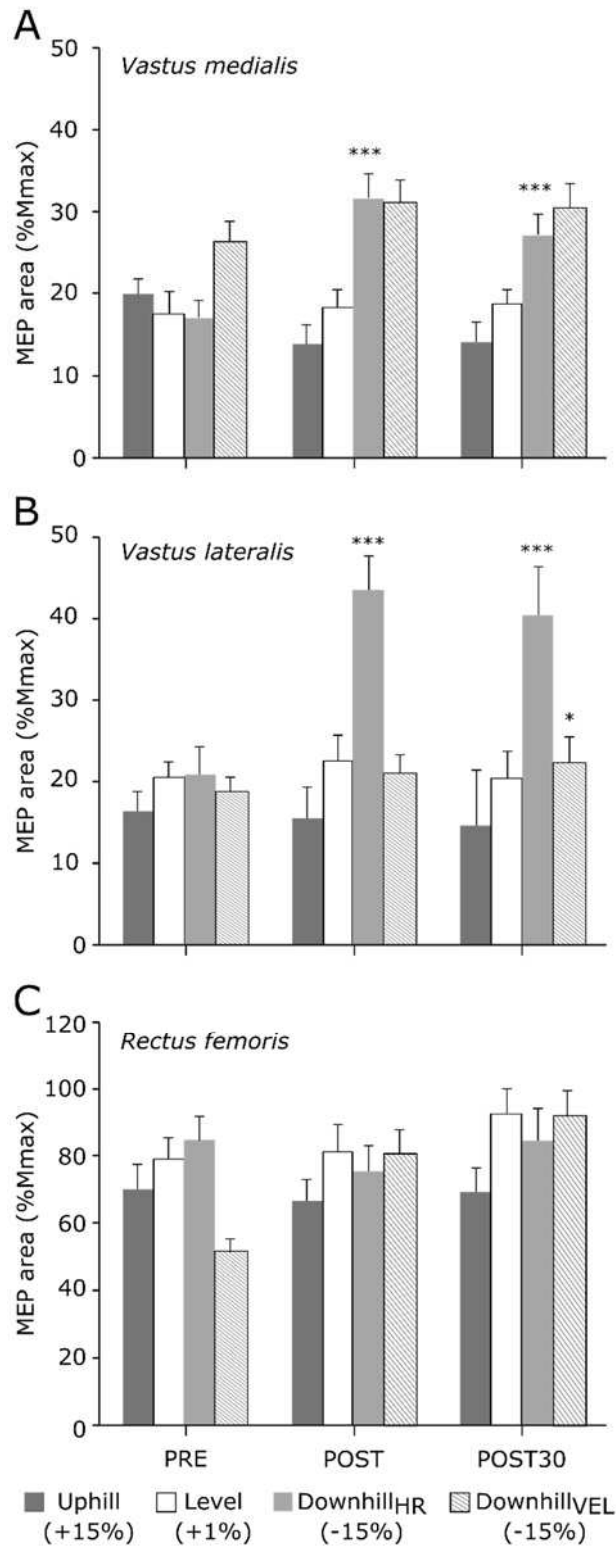


Figure 3: Normalized MEP area of the vastus medialis (panel A), vastus lateralis (panel B) and rectus femoris muscles (panel C) recorded before (PRE), immediately (POST) and 30 min after (POST30) the completion of the exercise (N = 11; Mean ± SE). * represents a significant difference from the PRE value within the same condition. *: p < 0.05; **: p < 0.01; ***: p < 0.001.

Cortical silent period

ANOVA showed a main effect of *condition* for the CSP of the VM and VL muscles (all $p < 0.035$; all $\eta_p^2 > 0.274$; **see fig. 4**). The post-hoc analysis revealed that the CSPs of these two muscles were longer in the level than in the downhill_{VEL} condition ($p < 0.046$; $d_z > 0.326$; **see fig. 4A & 4B**). Neither main effect of *time* (all $p > 0.120$; all $\eta_p^2 < 0.225$), nor *time* \times *condition* interaction (all $p > 0.200$; all $\eta_p^2 < 0.142$) was observed for the VM and VL muscles. For the CSP of the RF muscle, significant main effects of *time* ($p = 0.011$; $\eta_p^2 = 0.471$), and *condition* ($p = 0.005$; $\eta_p^2 = 0.393$), were observed without *condition* \times *time* interaction ($p = 0.143$; $\eta_p^2 = 0.180$) (**see fig. 4C**). The CSP of the RF muscle shortened from PRE to POST ($p = 0.005$; $d_z = 0.910$). Furthermore, the CSP was shorter in the downhill_{VEL} condition compared to the uphill and the level conditions (all $p < 0.029$; all $d_z > 0.963$), and shorter in the downhill_{HR} compared to the level condition ($p = 0.041$; $d_z = 1.104$).

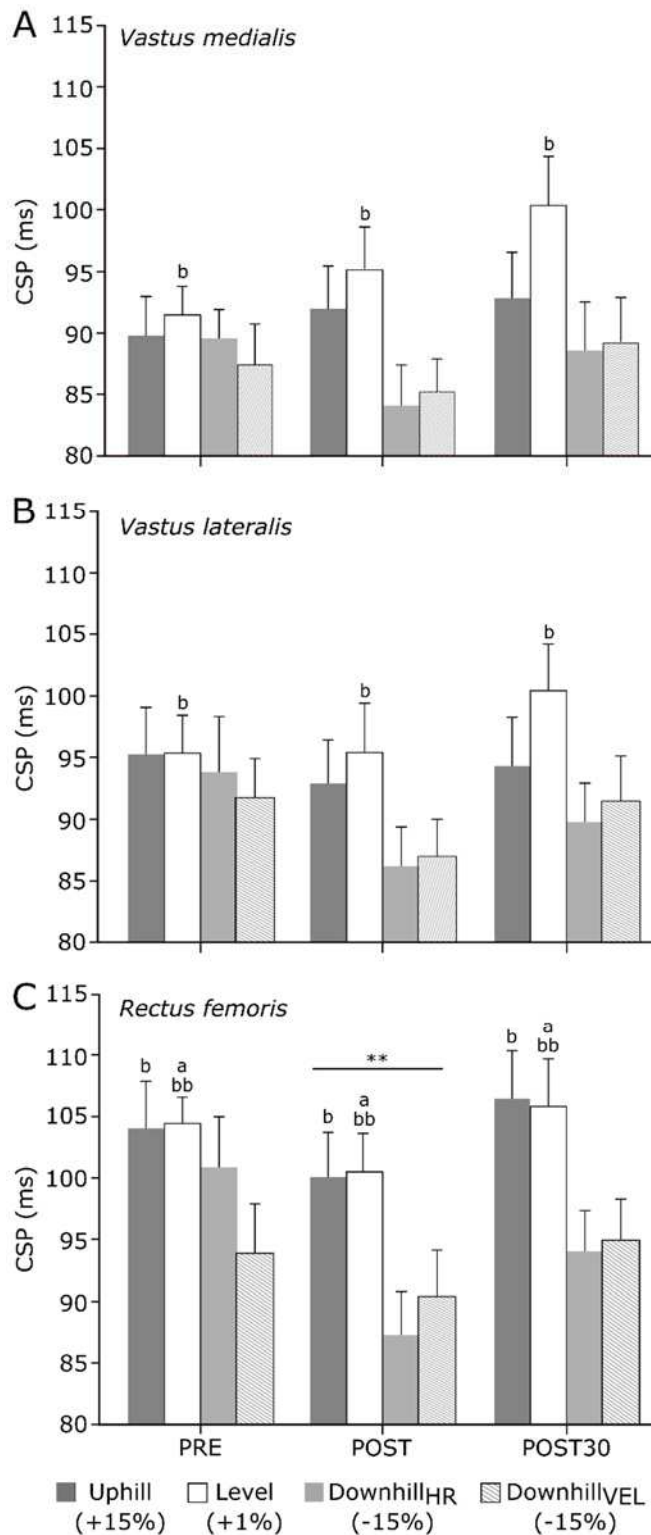


Figure 4: Cortical silent period for the vastus medialis (panel A), vastus lateralis (panel B) and rectus femoris (panel C) muscles ($N = 11$; Mean \pm SE). ^a Differ significantly from the downhill_{HR} condition and ^b from the downhill_{VEL} condition. * Significantly different from PRE value. One item denotes $p < 0.05$ and two items: $p < 0.01$.

Short-Interval Cortical Inhibition

For the two vastii muscles, ANOVA showed neither main effect of *time* ($p > 0.245$; $\eta_p^2 < 0.131$), *condition* ($p > 0.212$; $\eta_p^2 < 0.137$), nor *condition* \times *time* interaction ($p > 0.319$; $\eta_p^2 < 0.287$) for SICI change (see **fig. 5A and 5B**). For the RF muscle, the follow-up test on *condition* \times *time* interaction ($p = 0.006$; $\eta_p^2 = 0.254$) revealed that SICI decreased from PRE to POST in the downhill_{HR} condition ($p = 0.005$; $d_z = 1.692$; see **fig. 5C**). No other change was observed.

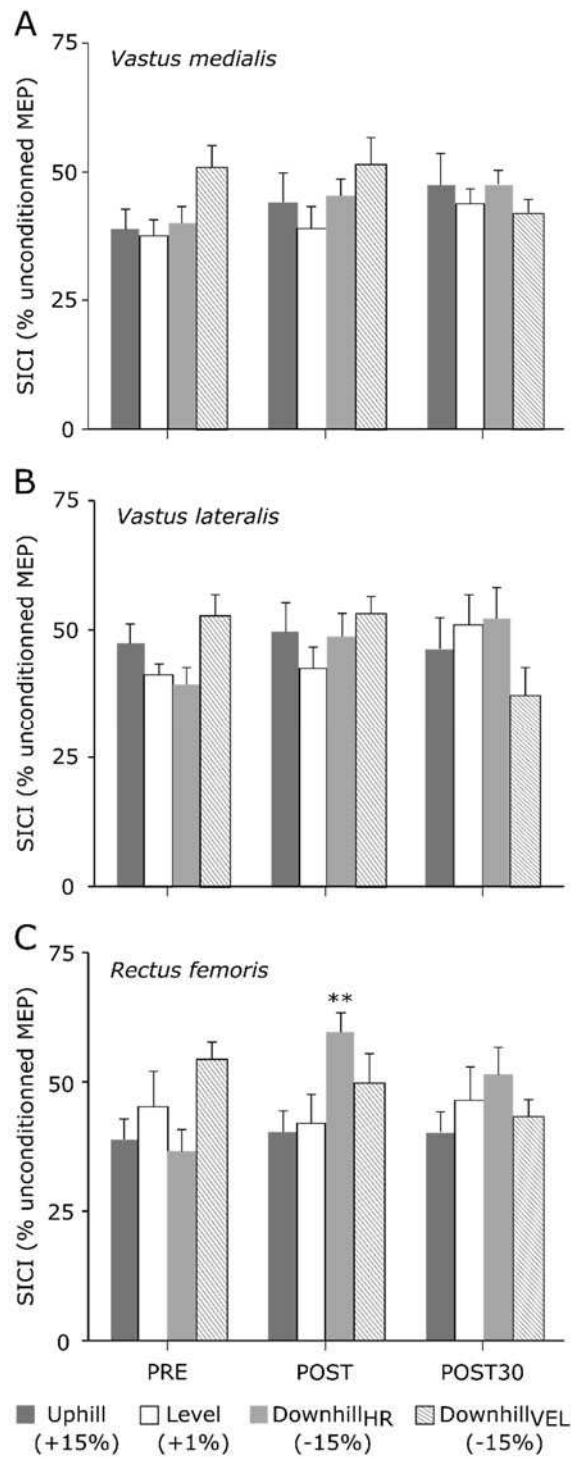


Figure 5: Short-interval cortical inhibition (SICI) recorded in the knee extensors (vastus medialis panel A, vastus lateralis panel B and rectus femoris panel C) quantified as the amplitude of the conditioned response expressed as a percentage of the control MEP amplitude ($N = 11$; Mean \pm SE). * represents a significant difference from PRE within the same condition. Two items denotes $p < 0.01$.

Discussion

This study investigated whether corticospinal changes induced by treadmill exercise depend upon the magnitude of neuromuscular fatigue and/or cardiorespiratory response to exercise. To test this hypothesis, exercise intensity was matched by targeting HR or treadmill velocity. The main findings showed that the greater neuromuscular fatigue observed for the downhill_{HR} condition was associated with greater MEP area for the two vastii muscles but that both CSP and SICI remained unchanged after the exercise. In contrast, the CSP shortened and the SICI decreased in the RF muscle after the downhill_{HR} exercise with no change in the MEP area.

Cardiovascular and neuromuscular responses to downhill treadmill exercise

In the present study, the specific metabolic response recorded during exercise displayed a difference between downhill walking or running versus uphill walking or level running. This is in accordance with findings from Davies and colleagues (Davies, et al., 1974) who found that cardiorespiratory response (i.e. $\dot{V}O_2$) was lower during downhill exercise than during uphill and level exercise performed with matched heart rates. The present data also confirm that for equivalent velocity, downhill treadmill exercise induces lower $\dot{V}O_2$ than level or uphill treadmill exercise (Davies, et al., 1974; Minetti, et al., 2002). Abe and colleagues (Abe, et al., 2011) have suggested that the extent to which the eccentric part of the stretch-shortening cycle is involved would be greater in downhill running than in uphill or level running. Consequently, most of the force produced by the knee extensors would be generated passively from the parallel and elastic series component (Garner, et al., 2008), resulting in less recruitment of muscle fibres (Lechauve, et al., 2014) and therefore less oxygen uptake. In addition, heart rate has been shown to rise during passive muscle lengthening as a result of the greater magnitude of afferent feedback from mechanoreceptors (Trinity, et al., 2010). As well, here, the PetCO₂ recordings exhibited specific cardiorespiratory responses associated with downhill treadmill exercise. The lower PetCO₂ observed during the two downhill exercises, as compared to the level and uphill conditions, would mirror a hyperventilation-induced effect (Ogoh, et al., 2009). Taken together, these findings suggest that the greater stimulation of sensory afferent feedback during downhill_{HR} exercise might have disproportionately enhanced cardiorespiratory response beyond that required due to muscle uptake. Hence, during downhill exercise, HR recordings would reflect not only adjustment to exercise-induced cardiovascular demand, but also response to stronger afferent feedback.

The reduction in the MVIC torque occurred after exercise for all conditions, and the reduction was greater for the downhill_{HR} condition (-25%) compared to the others (~ -10%). Muscle fatigue, i.e. MVIC torque reduction, persisted at POST30 (15%) in the downhill_{HR} condition while it restored to the PRE value for the other conditions. For all conditions, VAL was similarly reduced at POST and then recovered to the PRE value at POST30. Since VAL had recovered at POST30, peripheral alterations explained the greater and prolonged loss of force in the downhill_{HR} condition. The decrease in the Dt10Hz peak twitch after all exercises would suggest a similar impairment of the intracellular processes, such as an alteration of the Ca²⁺ release onto the sarcoplasmic reticulum (Hill, et al., 2001). On the contrary, only the two downhill exercises induced a decrease in the *Dt10/Dt100* ratio, reflecting an excitation-contraction coupling failure termed low-frequency fatigue (Hill, et al., 2001). Usually observed after repeated contractions performed under the eccentric mode of muscle contraction (Pitman, et al., 2012) or after prolonged hilly running (Temesi, Rupp, et al., 2014), low-frequency fatigue was proposed to arise more from mechanical impairments than metabolic disturbances (Jones, David A., 1996). In the present study, low-frequency fatigue did not occur after the level exercise performed at the same velocity as the downhill_{HR} exercise, and its magnitude was greater in the downhill_{HR} than the downhill_{VEL} condition. Together these findings put forward low-frequency fatigue as a specific marker of the eccentric mode of muscle contraction that depends upon exercise velocity and thus on total work performed.

Corticospinal changes following exercise

Immediately after and 30 min after downhill_{HR} exercise, MEP area increased in the two vastii muscles. An increase of MEP area was also observed in the VL muscle 30 min after the downhill_{VEL} condition. No change of MEP area occurred after the uphill and the level exercises for the vastii muscles. In addition, no change was observed for the RF muscle for any condition. In line with previous findings (Fernandez-del-Olmo, et al., 2013; Jubeau, et al., 2014; Temesi, Rupp, et al., 2014), the prominent increase of MEP area observed in the current study occurred along with an important loss of maximal force (25%), highlighting the potent effect of neuromuscular fatigue on corticospinal excitability. On the contrary, MEP area did not change after uphill and downhill_{VEL} exercise, two conditions inducing a small amount of neuromuscular fatigue with different cardiovascular responses (63% $\dot{V}O_{2max}$ vs 23% $\dot{V}O_{2max}$ respectively). Similarly to a previous study (Fernandez-del-Olmo, et al., 2013), TMS was applied during brief submaximal knee extensor contractions corresponding to 20% MVIC

recorded at PRE. Because MEP size increases with level of muscle activity (Goodall, et al., 2009), the higher activity of the two vastii muscles during TMS observed immediately and 30min after downhill_{HR} exercise should be considered in MEP area changes. Increased MEP area could reflect the greater motor output required to produce the desired force in presence of neuromuscular fatigue (Fernandez-del-Olmo, et al., 2013). However, considering the increase of muscle activity of the two vastii muscles at POST in the downhill_{VEL} condition without increase of MEP area, greater motor output would apparently not be the only mechanism involved in the increase of corticospinal excitability. With regard to the linear relationship between MEP size and CSP duration (Orth, et al., 2004), increased MEP area would be expected to be associated with a lengthened CSP in the vastii muscles after downhill_{HR} exercise. However, no change in CSP was observed for the VL and VM muscles at POST and POST30 in the downhill_{HR} condition, which suggests less effective intracortical inhibition. In addition, the CSP of the RF muscle shortened after exercise in all conditions. Merging the data for the three muscles under investigation strongly suggests that, in accordance with previous studies (Fernandez-del-Olmo, et al., 2013; Jubeau, et al., 2014; O’Leary, et al., 2015; Temesi, Rupp, et al., 2014), exercise-induced cortical inhibition is reduced, specifically after downhill_{HR} exercise. Despite numerous studies reporting changes in CSP, the way it behaves with fatigue remains unclear for locomotor exercises. Contrary to findings from O’Leary and colleagues (O’Leary, et al., 2015), CSP did not differ specifically between two exercises exhibiting low (23% $\dot{V}O_{2max}$) or high (63% $\dot{V}O_{2max}$) cardiovascular response. In the present study, a reduction of the intracortical inhibition could be hypothesized for the two vastii muscles specifically after the downhill_{HR} exercise, the condition which induced the greatest muscle fatigue. On the contrary, no change occurred in the uphill and the downhill_{VEL} exercises, two conditions inducing the same moderate amount of neuromuscular fatigue, but involving different cardiovascular responses. A shorter CSP being observed in the last condition performed in this study (i.e. the downhill_{VEL} condition), one could speculate that the reduction of cortical inhibition could be assimilated to a training effect. Indeed, a reduction of cortical inhibition was previously reported after acute strength training (Latella, et al., 2017). However, whether this effect could be ascribed to one of the preceding training sessions could not be accurately assessed and is beyond the scope of this study. Altogether, these findings suggest that corticospinal changes would depend more upon the amount of neuromuscular fatigue rather than on cardiovascular response to exercise.

Short-Interval Cortical Inhibition changes

In addition to single pulse, SICI performed using paired-pulse TMS investigated whether exercise modulated intracortical inhibition. Our findings showed a reduction of SICI for the RF muscle immediately after downhill_{HR} exercise, reflecting weaker GABA_A mediated intracortical inhibition (Sidhu, Cresswell, et al., 2013). No change in SICI was observed for the two vastii muscles in any condition, which is of particular interest regarding the rise in MEP area for the downhill_{HR} condition. Indeed, the intensities used for single- and paired-pulse TMS at POST and POST30 were the same as used at PRE. Considering that the magnitude of SICI increase with increasing MEP size for hand muscles (Lackmy, et al., 2010; Opie, et al., 2014), the increase of MEP area in the VM and VL muscles in the downhill_{HR} condition at POST and POST30 would have led to stronger inhibition, and consequently a greater ratio. However, the lack of change in the ratio between the conditioned and the non-conditioned MEP area for the VM and VL muscles suggests a decrease in GABA_A cortical inhibition after downhill_{HR} exercise, similarly to its decrease for the RF muscle. These findings contrasting with the increase of the magnitude of SICI after a sustained severity cycling exercise (O’Leary, et al., 2015), but are in accordance with its reduced magnitude after fatiguing eccentric contractions (Pitman, et al., 2012). Accordingly with the findings from Pitman and Semmler (Pitman, et al., 2012), the reduction of the SICI observed with the greatest loss of force in the present study would likely reflect a specific strategy aiming to facilitate the selective activation of the muscles involved in the action (Ortu, et al., 2008; Sidhu, Cresswell, et al., 2013). The current findings show that the magnitude of neuromuscular fatigue rather than cardiovascular response to exercise affects SICI changes. Intracortical changes could arise from a modulation of the balance between cortical facilitatory and inhibitory mechanisms (Ortu, et al., 2008). However, the present findings did not determine whether the reduction of SICI resulted from reduced effectiveness of inhibitory mechanisms or enhanced facilitatory mechanisms, which should be further investigated.

Conclusion

The level of knee extensor neuromuscular fatigue was greater following 45-min downhill (-15% slope) exercise compared to uphill (+ 15% slope) or level (+1% slope) exercises performed at the same HR intensity and for the same duration. The greater muscle fatigue following downhill exercise was associated with increased MEP area for both VM and VL muscles, and shortened CSP associated with reduced SICI for the investigated muscles. For low magnitude exercise-induced neuromuscular fatigue (i.e. -10% of MVIC torque), corticospinal excitability did not change following exercise performed either at low (23% $\dot{V}O_{2max}$) or moderate (63% $\dot{V}O_{2max}$) intensity. These findings suggest that the magnitude of neuromuscular fatigue is a potent factor triggering changes in corticospinal excitability. Corticospinal responsiveness could be mediated via modulation of cortical inhibition. Nevertheless, whether this results from reduced cortical inhibition or enhanced cortical facilitation requires further investigation. Future studies should focus more precisely on these mechanisms using paired-pulse techniques to assess intra-cortical facilitation.

References

1. Abe D, Fukuoka Y, Muraki S, Yasukouchi A, Sakaguchi Y, Niihata S. Effects of load and gradient on energy cost of running. *J Physiol Anthropol* 2011;30(4):153–60.
2. Assadi H, Lepers R. Comparison of the 45-second/15-second intermittent running field test and the continuous treadmill test. *Int J Sports Physiol Perform* 2012;7(3):277–84.
3. Davies CTM, Sargeant AJ, Smith B. The physiological responses to running downhill. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1974;32(3):187–94.
4. Doguet V, Nosaka K, Guével A, Thickbroom G, Ishimura K, Jubeau M. Muscle length effect on corticospinal excitability during maximal concentric, isometric and eccentric contractions of the knee extensors. *Exp Physiol* 2017;102(11):1513–23.
5. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39(2):175–91.

6. Fernandez-del-Olmo M, Rodriguez FJ, Marquez G, et al. Isometric knee extensor fatigue following a Wingate test: peripheral and central mechanisms. *Scand J Med Sci Sport* 2013;23:57–65.
7. Garner JC, Blackburn T, Weimar W, Campbell B. Comparison of electromyographic activity during eccentrically versus concentrically loaded isometric contractions. *J Electromyogr Kinesiol* 2008;18(3):466–71.
8. Girard O, Bishop DJ, Racinais S. Neuromuscular Adjustments of the Quadriceps Muscle after Repeated Cycling Sprints. *PLoS One* 2013;8(5):1–9.
9. Goodall S, González-Alonso J, Ali L, Ross EZ, Romer LM. Supraspinal fatigue after normoxic and hypoxic exercise in humans. *J Physiol* 2012;590(11):2767–82.
10. Goodall S, Romer LM, Ross EZ. Voluntary activation of human knee extensors measured using transcranial magnetic stimulation. *Exp Physiol* 2009;94(9):995–1004.
11. Hill CA, Thompson MW, Ruell PA, Thom JM, White MJ. Sarcoplasmic reticulum function and muscle contractile character following fatiguing exercise in humans. *J Physiol* 2001;531(3):871–8.
12. Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* 1993;466:521–34.
13. Jones DA. High-and low-frequency fatigue revisited. *Acta Physiol Scand* 1996;156:265–70.
14. Jubeau M, Rupp T, Perrey S, et al. Changes in voluntary activation assessed by transcranial magnetic stimulation during prolonged cycling exercise. *PLoS One* 2014;9(2):1–10.
15. Karvonen J, Vuorimaa T. Heart rate and exercise intensity during sports activities. Practical application. *Sport Med* 1988;5(5):303–11.
16. Lackmy A, Marchand-Pauvert V. The estimation of short intra-cortical inhibition depends on the proportion of spinal motoneurons activated by corticospinal inputs [Internet].

Clin Neurophysiol 2010;121(4):612–21. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.12.011>

17. Latella C, Teo WP, Harris D, Major B, VanderWesthuizen D, Hendy AM. Effects of acute resistance training modality on corticospinal excitability, intra-cortical and neuromuscular responses. *Eur J Appl Physiol* 2017;117(11):2211–24.
18. Lechauve JB, Perrault H, Aguilaniu B, et al. Breathing patterns during eccentric exercise. *Respir Physiol Neurobiol* 2014;202:53–8.
19. Mang CS, Brown KE, Neva JL, Snow NJ, Campbell KL, Boyd LA. Promoting motor cortical plasticity with acute aerobic exercise: a role for cerebellar circuits. *Neural Plast* 2016;2016:1–12.
20. Mang CS, Lagerquist O, Collins DF. Changes in corticospinal excitability evoked by common peroneal nerve stimulation depend on stimulation frequency. *Exp Brain Res* 2010;203(1):11–20.
21. Millet GY, Bachasson D, Temesi J, et al. Potential interests and limits of magnetic and electrical stimulation techniques to assess neuromuscular fatigue. *Neuromuscul Disord* 2012;22:181–6.
22. Minetti AE, Moia C, Roi GS, Susta D, Ferretti G. Energy cost of walking and running at extreme uphill and downhill slopes. *J Appl Physiol* 2002;93(3):1039–46.
23. Neyroud D, Vallotton A, Millet GY, Kayser B, Place N. The effect of muscle fatigue on stimulus intensity requirements for central and peripheral fatigue quantification. *Eur J Appl Physiol* 2014;114(1):205–15.
24. O’Leary TJ, Morris MG, Collett J, Howells K. Central and peripheral fatigue following non-exhaustive and exhaustive exercise of disparate metabolic demands. *Scand J Med Sci Sports* 2015;26(11):1287–300.
25. Ogoh S, Ainslie PN. Regulatory mechanisms of cerebral blood flow during exercise: New concepts. *Exerc Sport Sci Rev* 2009;37(3):123–9.
26. Opie GM, Semmler JG. Modulation of short- and long-interval intracortical inhibition with increasing motor evoked potential amplitude in a human hand muscle [Internet]. *Clin*

Neurophysiol 2014;125(7):1440–50. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2013.11.015>

27. Orth M, Rothwell JC. The cortical silent period: Intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol* 2004;115(5):1076–82.
28. Ortu E, Deriu F, Suppa A, Tolu E, Rothwell JC. Effects of volitional contraction on intracortical inhibition and facilitation in the human motor cortex. *J Physiol* 2008;586(21):5147–59.
29. Perrey S, Betik A, Candau R, Rouillon JD, Hughson RL. Comparison of oxygen uptake kinetics during concentric and eccentric cycle exercise. *J Appl Physiol* 2001;91:2135–42.
30. Pitman BM, Semmler JG. Reduced short-interval intracortical inhibition after eccentric muscle damage in human elbow flexor muscles. *J Appl Physiol* 2012;113(6):929–36.
31. Ridding MC, Rothwell JC. Afferent input and cortical organisation: A study with magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999;126(4):536–44.
32. Rupp T, Perrey S. Prefrontal cortex oxygenation and neuromuscular responses to exhaustive exercise. *Eur J Appl Physiol* 2008;102(2):153–63.
33. Sidhu SK, Cresswell AG, Carroll TJ. Short-interval intracortical inhibition in knee extensors during locomotor cycling. *Acta Physiol* 2013;207(1):194–201.
34. Sidhu SK, Lauber B, Cresswell AG, Carroll TJ. Sustained cycling exercise increases intracortical inhibition. *Med Sci Sports Exerc* 2013;45(4):654–62.
35. Strojnik V, Komi P V. Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *J Appl Physiol* 1998;84(1):344–50.
36. Temesi J, Gruet M, Rupp T, Verges S, Millet GY. Resting and active motor thresholds versus stimulus – response curves to determine transcranial magnetic stimulation intensity in quadriceps femoris. *J Neuroeng Rehabil* 2014;11(40):1–13.

37. Temesi J, Rupp T, Martin V, Arnal PJ, Verges S, Millet GY. Central fatigue assessed by transcranial magnetic stimulation in ultratrail running. *Med Sci Sport Exerc* 2014;46(6):1166–75.
38. Trinity JD, Amann M, McDaniel J, et al. Limb movement-induced hyperemia has a central hemodynamic component: evidence from a neural blockade study. *AJP Hear Circ Physiol* 2010;299(5):1693–700.
39. Ziemann U, Netz J, Szelényi A, Hömberg V. Spinal and supraspinal mechanisms contribute to the silent period in the contracting soleus muscle after transcranial magnetic stimulation of human motor cortex. *Neurosci Lett* 1993;156(1–2):167–71.

V.4.2. Synthèse

Cette étude visait à déterminer si les changements corticospinaux et intracorticaux consécutifs à un exercice aérobic aigu étaient dépendant de la magnitude de la fatigue neuromusculaire. L'étude 3 ayant montré une plus grande fatigue neuromusculaire induite par l'exercice de descente, nous avons reconduit un protocole similaire. Une quatrième condition a cependant été ajoutée dans laquelle un second exercice en descente, réalisé à la vitesse de l'exercice en montée, était réalisée afin de s'affranchir d'un possible effet du mode de contraction musculaire. Les principaux résultats confirment que pour une même fréquence cardiaque, l'exercice en descente induit une plus grande fatigue neuromusculaire avec des altérations périphériques plus conséquentes que les conditions à plat ou en montée. En revanche, dès lors que l'exercice de descente est réalisé à la même vitesse que la montée, la magnitude de la fatigue induite est similaire aux autres conditions. Les exercices effectués en descente se caractérisent également par une demande cardiorespiratoire réduite par rapport aux autres conditions, et ce pour une fréquence cardiaque ou une vitesse similaire. Seul l'exercice de descente réalisé à une plus grande vitesse a induit des modulations corticospinales et intracorticales. En particulier, l'augmentation de l'aire des MEP enregistrés au niveau des muscles VM et VL a traduit une augmentation de l'excitabilité corticospinale. La période de silence corticale est restée inchangée pour ces deux muscles tandis qu'elle a été réduite pour le muscle RF. Ces résultats traduisent ainsi que l'augmentation de l'excitabilité corticospinale provient en partie d'une réduction de l'inhibition corticale. La SICI précisant les modulations des mécanismes intracorticaux, révèle également une réduction de l'inhibition corticale pour les trois muscles étudiés après l'exercice en descente.

Au regard des spécificités des réponses neuromusculaires et cardiovasculaires enregistrées dans notre étude, il apparaît que les changements corticospinaux semblent plutôt dépendre de la magnitude de la fatigue neuromusculaire induite par l'exercice que de facteurs cardiovasculaires. Ces changements corticospinaux se traduisent notamment par un changement des inhibitions corticales, mais il reste à définir si ces modulations sont le résultat d'une levée d'inhibition et/ou d'une augmentation de la facilitation.

VI. DISCUSSION

GENERALE

A ce jour, de nombreux travaux ont montré des effets neuroplastiques pour des muscles impliqués (Jubeau, et al., 2014; Temesi, Rupp, et al., 2014) ou non-impliqués (Mang, Cameron S., et al., 2016, 2014; Singh, Neva, et al., 2014) dans un exercice global. La possibilité d'induire ces adaptations neuroplastiques place l'exercice physique comme une stratégie non-médicamenteuse potentielle pour maintenir les fonctions cognitives (Hötting, et al., 2013), lutter contre certaines altérations neurologiques (Petzinger, et al., 2013), ou même recouvrir des altérations post-AVC (Billinger, et al., 2014). La littérature actuelle montre que les changements neuroplastiques affectant les aires motrices peuvent dépendre de mécanismes hémodynamiques (Knaepen, et al., 2010; Pareja-Galeano, et al., 2013), ou nerveux liés aux afférences musculaires (Chipchase, et al., 2011; Schabrun, et al., 2012). La magnitude des changements neuroplastiques n'augmente cependant pas linéairement avec ces changements hémodynamiques ou nerveux, et une stimulation trop importante de l'organisme peut être défavorable à la neuroplasticité (Sale, Martin V, et al., 2008), voir même être toxique pour l'organisme (Shephard, et al., 1994; Wackerhage, 2014). Cette dernière remarque montre ainsi les limites à l'utilisation d'exercices locomoteurs trop demandant dans des stratégies de neuroréhabilitation chez des personnes fragiles ou déconditionnées.

Les exercices conventionnels utilisés dans les protocoles de reconditionnement ou de réhabilitation, efficaces pour induire une neuroplasticité chez des patients non-déconditionnés (Mang, Cameron S., et al., 2013), pourraient demander des ressources trop importantes chez des patients déconditionnés. Les exercices de pédalage conventionnel, ou de marche sur tapis roulant impliquent majoritairement un mode de contraction concentrique ou le cycle étirement-raccourcissement des muscles extenseurs du genou. Ces modes de contraction musculaire ne présentent pourtant pas le meilleur rendement énergétique parmi les modes de contraction anisométriques. Le mode de contraction excentrique réduit le coût énergétique, et permet de réduire les demandes métaboliques d'un exercice de pédalage (Perrey, et al., 2001) ou de marche/ course sur tapis roulant (Minetti, et al., 2002). Ce mode de contraction présente également des stratégies cérébrales spécifiques sur le plan des activations (Fang, et al., 2004) et des réponses hémodynamiques (Borot, et al., 2018). Au regard de l'hypothèse de Williams James proposant que la neuroplasticité résulterait de changements hémodynamiques ou liés aux retours sensoriels afférents (James, 1890), la question de l'effet du mode de contraction musculaire sur les changements neuroplastiques de l'exercice devient pertinente. Toutefois, aucune étude n'a, à ce jour, investigué précisément cette question. Ce travail de thèse se proposait donc de fournir les premiers éléments de réponse à cette question en étudiant

l'impact du mode de contraction musculaire sur les effets neuroplastiques d'un exercice. Pour cela, notre travail s'est intéressé dans un premier temps à déterminer si des effets pouvaient être observables dans un muscle non-impliqué dans l'exercice. Dans un second temps, les effets au niveau local ont été plus précisément investigués pour tenter d'expliquer les effets globaux.

VI.1. Validation du paradigme expérimental

Nous avons principalement évalué dans ce travail de thèse les effets du mode de contraction musculaire des muscles extenseurs du genou sur les changements neuroplastiques induits par des exercices de marche/ course. Cette approche a été mise en place afin de se rapprocher d'exercices pouvant être utilisés dans des protocoles de réhabilitation, en testant les changements neuroplastiques dans des muscles impliqués ou non dans l'exercice. Un exercice isocinétique mono-articulaire a également été utilisé afin de limiter les variables confondantes de l'exercice sur les modulations neuroplastiques. Si la modulation du mode de contraction lors d'un exercice mono-articulaire isocinétique est relativement facile, isoler spécifiquement un mode de contraction particulier lors d'un exercice sur tapis roulant demande des conditions particulières. Les muscles extenseurs du genou sont principalement sollicités par le cycle étirement-raccourcissement lors de la marche ou de la course à pied à plat (Nicol, et al., 2006). Des études ont cependant montré une réduction des réponses cardiovasculaires (fréquence cardiaque et consommation d'oxygène) lors d'exercices de marche ou de course à pied sur tapis roulant, effectués à des pentes négatives comprises entre -5% et -20%, comparativement à des exercices effectués à la même pente relative et à la même vitesse en montée (Davies, et al., 1974; Minetti, et al., 2002). De façon similaire, nos études 1, 3 et 4 montrent des vitesses de déplacement plus importantes lors d'exercices en descente à -10% et à -15% de pente, comparativement à des exercices en montée effectués à une même pente relative et une même fréquence cardiaque. Nous avons également montré dans l'étude 4, une consommation d'oxygène réduite en descente comparativement en montée pour des pentes de -15% et +15% respectivement, et ce, que ce soit pour une même vitesse de déplacement ou une même fréquence cardiaque cible. En accord avec des résultats similaires rapportés lors d'exercices de pédalage excentrique (Abbott, et al., 1952; Perrey, et al., 2001), et des travaux sur les patterns électromyographiques spécifiques aux exercices de montée et de descente (Abe, et al., 2011; Franz, et al., 2012), ces résultats attestent que nous sommes

parvenus à moduler le mode de contraction musculaire impliqué lors de nos différents exercices sur tapis roulant.

Ces résultats valident ainsi la possibilité de moduler le mode de contraction musculaire des extenseurs du genou grâce à nos paradigmes expérimentaux. Spécifiquement, nous avons réussi à solliciter de façon plus importante la part concentrique ou la part excentrique du cycle étirement-raccourcissement des extenseurs du genou, respectivement lors des conditions en montée ou en descente. Au regard de la littérature actuelle, nous avons proposé que les changements d'excitabilité corticospinale des muscles impliqués dans un exercice pouvaient dépendre de la magnitude de la fatigue neuromusculaire induite par l'exercice. Bien que les études portant sur les changements neuroplastiques d'un muscle non-impliqué dans l'exercice n'ont pas analysé ce paramètre, la fatigue neuromusculaire peut être un facteur confondant qui doit être pris en compte.

VI.2. Effet du mode de contraction sur la fatigue neuromusculaire

VI.2.1. Cas de l'exercice mono-articulaire

Dans l'étude 2, nous avons souhaité comparer la fatigue neuromusculaire induite par des exercices utilisant des modes de contraction différents, mais correspondant à un même travail musculaire total. Nous avons pour cela utilisé un protocole consistant en 100 contractions concentriques ou excentriques des extenseurs du genou, réalisées à une intensité équivalente à 80% du moment maximal isométrique. De façon similaire à des études précédentes respectant une même quantité de travail réalisée dans des conditions isométriques (Doix, et al., 2014; Rozand, et al., 2014), ou dynamiques (Dundon, et al., 2008), notre étude a montré une réduction similaire de la capacité maximale de production du moment volontaire (CMV) isométrique des muscles extenseurs du genou après les deux protocoles ($-13 \pm 3\%$). D'autres études ont également investigué l'effet du mode de contraction sur la fatigue neuromusculaire au niveau des extenseurs du genou (Iguchi, et al., 2010; Souron, et al., 2018), ou des fléchisseurs du coude (Dundon, et al., 2008; Löscher, et al., 2002). Les protocoles diffèrent cependant beaucoup entre les études. Certains auteurs fixent la fin de l'exercice par l'atteinte d'un niveau cible de perte de moment isométrique (Dundon, et al., 2008; Souron, et al., 2018), ou excentrique (Iguchi, et al., 2010), alors que d'autres utilisent un nombre défini de répétitions (Löscher, et al., 2002). De même, des intensités sous-maximales (40% à 75% de

la force maximale) (Dundon, et al., 2008; Iguchi, et al., 2010), ou maximales (Löscher, et al., 2002; Souron, et al., 2018) ont été utilisées. De ce fait, mis à part l'étude de Dundon et ses collègues (2008), les quantités de travail musculaire n'ont pas été ajustées entre les contractions concentriques et excentriques, entraînant un facteur confondant dans les résultats. Des auteurs ont dû utiliser un travail musculaire total plus important pour induire un même niveau de fatigue avec des contractions excentriques comparativement à des contractions concentriques (Iguchi, et al., 2010; Löscher, et al., 2002; Souron, et al., 2018).

Dans l'étude 2, la réduction des performances était associée à une diminution du niveau d'activation volontaire similaire dans les deux conditions ($-12 \pm 2\%$), traduisant une fatigue centrale de même magnitude. A contrario, des études ont montré une réduction plus importante du niveau d'activation volontaire après des contractions excentriques comparativement à des contractions concentriques, pour les fléchisseurs du coude (Löscher, et al., 2002), et les extenseurs du genou (Souron, et al., 2018). L'une des différences majeures dans notre étude, est l'utilisation de contractions sous-maximales, comparativement à l'intensité maximale des contractions des deux études mentionnées précédemment. Ainsi, dans le cas de contractions maximales, le contrôle nerveux complexe de contractions excentriques ayant pour but de préserver l'intégrité du muscle (Fang, et al., 2004; Olsson, et al., 2012), associé au retour proprioceptif afférent conséquent, induirait une plus grande sollicitation de l'aire motrice supplémentaire (Perrey, 2018). Cette sollicitation plus importante au cours de l'exercice engendrerait une réduction plus importante de la commande volontaire en direction de M1 et par conséquent l'apparition d'un niveau de fatigue centrale plus important (van Duinen, et al., 2007).

Des altérations périphériques similaires entre les deux conditions ont également été enregistrées à la fin des exercices de l'étude 2. Spécifiquement, nos résultats ont montré une réduction similaire de l'amplitude des secousses des doublets à 10Hz et 100Hz dans les deux conditions. Ces résultats traduisent une réduction de l'efficacité du couplage excitation-contraction pouvant être le résultat d'une défaillance de la libération des ions Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique (Strojnik, et al., 1998; Westerblad, et al., 1998). Parallèlement, le ratio entre les doublets à basse et à haute fréquence (Db10/Db100) a diminué dans les deux conditions de façon similaire. Une réduction de ce ratio indique l'occurrence de fatigue basse-fréquence, généralement liée à une réduction de la cinétique du Ca^{2+} dans le réticulum sarcoplasmique, ou à une dégradation structurelle des éléments contractiles (Hill, et al., 2001; Jones, David A., et al., 1989). Nos résultats montrent également une réduction de l'aire de

l'onde M dans les muscles VM et RF, de même magnitude après les deux exercices. En lien avec l'apparition de la fatigue basse fréquence, ce résultat suggère que les deux exercices ont pu affecter structurellement le sarcolemme et modifier sa perméabilité et/ou son fonctionnement (Piitulainen, et al., 2008). Tout comme l'étude de Dundon et ses collaborateurs (2008), nos résultats montrent ainsi un ensemble d'altérations périphériques similaires suite à deux exercices effectués à même travail total.

Nos résultats de l'étude 2 suggèrent ainsi que le mode de contraction musculaire n'est pas un facteur déterminant de la magnitude et de l'étiologie de la fatigue neuromusculaire induit par des exercices mono-articulaires sous-maximaux. Au regard de cela, nous proposons que la quantité de travail musculaire ainsi que l'intensité des contractions seraient deux déterminants majeurs de la magnitude et de l'étiologie de la fatigue neuromusculaire induite. Ces hypothèses restent néanmoins à être vérifiées par de futures investigations.

VI.2.2. Cas des exercices globaux

Excepté l'étude 1, pour laquelle l'objectif était de proposer des exercices n'induisant pas de fatigue neuromusculaire (absence de réduction significative de la CMV isométrique des extenseurs du genou), les études 3 et 4 ont été conduites pour induire une fatigue musculaire. De précédentes études ont montré une réduction de la CMV isométrique des extenseurs du genou plus importante après un exercice en descente par rapport à un exercice en montée, réalisés à une même consommation d'oxygène ($\dot{V}O_{2max}$) (Malm, et al., 2004; Pokora, et al., 2014; Sargeant, et al., 1987). Les résultats de nos études 3 et 4 montrent également une réduction globalement plus conséquente de la CMV isométrique et dynamique des extenseurs du genou après un exercice en descente. De façon intéressante, dans l'étude 3, la réduction de la CMV isométrique ($-16 \pm 5\%$) n'était pas significativement différente entre l'exercice en descente et les exercices à plat ou en montée. En revanche lorsque les CMV étaient effectuées dans des conditions isocinétiques, seule la condition en descente a induit une réduction de ces dernières. Il est possible qu'un manque de différence significative entre les pertes de force isométriques dans l'étude 3 soit le fait de la grande disparité du niveau d'entraînement des sujets testés, ce qui aurait ainsi pu masquer un effet de la condition. Cependant, avec l'utilisation d'un groupe de sujets de niveau plus homogène, l'étude 4 confirme une réduction de la CMV isométrique plus importante après un exercice de descente (-24%) réalisé à même fréquence cardiaque qu'un exercice de montée ou à plat ($-10 \pm 2\%$). Il faut noter que dans ces deux études, les vitesses lors des exercices en descente étaient

significativement supérieures aux conditions en montée, ce qui apporte un facteur confondant au regard de la possibilité d'un effet spécifique de la condition. En effet, l'étude 4 montre que pour une même vitesse de déplacement, la réduction de la CMV isométrique après les exercices est de même magnitude entre les conditions en montée et en descente ($-11 \pm 1\%$). Les réductions de CMV isométrique dans nos études sont en accord avec la littérature pour des exercices de durées similaires, au regard des -7% de réduction rapportés par Lattier et ses collaborateurs (2004) après un exercice en montée, des -15% à -20% observés par les équipes de Giandolini (2016) et V. Martin (2005, 2004) après des exercices en descente compris entre 15 et 30 minutes, ou encore des -15% après 1h30 de course à plat reportés par Ross et ses collègues (2010).

Dans nos deux études (3 et 4), une réduction du niveau d'activation volontaire similaire entre les conditions ($-5 \pm 2\%$) a été observée de façon consistante après les exercices. Ces données sont en accord avec les données de la littérature pour des exercices en descente (Giandolini, et al., 2016; Martin, Vincent, et al., 2005, 2004), mais diffèrent quelque peu d'autres données de la littérature. En effet, même si Lattier et ses collègues (2004) ont aussi observé une réduction moyenne de -4% du niveau d'activation volontaire après 10 fois 1 minutes de course à pied en montée ($+18\%$ de pente), cette dernière n'apparaît pas significative. L'altération similaire de la composante centrale de la fatigue entre nos différentes conditions d'exercice suggère que les plus grandes réductions des CMV dans les conditions de descente seraient dues à des altérations périphériques plus importantes.

Les résultats de nos études 3 et 4 montrent, en effet, des altérations périphériques spécifiques au type d'exercice, caractérisées par des changements différents des propriétés mécaniques des secousses musculaires évoquées par stimulation percutanée. Si des résultats disparates après les exercices sont observés pour les conditions à plat et en montée, les résultats obtenus pour les conditions en descente sont plus homogènes. L'étude 3 montre une réduction de l'amplitude des secousses évoquées par des doublets à 10 Hz et à 100 Hz sans modification de la secousse induite par stimulation simple après la condition en montée. Au contraire, aucun changement de la secousse n'a été relevé dans la condition à plat pour les stimulations simples ou doubles. Les résultats de l'étude 4 montrent, quant à eux, une réduction de l'amplitude de la secousse à 10 Hz pour les deux conditions, avec également une réduction de l'amplitude de la secousse simple dans la condition à plat. Nos deux études montrent en revanche une altération robuste des secousses évoquées par stimulation simple ou double (10 Hz et 100 Hz) après les exercices de descente, effectués à même fréquence

cardiaque ou même vitesse que les exercices à plat et en montée. L'étude 3 montre également une réduction de la vitesse maximale de développement du moment (MRTD) et du temps de demi-relaxation (HRT) consistante pour les secousses évoquées après l'exercice en descente. Parallèlement, seul le temps de demi-relaxation des secousses à 10 Hz et 100 Hz a été réduit dans les conditions en montée et en descente. Dans nos deux études, les conditions en descente se caractérisent également par une réduction consistante du ratio Dt_{10}/Dt_{100} après l'exercice, tandis qu'aucun changement n'a été observé après les exercices à plat et en montée. Nos deux études montrent une réduction de l'aire ou de l'amplitude des ondes M après les trois exercices pour le muscle VM (étude 3) et le muscle VL (étude 4), et de façon intéressante, seule la condition de descente a réduit l'amplitude de l'onde M du muscle RF dans l'étude 3.

Mis en commun, l'ensemble de ces résultats nous permettent de caractériser plus précisément l'étiologie de la réduction des capacités maximales de production de force des muscles extenseurs du genou. Malgré deux exceptions (Boccia, et al., 2018; Lattier, et al., 2004), nos études et des précédentes (Martin, Vincent, et al., 2010; Petersen, et al., 2007; Place, et al., 2004; Ross, et al., 2010), montrent l'absence de fatigue basse fréquence induite par des conditions de course à pied prolongé à plat ou en montée. Les conditions de course en descente se caractérisent, quant à elles, par la présence récurrente de ce type de fatigue, et ce, de façon consistante avec de précédentes études (Giandolini, et al., 2016; Martin, Vincent, et al., 2005, 2004). Ce premier résultat montre ainsi que la réduction du moment musculaire rencontrée après un exercice en descente est caractérisée par la présence d'altérations structurelles des myofibrilles (Jones, David A., et al., 1989). Ces altérations pouvant alors occasionner une modification de la cinétique de libération ou captage du calcium au sein du réticulum sarcoplasmique (Hill, et al., 2001; Jones, David A., et al., 1989). L'absence de fatigue basse fréquence dans les conditions à plat et en montée suggère que l'altération du couplage excitation-contraction induite dans ces conditions pourrait provenir de changements métaboliques au sein des fibres musculaires, altérant la cinétique de libération et de recaptage du Ca^{2+} (Allen, D. G., et al., 2007; Place, et al., 2009; Strojnik, et al., 1998; Westerblad, et al., 1998). Les résultats de nos études, et la mise en commun d'études précédentes montrent cependant des résultats hétérogènes quant aux changements des secousses évoquées par simple stimulation, étant parfois réduites (Lattier, et al., 2004), inchangées (Petersen, et al., 2007; Ross, et al., 2010), ou potentialisées (Pageaux, et al., 2017; Place, et al., 2004) suite à des exercices de course à plat ou en montée. Dans le cas de l'étude de Lattier et ses

collaborateurs (2004), la réduction de la secousse peut relever d'altérations structurelles, mise en cause par la présence de fatigue basse fréquence. Une modification de la raideur du complexe muscle-tendon consécutive à un exercice de course à pied prolongé (Lazzer, et al., 2015; Lepers, et al., 2000) peut également être proposé, même si une modification de ce paramètre semblerait avoir des effets minimes sur les changements des paramètres mécaniques observés (Millet, et al., 2002). Au regard de l'absence de changement, ou de l'augmentation de l'amplitude de la secousse qui a pu être reportée, un effet de potentiation post-exercice est probable. En effet, nous avons proposé précédemment que l'altération du couplage excitation-contraction rencontré après des exercices de course à pied à plat et en montée pouvait provenir d'un changement de la cinétique de recaptage des ions Ca^{2+} au sein des fibres musculaires. Or, une étude de Babault et ses collaborateurs (2008) a précédemment montré une potentiation de la secousse musculaire après des sollicitations isométriques ou concentriques passives. Il a été proposé que cette réponse résultait probablement d'une amélioration de la sensibilité du Ca^{2+} avec des protéines contractiles, à cause de l'augmentation de sa concentration myoplasmique suite à sa libération par le réticulum sarcoplasmique (Babault, et al., 2008). Ainsi, il est possible que la différence entre les protocoles résulte de la magnitude des changements de la cinétique de largage et recaptage des ions Ca^{2+} , ce qui confirme bien l'implication d'altérations métaboliques au sein des fibres musculaires comme potentiel modulateur de la fatigue neuromusculaire en course à pied.

Les résultats des études mentionnées précédemment montrent ainsi que pour des exercices sous-maximaux mono-articulaires ou globaux, la magnitude de la réduction des capacités de production maximale de force n'est pas influencée par le mode de contraction. Cette réduction des capacités maximales serait principalement due à la quantité de travail musculaire effectuée au cours de l'exercice. Au contraire, les exercices locomoteurs se caractérisent par des altérations du couplage excitation-contraction spécifiques au type d'exercice réalisé. Un exercice en descente serait plus à même d'induire une altération d'éléments contractiles et structuraux, causée probablement par les plus grandes tensions musculaires.

VI.3. Effet du mode de contraction sur les changements neuroplastiques

Ce travail de thèse a choisi d'évaluer l'effet du mode de contraction musculaire sur les changements neuroplastiques induits dans des muscles impliqués ou non dans l'exercice. Ces changements ont été évalués à partir de la modification des caractéristiques des potentiels moteurs évoqués induits par stimulation magnétique transcrânienne suite à des exercices locomoteurs ou mono-articulaires. Nous discuterons dans un premier temps les résultats observés pour des muscles non-impliqués dans l'exercice, puis dans un deuxième temps ceux relatifs aux muscles impliqués dans l'exercice.

VI.3.1. Changements neuroplastiques évalués au niveau d'un muscle non-impliqué dans l'exercice

Afin d'avoir un index des changements neuroplastiques à un niveau global, l'étude 1 a évalué les changements d'excitabilité corticospinale du muscle court abducteur du pouce après des exercices non fatigants de marche/ course à pied en montée et en descente. Les résultats ont montré une augmentation significative de l'amplitude des MEP 30 min après la fin de l'exercice, pour les deux conditions d'exercice, et sans effet de la condition. L'augmentation de l'excitabilité corticospinale observée dans cette étude est en accord avec une précédente étude de McDonnell son équipe (2013), mais diffère de celles de Singh et collaborateurs (2014) et Smith et ses collègues (2014) qui ne rapportent aucun changement. La latence d'apparition des changements neuroplastiques suite à l'exercice peut s'expliquer par le délai nécessaire pour que les facteurs neurotrophiques (Kobilo, et al., 2011; McDonnell, et al., 2013) ou nerveux (Ishii, et al., 2014) produisent leurs effets neuroplastiques. Bien que non directement évaluée dans notre étude, une réduction des inhibitions intracorticales (Singh, Duncan, et al., 2014; Smith, et al., 2014; Yamaguchi, et al., 2012) et/ ou une augmentation de la facilitation corticale (Singh, Duncan, et al., 2014) ont pu être des facteurs impliqués dans l'augmentation de l'excitabilité corticospinale.

Dans une deuxième partie de l'étude 1, un protocole de stimulation associative appariée (PAS) destiné à induire une potentialisation à long terme (Stefan, et al., 2002) a été appliqué après l'exercice. L'ajout de ce protocole avait pour but de vérifier la capacité de l'exercice physique à induire une condition favorable à la neuroplasticité. En utilisant ce paradigme « exercice + PAS », seule la condition d'exercice en descente a induit une

augmentation de l'amplitude des MEP 30 min après la fin du protocole, sans changement pour la condition en montée. L'amplitude des MEP enregistrés immédiatement après le protocole de PAS était également significativement supérieure dans la condition en descente, en comparaison à la condition en montée, sans être toutefois différente des valeurs enregistrées avant l'exercice. De précédents auteurs ont déjà montré l'efficacité d'exercices de pédalages pour potentialiser les effets facilitateurs d'un protocole de PAS (Mang, Cameron S., et al., 2014; Singh, Neva, et al., 2014), ou inverser une dépression en facilitation (McDonnell, et al., 2013). Les effets observés avec l'utilisation d'un tel paradigme sont dépendant de la métaplasticité, c'est-à-dire la plasticité de la neuroplasticité (Abraham, et al., 1996). Selon le modèle de Bienenstock, Cooper et Munroe. (1982), le résultat final observé (facilitation ou inhibition) varie suivant une fonction parabolique dépendante de l'activité postsynaptique et d'un seuil de modification propre au réseau synaptique visé (Jedlicka, 2002). Plus simplement, l'induction d'une facilitation ou d'une dépression synaptique ne dépend pas uniquement du protocole employé, mais dépend également de l'état d'excitabilité initial de ce réseau au moment de l'application du protocole. Cet effet se traduit concrètement, par exemple, par une inhibition de la réponse à un protocole de PAS lorsque ce dernier est précédé par un autre protocole de PAS ayant déjà potentialisé le réseau synaptique (Müller, et al., 2007). Pour une facilitation de l'excitabilité corticospinale similaire entre les deux conditions d'exercices seuls, il apparaît ainsi surprenant de voir une modulation spécifique entre les exercices avec le protocole de PAS. Parallèlement aux effets métaplastiques, l'efficacité d'un protocole de PAS peut également être modulée par les réponses nerveuses et hémodynamiques du protocole d'exercice qui le précède.

Au regard d'une première hypothèse basée sur les changements nerveux, les effets de la PAS peuvent être potentialisés par un changement d'excitabilité de voies sensorielles trans-cérébelleuses (Mang, Cameron S., et al., 2016), ou une réduction des inhibitions corticales (Mang, Cameron S., et al., 2016; Singh, Neva, et al., 2014). A cet égard, il a déjà été montré que l'exercice en descente présentait des activations corticales spécifiques impliquant l'aire sensorimotrice primaire, l'aire motrice supplémentaire ou le cortex prémoteur (Mazerie, et al., 2012). L'une des explications à cette activation spécifique réside dans le fait que le pattern locomoteur de la course à pied en descente, n'étant pas familier à tous les sujets, aurait nécessité un contrôle moteur plus demandant (Kurz, et al., 2012). Parallèlement à cela, il est possible qu'un afflux important d'afférences sensorielles liées à l'étirement du muscle dans la condition de descente ait modulé spécifiquement les réseaux intracorticaux des aires

sensorimotrices (Fang, et al., 2004; Kurz, et al., 2012). Les résultats de l'étude 2, impliquant un exercice mono-articulaire réduisant la magnitude des changements hémodynamiques pouvant interférer dans l'induction de la neuroplasticité, ne montrent cependant pas de changement de l'excitabilité corticospinale immédiatement après un exercice mono-articulaire du quadriceps, qu'il soit effectué dans un mode concentrique ou excentrique. De même, dans cette étude aucun changement de l'excitabilité spinale n'a été observé 15 min et 30 min après la fin de l'exercice (données non incluses dans l'article). Ainsi, même si l'étude 2 révèle la présence de fatigue neuromusculaire après les exercices, le mode de contraction musculaire n'est pas apparu comme un facteur déterminant des changements neuroplastiques observés.

Une seconde hypothèse reposant sur la réponse hémodynamique engendrée par les exercices peut être proposée pour expliquer cette modulation spécifique de la PAS entre les conditions. Les effets de la PAS peuvent, en effet, être potentialisés par des neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine ou le BDNF sécrétés pendant l'exercice (Kuo, et al., 2007; Rojas Vega, et al., 2006), quand d'autres molécules comme le cortisol peuvent en inhiber ses effets (Sale, Martin V, et al., 2008). Stimulée par les changements hémodynamiques lors d'un exercice, la sécrétion de BDNF et de cortisol augmentent avec l'intensité de l'exercice (Rojas Vega, et al., 2006). Cependant, la cinétique de retour des taux de cortisol aux valeurs basales après un exercice est ralentie après un exercice de haute intensité (entraînant potentiellement des sollicitations hémodynamiques plus importantes) comparativement à un exercice de plus faible intensité (McDonnell, et al., 2013). Or, nos résultats de l'étude 4 et ceux de précédentes études (Davies, et al., 1974; Minetti, et al., 2002) ont montré une réduction des réponses cardiovasculaires à l'exercice de marche/ course à pied en descente. De plus, il a été montré que pour une fréquence cardiaque similaire, la pression systolique et la pression artérielle moyenne étaient réduites lors de contractions isocinétiques excentriques comparativement à des contractions concentriques (Huggett, et al., 2004; Okamoto, et al., 2006). Il peut être proposé, à la vue de ces études, que la condition de course en descente ait généré un moindre stress cardiovasculaire que l'exercice en montée, pourtant effectué à une même fréquence cardiaque. Si cette théorie suppose une moindre production de BDNF pendant l'exercice dans la condition de descente, elle propose surtout une moindre production de cortisol au cours de l'exercice (Rojas Vega, et al., 2006), permettant possiblement le retour rapide à des concentrations basales après l'exercice en descente (McDonnell, et al., 2013). De ce fait, une concentration plus faible de cortisol aurait pu être présente lors de l'application de la PAS après l'exercice de descente comparativement à la

condition en montée. Un milieu neuronal plus favorable à la neuroplasticité aurait ainsi été présent dans la condition de descente comparativement à la condition en montée, où la neuroplasticité aurait été inhibée par la présence de cortisol.

Au final, les résultats de l'étude 1 montrent qu'un exercice aérobic permet d'augmenter l'excitabilité corticospinale d'un muscle de la main non-impliqué dans un exercice de marche/ course, sans effet du type d'exercice (montée ou descente). En revanche, les changements neuroplastiques spécifiques observés par l'ajout d'un protocole de PAS après les différents exercices suggèrent que les réponses hémodynamiques et/ ou les activations corticales induites par un exercice sont de potentiels modulateurs de la neuroplasticité.

Afin d'évaluer plus précisément les mécanismes concourant à la neuroplasticité observés à un niveau global, le second axe de cette thèse était d'évaluer les changements intervenant dans les muscles impliqués par l'exercice.

VI.3.2. Changements neuroplastiques des muscles impliqués dans l'exercice

Comme nous l'avons montré précédemment, la magnitude et l'étiologie de la fatigue neuromusculaire peuvent être modulées par le mode de contraction musculaire impliqué lors d'un exercice mono-articulaire ou global. Or, l'étude de la littérature nous a également amené à proposer que la fatigue neuromusculaire pouvait être un facteur confondant pour l'étude des changements neuroplastiques induits par un exercice. C'est pourquoi nous avons ainsi évalué les changements neuroplastiques induits par des exercices présentant des niveaux de fatigue similaires ou différents.

VI.3.2.1 Exercices conduits à un même niveau de fatigue musculaire

Deux études ont investigué les changements neuroplastiques lors de protocoles concentriques ou excentriques induisant une réduction similaire de la capacité maximale de production de force (CMV) des muscles extenseurs du genou. Ces changements ont été investigué dans l'étude 2 au moyen d'un exercice mono-articulaire sous maximal ciblant les extenseurs du genou, et dans l'exercice 4 par la réalisation de deux exercices de marche / course sur tapis roulant effectués en montée ou en descente. De plus, l'étude 2 s'est également attachée à évaluer l'effet du mode de contraction musculaire sur la cinétique de l'apparition de la fatigue neuromusculaire au cours d'un exercice fatigant.

Exercice mono-articulaire

Les résultats de l'étude 2 montrent que l'amplitude des MEP normalisée par rapport à l'onde M, enregistrés au cours de l'exercice dans les muscles VM et RF, ne différait pas entre les contractions concentriques et excentriques. Les causes pouvant expliquer les différences de MEP entre des contractions concentriques et excentriques sous-maximales est encore aujourd'hui très discuté. Même si des amplitudes de MEP similaires entre des contractions concentriques et excentriques ont pu être rapportées suite à un exercice fatigant (Gruber, et al., 2009), certains auteurs ont néanmoins observé une réduction de l'amplitude des MEP lors de contractions excentriques comparativement à des contractions concentriques (Duclay, et al., 2014). La durée de la période de silence corticale (CSP) n'était également pas modulée entre les contractions concentriques et excentriques dans notre étude. Ce résultat vient ainsi contredire la CSP plus courte reportée lors de contractions excentriques sous-maximales observée par Duclay et ses collègues (2011). Nos résultats suggèrent ainsi qu'au cours de l'exercice mono-articulaire, l'excitabilité corticospinale ainsi que les inhibitions corticales n'ont pas été modulées spécifiquement par le mode de contraction musculaire.

Malgré l'apparition de la fatigue, l'amplitude des MEP n'a également pas changé entre le début et la fin des deux protocoles de l'étude 2, et seule la CSP du muscle RF s'est allongée au cours de l'exercice concentrique. L'absence de changement de l'amplitude des MEP au cours des exercices est similaire à ce qui a pu être observé par certains auteurs (Gruet, et al., 2014; Vucic, et al., 2011), mais contraste avec leur augmentation observée par d'autres (Goodall, et al., 2018; Kennedy, et al., 2016; Löscher, et al., 2002; Taylor, et al., 2000). Le maintien d'une même amplitude du MEP, associé à un allongement de la durée de la CSP observé dans la condition concentrique de notre étude est similaire aux résultats de Gruet et ses collaborateurs (2014) au cours d'un exercice isométrique fatigant du quadriceps. Ces auteurs ont conclu qu'un tel comportement devait refléter le développement d'une fatigue supraspinale. Dans notre étude, l'augmentation progressive de la période de silence dans le muscle RF est apparue précisément dans la condition concentrique, condition dans laquelle ce muscle montrait spécifiquement une activité EMG plus importante que dans la condition excentrique.

L'étude 2 ne montre également aucun changement consistant des caractéristiques des courbes de recrutement des MEP après les exercices concentriques et excentriques pour les deux muscles investigués. En revanche, une réduction de la CSP a été observée pour le

muscle VM après l'exercice excentrique. De précédentes études ont montré une augmentation de l'amplitude des MEP à la suite d'un protocole fatigant constitué de contractions excentriques (Pitman, et al., 2012), ou une réduction de l'amplitude des MEP après des contractions concentriques (Goodall, et al., 2018). Si dans notre étude, l'absence de changement de l'amplitude des MEP après les exercices est cohérente avec l'absence de modulation observée au cours des exercices, la récupération rapide de l'excitabilité corticospinale à l'arrêt d'un exercice (Gruet, et al., 2014) peut être un biais confondant au regard de l'absence de changements reportés dans d'autres études (Goodall, et al., 2017; Gruet, et al., 2014; Kennedy, et al., 2016; Löscher, et al., 2002; McNeil, et al., 2009; Vucic, et al., 2011). La réduction de la CSP observée dans le muscle VM après l'exercice excentrique peut refléter une réduction de l'inhibition corticale. Au même titre que les modulations spécifiques rencontrées dans la condition de l'exercice en descente de l'étude 1, le retour sensoriel afférent spécifique lié à la contraction excentrique (Fang, et al., 2004; Perrey, 2018) pourrait entraîner une levée d'inhibition des réseaux corticaux inhibiteurs.

La façon dont le mode de contraction excentrique module l'excitabilité corticospinale lors de contractions mono-articulaires reste encore aujourd'hui source de débat au regard des groupes musculaires étudiés (i.e. main (Sekiguchi, et al., 2007), fléchisseurs du coude (Gruber, et al., 2009), extenseurs du genou (Doguet, et al., 2017) ou triceps sural (Duclay, et al., 2011)), ou au regard des intensités de contractions (sous-maximales (Duclay, et al., 2014; Gruber, et al., 2009) versus maximales (Duclay, et al., 2011; Löscher, et al., 2002)). Des études ont montré que les modulations de l'excitabilité corticospinale entre les contractions concentriques et excentriques étaient dépendantes des conditions d'enregistrement des MEP, et notamment de la longueur musculaire testée (Doguet, et al., 2017), ou du niveau de contraction musculaire (Gruber, et al., 2009). Or dans l'étude 2, l'enregistrement des MEP s'est fait au même angle constant (45° de flexion) entre les deux types de contraction. De plus, seule l'activité du muscle RF est apparue plus faible au cours de l'exercice excentrique, l'activité du muscle VM ayant été similaire entre les contractions concentriques et excentriques.

Ainsi, nos résultats montrent des modulations corticospinales différentes entre les chefs musculaires du quadriceps. L'augmentation de l'activité EMG du muscle RF dans l'étude 2 suggère comme les résultats d'études précédentes (Ebenbichler, et al., 1998; Rochette, et al., 2003), que ce muscle serait plus fatigable que les muscles vastii du quadriceps. Cette caractéristique observée dans notre étude pourrait provenir de la différence

de fonction entre les muscles mono- et bi-articulaires du quadriceps dans la régulation et le contrôle du moment produit à l'articulation du genou (Jacobs, R., et al., 1992). De fait, les réponses spécifiques observées pour ce muscle ne seraient pas directement liées aux facteurs nerveux, tels que le retour afférent associé au mode de contraction lui-même, mais résulteraient plutôt de patterns d'activations spécifiques entre des muscles synergiques. Bien que cette hypothèse mérite d'être investiguée plus en détail, répondre à cette question sort du cadre direct de cette thèse, et ne sera par conséquent pas développé d'avantage ici.

Dans le cas de l'étude 2, le mode de contraction musculaire n'a donc pas eu d'impact sur l'excitabilité corticospinale des muscles extenseurs du genou lors de contractions sous-maximales. Il a été proposé que les inhibitions spinales observées lors de contractions excentriques, pouvant concourir à réduire l'excitabilité corticospinale, étaient mise en place dans le but de préserver l'intégrité du muscle (Gruber, et al., 2009). Ces inhibitions pourraient en partie être régulées par les récepteurs dynamiques des fuseaux neuromusculaires (Doguet, et al., 2017). Ainsi, en accord avec une étude de Babault et collaborateurs (2001), l'absence de modulation de l'excitabilité corticospinale entre des contractions concentriques et excentriques réalisées à une même intensité laisse supposer que les inhibitions spinales seraient dépendantes de la sortie mécanique musculaire produite plutôt que du mode de contraction musculaire en lui-même. De fait, la présence d'inhibitions spinales souvent rapportées lors de contractions excentriques sous-maximales à même EMG, ou maximales, serait le fait de la plus grande tension mécanique pouvant être produite avec ce mode de contraction.

Exercice global

L'étude 4 a évalué l'effet du mode de contraction musculaire sur les changements neuroplastiques induits par des exercices locomoteurs. Dans cette étude, deux exercices de marche / course en montée ou en descente ont été réalisés à une même vitesse et pendant une même durée. Pour une même réduction de la CMV isométrique observée immédiatement après les exercices (-10%), l'aire normalisée des MEP n'a pas été modifiée par les deux conditions d'exercice pour les trois muscles étudiés (VL, VM, RF). La période de silence corticale des muscles vastii n'a également pas été modulée par les exercices, tandis qu'elle a été raccourcie après les deux exercices pour le muscle RF. Dans l'étude 4, l'inhibition corticale à court intervalle (SICI) a également été testée afin d'étudier plus spécifiquement la modulation de réseaux inhibiteurs corticaux. Nos résultats ne montrent là encore pas de

changement de la SICI dans les trois muscles étudiés immédiatement après les deux conditions d'exercices. Des exercices à intensité faible (33% de la fréquence cardiaque de réserve) ou modérée (75% de la fréquence cardiaque de réserve) n'induisent ainsi pas de changements neuroplastiques dans les muscles impliqués dans l'exercice en présence d'une faible magnitude de fatigue musculaire. L'absence de modulation de l'excitabilité corticospinale après des exercices locomoteurs, d'intensité faible à modérée, est en accord avec de précédentes études (Goodall, et al., 2012; O'Leary, et al., 2015; Sidhu, et al., 2009).

Dans l'étude 4, l'intensité de stimulation de la TMS avant l'exercice était ajustée afin d'obtenir des MEP ayant une aire correspondant à la partie ascendante de la courbe de recrutement. Nos intensités de stimulations ont donc ainsi été en moyenne de 129% et de 125% du seuil moteur actif respectivement dans la condition en montée et en descente. Au regard de l'étude de Temesi et ses collègues (2014), il est possible que l'absence de modification de l'amplitude du MEP, associée au raccourcissement de la CSP du muscle RF après les exercices, soient liés aux intensités de stimulation utilisées. En effet, ces auteurs ont proposé qu'un exercice prolongé de course à pied pouvait induire un décalage de la courbe de recrutement de l'amplitude des MEP vers le haut, et induire un décalage de la courbe de recrutement de la CSP vers la gauche. L'utilisation d'une seule intensité de stimulation induisant des réponses situées sur la partie ascendante de la courbe n'aurait pas permis de détecter un changement de la taille des MEP, mais aurait été plus à même de détecter un raccourcissement de la CSP. Une hypothèse pour expliquer la différence de la modulation de la CSP du muscle RF après les exercices réside dans la contribution particulière potentielle de ce muscle à la locomotion en descente. En effet, lors d'un exercice de descente, une augmentation du déplacement vertical de la hanche est observée avec l'apparition de la fatigue (Mizrahi, et al., 2001). Il peut être proposé que le muscle RF, bi-articulaire, contribue ainsi plus largement que les deux muscles vastii dans le contrôle de la locomotion en descente, et présente de fait des réponses spécifiques. Cependant encore une fois, l'étude de la spécificité de réponse des muscles synergiques du quadriceps est en dehors de cette thèse et ne sera pas traitée en détail ici.

L'étude 4 a également analysé les changements de l'inhibition corticale à courte latence (SICI) induits par les exercices afin d'évaluer plus spécifiquement les modulations intracorticales. Une précédente étude de Sidhu et son équipe (2013) a montré que l'excitabilité des réseaux inhibiteurs corticaux augmentait au cours d'un exercice prolongé de pédalage à intensité modérée (75% de la puissance maximale). Cependant, aucun changement

de la magnitude de la SICI n'a été observé immédiatement après et 30 min après la fin des deux conditions d'exercice. Nos résultats montrent ainsi que les deux conditions d'exercice proposées n'ont pas modulé l'excitabilité des réseaux inhibiteurs corticaux après l'exercice. Ce résultat est en cohérence avec l'absence de changement également reportée par O'Leary et ses collaborateurs (2015) après un exercice de pédalage à intensité modérée (52% $\dot{V}O_{2max}$). L'absence de changement de l'excitabilité des réseaux inhibiteurs après l'exercice n'exclut cependant pas qu'une augmentation de l'inhibition corticale ait pu apparaître au cours de l'exercice. En effet, l'excitabilité des réseaux inhibiteurs corticaux reviendrait rapidement à son excitabilité initiale après l'exercice (Sidhu, Lauber, et al., 2013). Ainsi, en complément de l'étude 2, l'étude 4 montre que le mode de contraction musculaire n'a pas eu d'effet sur les changements neuroplastiques induits par un exercice locomoteur.

Les résultats des études 2 et 4 montrent de façon cohérente des changements neuroplastiques similaires entre des exercices impliquant différents modes de contraction musculaire. Si les résultats de l'étude 2 (exercice mono-articulaire) confirment les connaissances actuelles, les résultats de l'étude 4 (exercice global) apportent, quant à eux, les premières données de l'effet du mode de contraction sur les changements neuroplastiques induits par des exercices locomoteurs. Il apparaît ainsi que pour des exercices fatigants globaux ou mono-articulaires, le mode de contraction musculaire impliqué dans l'exercice n'est pas un déterminant majeur des changements neuroplastiques induits. Le prochain paragraphe s'intéresse aux interactions potentielles entre la magnitude de la fatigue neuromusculaire induite et le mode de contraction rencontré lors d'un exercice locomoteur sur les changements neuroplastiques observés au niveau de muscles impliqués dans l'exercice.

VI.3.2.2 Exercices conduits à des niveaux de fatigue différents

L'étude 4 a permis d'investiguer plus précisément les interactions entre le mode de contraction musculaire et la fatigue induite sur les changements neuroplastiques consécutifs à des exercices globaux. Les résultats de cette étude montrent des changements neuroplastiques uniquement dans la condition d'exercice en descente ayant induit un niveau de fatigue musculaire des extenseurs du genou le plus important (réduction de la CMV de 24%). Plus précisément, l'aire des MEP des muscles VM et VL a été augmentée immédiatement après, et 30 min après l'arrêt de l'exercice sans changement de la CSP. La durée de la CSP pouvant augmenter avec la taille de la MEP (Orth, et al., 2004), un allongement de la période de silence aurait pu être observé dans les muscles VM et VL. Par conséquent, l'absence de

changement ici peut laisser supposer une réduction de l'inhibition corticale. Dans le même temps, l'aire des MEP n'a pas augmenté dans le muscle RF, et la période de silence corticale a été raccourcie dans cette condition de façon similaire aux autres conditions comme discuté dans la partie précédente. Ainsi, au contraire des conditions à plat ou en montée, réalisées à une même fréquence cardiaque, la condition de descente a induit une augmentation de l'excitabilité corticospinale des muscles vastii en lien avec une possible réduction de l'inhibition corticale pour l'ensemble des muscles extenseur du genou. De précédents auteurs ont montré une augmentation de l'excitabilité corticospinale des muscles extenseurs du genou après des exercices locomoteurs (Fernandez-del-Olmo, et al., 2013; Jubeau, et al., 2014; Temesi, Rupp, et al., 2014). Il faut noter que dans les trois études citées comme dans la nôtre, l'enregistrement des MEP s'est fait au cours de contractions sous-maximales (20% à 75% de la CMV). Or, en accord avec les résultats de l'étude 3, et la réduction similaire du niveau d'activation entre les différents exercices, la plus grande réduction du moment maximal rencontré suite à l'exercice de descente peut être la conséquence d'altérations contractiles périphériques plus importantes. Dans ces conditions, l'utilisation d'un niveau de contraction cible, basé sur le moment développé, peut être un facteur confondant. Nos résultats montrent en effet une augmentation (98% en moyenne) de l'activité EMG pour l'ensemble des trois muscles lors des contractions produites après l'exercice en descente, tandis qu'aucun changement n'a été reporté dans les autres conditions. Une étude conduite sur les muscles extenseurs du genou (Goodall, et al., 2009), a montré une relation directe entre le niveau de contraction et l'amplitude des MEP. Ainsi l'augmentation de l'excitabilité corticospinale observée après l'exercice en descente dans notre étude peut simplement refléter la nécessité de produire une commande motrice de plus grande magnitude en présence de fatigue neuromusculaire pour induire la même sortie motrice que dans une condition sans fatigue (Fernandez-del-Olmo, et al., 2013).

La production d'une commande motrice supérieure (i.e. augmentation de l'EMG) lors d'une contraction sous-maximale après l'exercice de descente, a pu aussi affecter les résultats de l'inhibition corticale à court intervalle (SICI). Ce dernier paramètre a été évalué par le calcul du ratio entre l'aire de la MEP conditionnée sur l'aire de la MEP non conditionnée. Nos résultats montrent que dans la condition en descente, le ratio est resté inchangé dans les deux muscles vastii, tandis qu'il a été augmenté pour le RF. Tout d'abord, l'augmentation du ratio au regard du muscle RF traduit une réduction de la SICI (Kujirai, et al., 1993; Valls-Solé, et al., 1992). L'interprétation du résultat pour les muscles VM et VL demande cependant une

explication plus complète. Nos résultats montrent que ce ratio est resté constant entre avant et après l'exercice malgré une augmentation de l'amplitude des MEP non-conditionnées. Or, pour que ce ratio reste inchangé après l'exercice, une augmentation de l'aire de la MEP conditionnée a dû s'opérer dans une même proportion que la MEP non-conditionnée. Considérant maintenant que la magnitude de la SICI augmente avec la taille du MEP non-conditionné (Chen, 2004; Lackmy, et al., 2010; Opie, et al., 2014), et entraîne par conséquent une réduction du ratio, nos résultats démontrent une réduction de la magnitude de la SICI également pour les muscles VM et VL. Il apparaît ainsi que la condition d'exercice en descente ayant induit une diminution importante du moment maximal volontaire a réduit la SICI pour l'ensemble des muscles investigués. Précédemment, O'Leary et son équipe (2015) ont rapporté une augmentation de la SICI après un exercice de pédalage effectué à haute intensité, suggérant que cette augmentation était liée à une fatigue supraspinale. Cependant une étude conduite sur les fléchisseurs du coude a aussi montré une réduction de la SICI après un exercice ayant induit des dommages musculaires (Pitman, et al., 2012). La SICI serait sélectivement réduite dans les muscles activés au cours d'une action musculaire, que ce soit pour une contraction simple d'un muscle de la main (Ortu, et al., 2008), ou dans les muscles extenseurs du genou lors d'une action plus complexe de pédalage (Sidhu, Cresswell, et al., 2013). A la vue de l'ensemble de ces résultats, la réduction de la SICI observée dans notre étude après l'exercice en descente pourrait être le reflet d'une stratégie motrice mise en place pour faciliter l'activation des muscles extenseurs du genou en présence d'une altération importante des capacités contractiles du muscle (Zoghi, et al., 2003). Les différents circuits inhibiteurs et facilitateurs corticaux ne fonctionnent cependant pas de façon isolée, mais exercent des influences mutuelles entre eux (Chen, 2004). La réduction de la SICI avec la fatigue ne serait ainsi pas uniquement le fait d'une réduction de l'inhibition corticale, mais pourrait également être le reflet d'une augmentation de l'excitabilité de mécanismes facilitateurs (Ortu, et al., 2008).

Collectivement, les résultats de l'étude 4 suggèrent que les changements corticospinaux observés à la suite d'exercices locomoteurs seraient dépendants de la magnitude de la fatigue neuromusculaire. Ainsi, l'augmentation de l'excitabilité corticospinale serait la conséquence d'une commande volontaire plus importante requise pour produire le niveau de force nécessaire à la stimulation. En parallèle, une réduction des inhibitions corticales, probablement en lien avec une augmentation de la facilitation corticale,

permettrait de faciliter l'activation sélective des muscles impliqués dans l'action, afin d'optimiser l'efficacité de cette commande.

VII. CONCLUSIONS ET **PERSPECTIVES**

Les résultats des études réalisées dans le cadre de cette thèse permettent d'apporter de nouveaux éléments aux connaissances de la littérature actuelle sur les effets neuroplastiques d'un exercice. En premier lieu, nos résultats montrent que le mode de contraction musculaire, en lui-même, n'est pas un facteur déterminant de la magnitude de la réduction des capacités maximales de production de force des muscles extenseurs du genou. En accord avec une précédente étude de Dundon et ses collègues (2008), les résultats des études 2 et 4 montrent en effet des niveaux de fatigue musculaire similaires après des exercices mono-articulaires ou globaux sous-maximaux, réalisés à travail mécanique total équivalent ou à une vitesse égale. Les résultats des études 3 et 4 proposent plutôt que les pertes de force plus importantes qui ont pu être reportées après des exercices de descente (Davies, et al., 1974; Pokora, et al., 2014), seraient la conséquence du plus grand stress mécanique imposé aux muscles. Les études 2, 3 et 4 montrent également que le mode de contraction musculaire n'affecte pas la réduction du niveau d'activation volontaire en condition de fatigue. L'étude 2 suggère également que le mode de contraction musculaire lors d'un exercice mono-articulaire n'a pas d'influence sur l'étiologie des altérations périphériques. En revanche, les études 3 et 4, et en particulier l'étude 4, montrent que les exercices de descente semblent plus à même d'induire des altérations périphériques importantes, leur magnitude augmentant avec la vitesse de déplacement lors de l'exercice.

Au regard des changements neuroplastiques induits par l'exercice au niveau de la main, les résultats de l'étude 1 confirment que des changements neuroplastiques peuvent être induits à un niveau global par des exercices locomoteurs non fatigants (McDonnell, et al., 2013). Si le type d'exercice de marche/ course, et par extension le mode de contraction musculaire des muscles extenseurs du genou n'a pas d'effet sur l'augmentation de l'excitabilité corticospinale d'un muscle non-impliqué dans l'exercice, il peut en revanche moduler les réponses neuroplastiques induites par l'application d'un protocole de PAS₂₅. Spécifiquement, les réponses cardiovasculaires/ hémodynamiques (Davies, et al., 1974) et les stratégies d'activation nerveuse spécifiques à l'exercice de descente (Mazerie, et al., 2012) sont de potentiels facteurs affectant la réponse à la PAS₂₅.

Enfin, les études 2 et 4 montrent que le mode de contraction musculaire ne module pas les changements de l'excitabilité corticospinale, ni l'excitabilité de réseaux inhibiteurs corticaux après un exercice. Les résultats de l'étude 4 proposent, quant à eux, que ces modulations seraient principalement dépendantes de la magnitude de fatigue neuromusculaire induite. Plus précisément, l'augmentation de l'excitabilité corticospinale parallèlement à une

réduction des inhibitions et/ ou une augmentation des facilitations corticales observées dans des conditions fatigantes seraient le reflet d'une plus grande commande volontaire produite visant à contrecarrer la réduction des capacités contractiles périphériques.

Les résultats de ces travaux de thèse posent cependant quelques questions à la vue de certaines conclusions discordantes entre les études. Tout d'abord, l'étude 1 conclue qu'il est possible d'augmenter l'excitabilité corticospinale d'un muscle de la main avec un exercice locomoteur non fatiguant, tandis que l'étude 4 propose qu'un niveau de fatigue important est nécessaire pour observer des changements dans les muscles impliqués par l'exercice. Il peut être proposé que cette différence entre les muscles investigués soit liée à une réduction de l'excitabilité spinale des muscles impliqués dans l'exercice en présence de fatigue (Racinais, et al., 2007). Une faible augmentation de l'excitabilité corticale après l'exercice serait ainsi contrebalancée par une réduction de l'excitabilité spinale, donnant lieu en périphérie à une réponse corticospinale inchangée. Afin de vérifier cette hypothèse, il serait pertinent de mettre en place une étude investiguant en parallèle les modulations corticales et spinales d'un muscle impliqué versus non-impliqué dans l'exercice au cours d'un exercice prolongé.

Une seconde question est liée à la présence potentielle de dommages musculaires importants, induits par l'exercice en descente de l'étude 4, pour expliquer les modulations neuroplastiques importantes dans cette condition. L'étude 3 et des précédentes (Giandolini, et al., 2016; Malm, et al., 2004), ont montré la présence de douleurs musculaires persistantes jusqu'à 72h après des exercices en descente pouvant être le reflet de dommages musculaires. Il conviendrait ainsi de vérifier que les changements corticospinaux observés soient bien le résultat de la magnitude de la fatigue neuromusculaire induite et non des dommages musculaires eux-mêmes. A ce titre, il pourrait être envisagé de suivre la cinétique d'évolution des changements corticospinaux à différents niveaux de fatigue induits par des exercices limitant l'apparition de dommages musculaires.

Enfin, en lien avec la précédente question, les résultats des études 2 et 4 questionnent le fait que les changements corticospinaux observés lors de contractions sous-maximales soient en grande partie liés aux changements de l'activité EMG eux-mêmes. Les résultats de ces deux études ne montrent, en effet, pas de changements corticospinaux dans le cas où l'activité EMG des muscles testés n'augmente pas lors des contractions sous-maximales, réalisées en présence de fatigue. Au contraire, l'augmentation de l'excitabilité corticospinale après une condition fatigante dans l'étude 4 s'est accompagnée d'une augmentation de

l'activité EMG. Ainsi se pose la question de savoir si l'augmentation de l'EMG dans une condition de fatigue ne serait pas un facteur confondant dans l'interprétation des résultats. Pour tester cette hypothèse, les changements de l'excitabilité corticospinale pour différents niveaux d'activité EMG sous-maximaux pourraient être évalués avant et après un exercice fatiguant. Cela permettrait de pouvoir évaluer si les changements de MEP après un exercice fatiguant sont effectivement liés au niveau d'activité EMG, et s'ils sont sensibles à l'intensité de la contraction réalisée.

A des fins plus pratiques, les résultats de cette thèse posent la question de la validité de l'utilisation de la fréquence cardiaque pour la quantification de la charge interne lors de certaines conditions d'entraînements en course à pied. Certaines méthodes de quantification de la charge basent en effet leurs calculs sur la fréquence cardiaque enregistrée au cours d'un exercice, ou sur les changements de la variabilité de la fréquence cardiaque après l'exercice. Dans le cas d'entraînements comportant une part importante de sections effectuées en descente (comme les trails), la baisse de la fréquence cardiaque qui peut être enregistrée dans ces sections va conduire à diminuer la charge d'entraînement calculée pour la fonction cardiovasculaire, mais sous-estimera la charge mécanique induite sur le système musculo-tendineux. De plus, la variabilité de la fréquence cardiaque après un exercice évoluant en fonction de la sollicitation cardiorespiratoire de l'exercice (Saboul, et al., 2016), il se peut qu'elle sous-estime la charge réelle d'entraînement induite lorsqu'une part importante d'exercice en descente est effectuée. Dans ces deux cas, la sous-estimation de la contrainte mécanique appliquée au système musculo-tendineux pourrait conduire à sous-estimer les délais de récupération nécessaires, et faciliter l'apparition fréquente des blessures.

Enfin, dans une perspective de neuroréhabilitation, les résultats de cette thèse suggèrent que des exercices globaux impliquant des contractions excentriques pourraient être une piste de développement de nouveaux protocoles. La réalisation d'un exercice de descente peut, tout comme un exercice en montée, induire des changements neuroplastiques dans un muscle non impliqué dans l'exercice. Comparativement à l'exercice effectué en montée, une condition en descente permettra de réduire la réponse cardiovasculaire à l'effort. De ce fait, ce type d'exercice pourrait être utilisé chez des patients déconditionnés ou présentant une limitation cardiovasculaire à l'effort, permettant la réalisation d'un volume d'entraînement supérieur à des exercices conventionnels.

Ce qu'il faut retenir de cette thèse :

- ❖ Pour une quantité de travail musculaire totale équivalente, le mode de contraction musculaire n'a pas d'effet sur la réduction des capacités maximales de production de force post-exercice.
- ❖ La magnitude et l'étiologie de la fatigue neuromusculaire résultant du mode de contraction musculaire peuvent être des facteurs confondants lors d'études évaluant les effets neuroplastiques d'un exercice.
- ❖ L'exercice de descente permet de réduire la réponse cardiovasculaire comparativement à un exercice à plat ou en montée effectués à même fréquence cardiaque.
- ❖ Un exercice non fatiguant de marche/ course à pied sur tapis roulant en montée ou en descente peut induire des changements neuroplastiques dans un muscle non-impliqué dans l'exercice (ex : main).
- ❖ Les changements neuroplastiques de muscles impliqués dans un exercice global seraient dépendant de la magnitude de la fatigue induite, et non du mode de contraction
- ❖ Une attention particulière doit être portée pour l'interprétation de changements corticospinaux évalués en présence de fatigue musculaire entraînant une modification de l'activité EMG des muscles testés.

Références bibliographiques

- Aagaard, P., Simonsen, E. B., Andersen, J. L., Magnusson, S. P., Halkjaer-Kristensen, J., & Dyhre-Poulsen, P. (2000). Neural inhibition during maximal eccentric and concentric quadriceps contraction: effects of resistance training. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 89(6), 2249–2257.
- Abbott, B. Y. B. C., Bigland, B., & Ritchie, J. M. (1952). The physiological cost of negative work. *Journal of Physiology*, 117, 380–390.
- Abbruzzese, G., Morena, M., Spadavecchia, L., & Schieppati, M. (1994). Response of arm flexor muscles to magnetic and electrical brain stimulation during shortening and lengthening tasks in man. *The Journal of Physiology*, 481(2), 499–507.
- Abe, D., Fukuoka, Y., Muraki, S., Yasukouchi, A., Sakaguchi, Y., & Niihata, S. (2011). Effects of load and gradient on energy cost of running. *Journal of Physiological Anthropology*, 30(4), 153–160.
- Abraham, W. C., & Bear, M. F. (1996). Metaplasticity: The plasticity of synaptic plasticity. *Trends in Neurosciences*, 19(4), 126–130.
- Adkins, D. L., Boychuk, J., Remple, M. S., & Kleim, J. a. (2006). Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord. *Journal of Applied Physiology*, 101(6), 1776–1782.
- Allen, D. G., Lamb, G. D., & Westerblad, H. (2007). Impaired calcium release during fatigue. *Journal of Applied Physiology*, 104(1), 296–305.
- Allen, G. M., Gandevia, S. C., & McKenzie, D. K. (1995). Reliability of measurements of muscle strength and voluntary activation using twitch interpolation. *Muscle & Nerve*, 18(6), 593–600.
- Amann, M. (2011). Central and peripheral fatigue: Interaction during cycling exercise in humans. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 43(11), 2039–2045.
- Amiridis, I. G., Martin, A., Morlon, B., Martin, L., Cometti, G., Pousson, M., & Van Hoecke, J. (1996). Co-activation and tension-regulating phenomena during isokinetic knee

- extension in sedentary and highly skilled humans. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 73(1), 149–156.
- Andel, R., Crowe, M., Pedersen, N. L., Fratiglioni, L., Johansson, B., & Gatz, M. (2008). Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(1), 62–66.
- Antonov, I., Antonova, I., Kandel, E. R., & Hawkins, R. D. (2003). Activity-dependent presynaptic facilitation and Hebbian LTP are both required and interact during classical conditioning in *Aplysia*. *Neuron*, 37(1), 135–147.
- Assadi, H., & Lepers, R. (2012). Comparison of the 45-second/15-second intermittent running field test and the continuous treadmill test. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 7(3), 277–284.
- Babault, N., Maffiuletti, N. A., & Pousson, M. (2008). Postactivation potentiation in human knee extensors during dynamic passive movements. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 40(4), 735–743.
- Babault, N., Pousson, M., Ballay, Y., & Van Hoecke, J. (2001). Activation of human quadriceps femoris during isometric, concentric, and eccentric contractions. *Journal of Applied Physiology*, 91(6), 2628–2634.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106–1107.
- Baudry, M., Zhu, G., Liu, Y., Wang, Y., & Briz, V. (2014). Multiple cellular cascades participate in long-term potentiation and in hippocampus-dependent learning. *Brain Research, Unpublishe*, 1–9.
- Behrens, M., Husmann, F., Gube, M., Felser, S., Weippert, M., Bruhn, S., ... Mau-Moeller, A. (2017). Intersession reliability of the interpolated twitch technique applied during isometric, concentric, and eccentric actions of the human knee extensor muscles. *Muscle and Nerve*, 56(2), 324–327.
- Beltman, J. G. M., Sargeant, a J., van Mechelen, W., & de Haan, A. (2004). Voluntary

- activation level and muscle fiber recruitment of human quadriceps during lengthening contractions. *Journal of Applied Physiology*, 97(2), 619–626.
- Berardelli, A., Inghilleri, M., Rothwell, J. C., Romeo, S., Currà, A., Gilio, F., ... Manfredi, M. (1998). Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Experimental Brain Research*, 122(1), 79–84.
- Bernard, C. (1878). *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*. (J. B. Baillière, Ed.). Paris.
- Bherer, L. (2015). Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1337(1), 1–6.
- Bienenstock, E. L., Cooper, L. N., & Munro, P. W. (1982). Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2(1), 32–48.
- Bigland-Ritchie, B., Johansson, R., Lippold, O. C., & Woods, J. J. (1983). Contractile speed and EMG changes during fatigue of sustained maximal voluntary contractions. *Journal of Neurophysiology*, 50(1), 313–324.
- Bigland-Ritchie, B., & Woods, J. J. (1984). Change in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle & Nerve*, 7, 691–699.
- Billinger, S. A., Arena, R., Bernhardt, J., Eng, J. J., Franklin, B. A., Johnson, C. M., ... Tang, A. (2014). Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45(8), 2532–2553.
- Bliss, T. V. P., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*, (232), 331–356.
- Boccia, G., Dardanillo, D., Tarperi, C., Festa, L., La Torre, A., Pellegrini, B., ... Rainoldi, A. (2018). Women show similar central and peripheral fatigue to men after half-marathon. *European Journal of Sport Science*, 18(5), 695–704.

- Borg, E. (2007). *On perceived exertion and its measurement*. Stockholm University.
- Borg, G. A. V. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 14(5), 377–381.
- Borot, L., Vergotte, G., & Perrey, S. (2018). Different hemodynamic responses of the primary motor cortex accompanying eccentric and concentric movements: a functional NIRS study. *Brain Sciences*, 8(75), 1–10.
- Boullosa, D. A., Tuimil, J. L., Alegre, L. M., Iglesias, E., & Lusquiños, F. (2011). Concurrent fatigue and potentiation in endurance athletes. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 6(1), 82–93.
- Brasil-Neto, J. P., Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Cammarota, A., Cohen, L. G., & Hallett, M. (1993). Postexercise depression of motor evoked potentials: a measure of central nervous system fatigue. *Experimental Brain Research*, 93(1), 181–184.
- Buch, E. R., Johnen, V. M., Nelissen, N., O’Shea, J., & Rushworth, M. F. S. (2011). Noninvasive Associative Plasticity Induction in a Corticocortical Pathway of the Human Brain. *Journal of Neuroscience*, 31(48), 17669–17679.
- Bullitt, E., Rahman, F. N., Smith, J. K., Kim, E., Zeng, D., Katz, L. M., & Marks, B. L. (2009). The effect of exercise on the cerebral vasculature of healthy aged subjects as visualized by MR angiography. *American Journal of Neuroradiology*, 30, 1857–1863.
- Buma, F., Kwakkel, G., & Ramsey, N. (2013). Understanding upper limb recovery after stroke. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 31(6), 707–722.
- Burdette, J. H., Laurienti, P. J., Espeland, M. a, Morgan, A., Telesford, Q., Vechlekar, C. D., ... Rejeski, W. J. (2010). Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2(June), 1–10.
- Cantarero, G., Tang, B., O’Malley, R., Salas, R., & Celnik, P. (2013). Motor learning interference is proportional to occlusion of LTP-like plasticity. *The Journal of Neuroscience*, 33(11), 4634–4641.
- Carmichael, S. T., Tatsukawa, K., Katsman, D., Tsuyuguchi, N., & Kornblum, H. I. (2004). Evolution of Diaschisis in a Focal Stroke Model. *Stroke*, 35(3), 758–763.

- Carson, R. G., & Kennedy, N. C. (2013). Modulation of human corticospinal excitability by paired associative stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(December), 1–28.
- Chen, R. (2004). Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Experimental Brain Research*, 154(1), 1–10.
- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48(5), 1398–1403.
- Chervyakov, A. V., Chernyavsky, A. Y., Sinitsyn, D. O., & Piradov, M. A. (2015). Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9(June), 1–14.
- Chipchase, L. S., Schabrun, S. M., & Hodges, P. W. (2011). Corticospinal excitability is dependent on the parameters of peripheral electric stimulation: A preliminary study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 92(9), 1423–1430.
- Cirillo, J., Lavender, A. P., Ridding, M. C., & Semmler, J. G. (2009). Motor cortex plasticity induced by paired associative stimulation is enhanced in physically active individuals. *The Journal of Physiology*, 587(24), 5831–5842.
- Cooper, L. N., & Bear, M. F. (2012). The BCM theory of synapse modification at 30: Interaction of theory with experiment. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(11), 798–810.
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences*, 30(9), 464–472.
- Dancause, N., Barbay, S., Frost, S. B., Plautz, E. J., Chen, D., Zoubina, E. V., ... Nudo, R. J. (2005). Extensive Cortical Rewiring after Brain Injury. *The Journal of Neuroscience*, 25(44), 10167–10179.
- Darling, W. G., Wolf, S. L., & Butler, A. J. (2006). Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation depends on muscle activation. *Experimental Brain Research*, 174(2), 376–385.
- Davies, C. T. M., Sargeant, A. J., & Smith, B. (1974). The physiological responses to running

- downhill. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 32(3), 187–194.
- Davranche, K., Temesi, J., Verges, S., & Hasbroucq, T. (2015). Transcranial magnetic stimulation probes the excitability of the primary motor cortex: A framework to account for the facilitating effects of acute whole-body exercise on motor processes. *Journal of Sport and Health Science*, 4(1), 24–29.
- Dayan, E., & Cohen, L. G. (2011). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*, 72(3), 443–454.
- Dean, E. (1988). Physiology and therapeutic implications of negative work. A review. *Physical Therapy*, 68(2), 233–237.
- Desmedt, J. E., & Godaux, E. (1979). Voluntary motor commands in human ballistic movements. *Annals of Neurology*, 5(5), 415–421.
- Desmedt, J. E., & Hainaut, K. (1968). Kinetics of myofilament activation in potentiated contraction: Staircase phenomenon in human skeletal muscle. *Nature*, 217(5128), 529–532.
- Devanne, H., Lavoie, B. A., & Capaday, C. (1997). Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Experimental Brain Research*, 114(2), 329–338.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Saturno, E., Pilato, F., Insola, A., ... Rothwell, J. C. (1998). Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 109, 397–401.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Saturno, E., Pilato, F., Insola, A., Mazzone, P., ... Rothwell, J. C. (2001). The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, 138(2), 268–273.
- Doguet, V., Nosaka, K., Guével, A., Thickbroom, G., Ishimura, K., & Jubeau, M. (2017). Muscle length effect on corticospinal excitability during maximal concentric, isometric and eccentric contractions of the knee extensors. *Experimental Physiology*, 102(11),

1513–1523.

- Doix, A. C. M., Matkowski, B., Martin, A., Roeleveld, K., & Colson, S. S. (2014). Effect of neuromuscular electrical stimulation intensity over the tibial nerve trunk on triceps surae muscle fatigue. *European Journal of Applied Physiology*, *114*(2), 317–329.
- Duchateau, J., & Enoka, R. M. (2016). Neural control of lengthening contractions. *Journal of Experimental Biology*, *219*(2), 197–204.
- Duclay, J., Pasquet, B., Martin, A., & Duchateau, J. (2011). Specific modulation of corticospinal and spinal excitabilities during maximal voluntary isometric, shortening and lengthening contractions in synergist muscles. *The Journal of Physiology*, *589*(11), 2901–2916.
- Duclay, J., Pasquet, B., Martin, A., & Duchateau, J. (2014). Specific modulation of spinal and cortical excitabilities during lengthening and shortening submaximal and maximal contractions in plantar flexor muscles. *Journal of Applied Physiology*, *117*, 1440–1450.
- Dufour, S. P., Lampert, E., Doutreleau, S., Lonsdorfer-Wolf, E., Billat, V. L., Piquard, F., & Richard, R. (2004). Eccentric cycle exercise: training application of specific circulatory adjustments. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *36*(11), 1900–1906.
- Dundon, J. M., Cirillo, J., & Semmler, J. G. (2008). Low-frequency fatigue and neuromuscular performance after exercise-induced damage to elbow flexor muscles. *Journal of Applied Physiology*, *105*(4), 1146–1155.
- Dupays, S., Kiour, A., Bourdais, F., & De Vincenzi, J.-P. (2018). *Evaluation des actions menées en matière d'activité physique et sportive à des fins de santé*.
- Ebenbichler, G., Kollmitzer, J., Quittan, M., Uhl, F., Kirtley, C., & Fialka, V. (1998). EMG fatigue patterns accompanying isometric fatiguing knee-extensions are different in mono- and bi-articular muscles. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *109*(3), 256–262.
- Encausse, P. (1952). *Sport et Santé* (Amédée Leg). Paris.
- Encausse, P. (1962). *Sport et Santé: Précis de médecine sportive* (JB Baillié). Paris.

- Enoka, R. M. (1996). Eccentric contractions require unique activation strategies by the nervous system. *American Physiological Society*, (26), 2339–2346.
- Enzinger, C., Johansen-Berg, H., Dawes, H., Bogdanovic, M., Collett, J., Guy, C., ... Matthews, P. M. (2008). Functional MRI correlates of lower limb function in stroke victims with gait impairment. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 39(5), 1507–1513.
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S., ... Kramer, A. F. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 19(10), 1030–1039.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., ... Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3017–3022.
- Esser, S. K., Hill, S. L., & Ttononi, G. (2005). Modeling the Effects of Transcranial Magnetic Stimulation on Cortical Circuits. *Journal of Neurophysiology*, 94, 622–639.
- Eston, R. G., Mickleborough, J., & Baltzopoulos, V. (1995). Eccentric activation and muscle damage: biomechanical and physiological considerations during downhill running. *British Journal of Sports Medicine*, 29(2), 89–94.
- Fang, Y., Siemionow, V., Sahgal, V., Xiong, F., & Yue, G. H. (2001). Greater movement-related cortical potential during human eccentric versus concentric muscle contractions. *Journal of Neurophysiology*, 86(4), 1764–1772.
- Fang, Y., Siemionow, V., Sahgal, V., Xiong, F., & Yue, G. H. (2004). Distinct brain activation patterns for human maximal voluntary eccentric and concentric muscle actions. *Brain Research*, 1023(2), 200–212.
- Farina, D., Merletti, R., & Enoka, R. M. (2004). The extraction of neural strategies from the surface EMG. *Journal of Applied Physiology*, 96(4), 1486–1495.
- Farzan, F., Barr, M. S., Hoppenbrouwers, S. S., Fitzgerald, P. B., Chen, R., Pascual-Leone, A., & Daskalakis, Z. J. (2013). The EEG correlates of the TMS-induced EMG silent period in humans. *NeuroImage*, 83, 120–134.

- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G*Power: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175–191.
- Feldman, D. E. (2012). The spike timing dependence of plasticity. *Neuron*, 75(4), 556–571.
- Fernandez-del-Olmo, M., Rodriguez, F. J., Marquez, G., Iglesias, X., Marina, M., Benitez, A., ... Acero, R. . (2013). Isometric knee extensor fatigue following a Wingate test: peripheral and central mechanisms. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sport*, 23, 57–65.
- Feydy, A., Carlier, R., Roby-Brami, A., Bussel, B., Cazalis, F., Pierot, L., ... Maier, M. A. (2002). Longitudinal study of motor recovery after stroke: Recruitment and focusing of brain activation. *Stroke*, 33(6), 1610–1617.
- Firminger, C. R., Vernillo, G., Savoldelli, A., Stefanyshyn, D. J., Millet, G. Y., & Edwards, W. B. (2018). Joint kinematics and ground reaction forces in overground versus treadmill graded running. *Gait and Posture*, 63(February), 109–113.
- Fleming, M. K., Pavlou, M., Newham, D. J., Sztrihá, L., & Teo, J. T. (2016). Non-invasive brain stimulation for the lower limb after stroke: what do we know so far and what should we be doing next? *Disability and Rehabilitation*, 8288(March), 1–7.
- Foulds, H. J. A., Bredin, S. S. D., Charlesworth, S. A., Ivey, A. C., & Warburton, D. E. R. (2014). Exercise volume and intensity: A dose-response relationship with health benefits. *European Journal of Applied Physiology*, 114(8), 1563–1571.
- Franz, J. R., & Kram, R. (2012). The effects of grade and speed on leg muscle activations during walking. *Gait and Posture*, 35(1), 143–147.
- Froyd, C., Beltrami, F. G., Millet, G. Y., & Noakes, T. D. (2016). No Critical Peripheral Fatigue Threshold during Intermittent Isometric Time to Task Failure Test with the Knee Extensors. *Frontiers in Physiology*, 7(December), 1–10.
- Fuhr, P., Agostino, R., & Hallett, M. (1991). Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 81(4), 257–262.

- Gandevia, S. C., Allen, G. M., Butler, J. E., & Taylor, J. L. (1996). Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. *The Journal of Physiology*, *490*(2), 529–536.
- Garner, J. C., Blackburn, T., Weimar, W., & Campbell, B. (2008). Comparison of electromyographic activity during eccentrically versus concentrically loaded isometric contractions. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, *18*(3), 466–471.
- Gasser, H. S., & Hill, A. V. (1924). The Dynamics of Muscular Contraction. *Proceedings of the Royal Society of Biomechanics*, *96*(678), 398–437.
- Gault, M. L., & Willems, M. E. T. (2014). Walking and Aerobic Capacity in Old Adults after Concentric and Eccentric Endurance Exercise at Self-Selected Intensities. *Health*, *6*, 654–663.
- Giandolini, M., Horvais, N., Rossi, J., Millet, G. Y., Morin, J. B., & Samozino, P. (2016). Acute and delayed peripheral and central neuromuscular alterations induced by a short and intense downhill trail run. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, *26*(11), 1321–1333.
- Girard, O., Bishop, D. J., & Racinais, S. (2013). Neuromuscular Adjustments of the Quadriceps Muscle after Repeated Cycling Sprints. *PLoS ONE*, *8*(5), 1–9.
- Girard, O., Millet, G. P., & Racinais, S. (2012). Alteration in neuromuscular function after a 5 km running time trial. *European Journal of Applied Physiology*, *112*, 2323–2330.
- Goodall, S., González-Alonso, J., Ali, L., Ross, E. Z., & Romer, L. M. (2012). Supraspinal fatigue after normoxic and hypoxic exercise in humans. *Journal of Physiology*, *590*(11), 2767–2782.
- Goodall, S., Howatson, G., Romer, L., & Ross, E. (2014). Transcranial magnetic stimulation in sport science: a commentary. *European Journal of Sport Science*, *14*(1), 332–340.
- Goodall, S., Howatson, G., & Thomas, K. (2018). Modulation of specific inhibitory networks in fatigued locomotor muscles of healthy males. *Experimental Brain Research*, *236*(2), 463–473.
- Goodall, S., Romer, L. M., & Ross, E. Z. (2009). Voluntary activation of human knee

- extensors measured using transcranial magnetic stimulation. *Experimental Physiology*, 94(9), 995–1004.
- Goodall, S., Thomas, K., Barwood, M., Keane, K., Gonzalez, J. T., St Clair Gibson, A., & Howatson, G. (2017). Neuromuscular changes and the rapid adaptation following a bout of damaging eccentric exercise. *Acta Physiologica*, 220(4), 486–500.
- Groppa, S., Oliviero, A., Eisen, A., Quartarone, A., Cohen, L. G., Mall, V., ... Siebner, H. R. (2012). A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, 123(5), 858–882.
- Grosprêtre, S., Papaxanthis, C., & Martin, a. (2014). Modulation of spinal excitability by a sub-threshold stimulation of M1 area during muscle lengthening. *Neuroscience*, 263, 60–71.
- Gruber, M., Linnamo, V., Strojnik, V., Rantalainen, T., & Avela, J. (2009). Excitability at the motoneuron pool and motor cortex is specifically modulated in lengthening compared to isometric contractions. *Journal of Neurophysiology*, 101(4), 2030–2040.
- Gruet, M., Temesi, J., Rupp, T., Levy, P., Verges, S., & Millet, G. Y. (2014). Dynamics of corticospinal changes during and after a high-intensity quadriceps exercise. *Experimental Physiology*, 99(8), 1–27.
- Gugino, L. D., Aglio, L. S., Edmonds, H. L., & Gonzalez, A. A. (2008). Magnetic cortical stimulation techniques. *Handbook of Clinical Neurophysiology*, 8, 282–318.
- Häkkinen, K., & Komi, P. V. (1983). Electromyographic and mechanical characteristics of human skeletal muscle during fatigue under voluntary and reflex conditions. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(4), 436–444.
- Hallett, M. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*, 55(2), 187–199.
- Hamada, M., Terao, Y., Hanajima, R., Shirota, Y., Nakatani-Enomoto, S., Furubayashi, T., ... Ugawa, Y. (2008). Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *Journal of Physiology*, 586(16), 3927–3947.
- Hamer, M., & Chida, Y. (2008). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: A

- systematic review of prospective evidence. *Psychological Medicine*, 39(1), 3–11.
- Hardy, C. J., & Rejeski, W. J. (1989). Not what, but how one feels: the measurement of affect during exercise. *Journal of Sport and Exercise Psychology*, 11, 304–317.
- Haskell, W. L., Lee, I. M., Pate, R. R., Powell, K. E., Blair, S. N., Franklin, B. A., ... Bauman, A. (2007). Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(8), 1423–1434.
- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior; A neuropsychological theory*. (J. W. & Sons, Ed.), *The American Journal of Psychology*. New York.
- Henneman, E., Somjen, G., & Carpenter, D. O. (1965). Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *Journal of Neurophysiology*, 28(3), 560–5880.
- Herzog, W. (2014). The role of titin in eccentric muscle contraction. *Journal of Experimental Biology*, 217(16), 2825–2833.
- Hill, C. A., Thompson, M. W., Ruell, P. A., Thom, J. M., & White, M. J. (2001). Sarcoplasmic reticulum function and muscle contractile character following fatiguing exercise in humans. *Journal of Physiology*, 531(3), 871–878.
- Hollander, D. B., Durand, R. J., Trynicki, J. L., Larock, D., Castracane, V. D., Hebert, E. P., & Kraemer, R. R. (2003). RPE, pain, and physiological adjustment to concentric and eccentric contractions. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(6), 1017–1025.
- Hortobágyi, T., & Katch, F. I. (1990). Eccentric and concentric torque-velocity relationships during arm flexion and extension - Influence of strength level. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 60(5), 395–401.
- Hötting, K., & Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37, 2243–2257.
- Hovey, C., & Jalinous, R. (2006). The guide to magnetic stimulation. *Magstim*, 20(4), 284–287.
- Howatson, G., Taylor, M. B., Rider, P., Motawar, B. R., McNally, M. P., Solnik, S., ...

- Hortobágyi, T. (2011). Ipsilateral motor cortical responses to TMS during lengthening and shortening of the contralateral wrist flexors. *European Journal of Neuroscience*, *33*(5), 978–990.
- Huang, Y. Z., Chen, R. S., Rothwell, J. C., & Wen, H. Y. (2007). The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clinical Neurophysiology*, *118*(5), 1028–1032.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, *45*(2), 201–206.
- Huang, Y. Z., Lu, M. K., Antal, A., Classen, J., Nitsche, M., Ziemann, U., ... Rothwell, J. (2017). Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *Clinical Neurophysiology*, *128*(11), 2318–2329.
- Huggett, D. L., Elliott, I. D., Overend, T. J., & Vandervoort, A. A. (2004). Comparison of Heart-Rate and Blood-Pressure Increases during Isokinetic Eccentric Versus Isometric Exercise in Older Adults. *Journal of Aging and Physical Activity*, *12*(2), 157–169.
- Iguchi, M., & Shields, R. K. (2010). Quadriceps low-frequency fatigue and muscle pain are contraction-type- dependent. *Muscle and Nerve*, *42*(2), 230–238.
- Inghilleri, M., Berardelli, A., Cruccu, G., & Manfredi, M. (1993). Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *Journal of Physiology*, *466*, 521–534.
- Ishii, A., Tanaka, M., & Watanabe, Y. (2014). Neural mechanisms of mental fatigue. *Reviews in the Neurosciences*, *25*(4), 1–11.
- Jack, C. R., Wiste, H. J., Vemuri, P., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Zeng, G., ... Knopman, D. S. (2010). Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, *133*(11), 3336–3348.
- Jacobs, K., & Donoghue, J. (1991). Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science*, *251*(4996), 944–947.
- Jacobs, R., & Van Ingen Schenau, G. J. (1992). Control of an external force in leg extensions

- in humans. *Journal of Physiology*, (457), 611–626.
- James, W. (1890). *The Principles of Psychology: Volume 1* (Henry Holt). New York.
- Jedlicka, P. (2002). Synaptic plasticity, metaplasticity and BCM theory. *Bratislavske Lekarske Listy*, 103(4–5), 137–143.
- Jensen, J. L., Marstrand, P. C. D., Nielsen, J. B., Lundbye, J., & Jens, B. (2005). Motor skill training and strength training are associated with different plastic changes in the central nervous system. *Journal of Applied Physiology*, 99, 1558–1568.
- Jones, A. M., & Doust, J. H. (1996). A 1% treadmill grade most accurately reflects the energetic cost of outdoor running. *Journal of Sports Sciences*, 14(4), 321–327.
- Jones, D. A. (1996). High-and low-frequency fatigue revisited. *Acta Physiologica Scandinavica*, 156, 265–270.
- Jones, D. A., Newham, D. J., & Torgan, C. (1989). Mechanical influences on long-lasting human muscle fatigue and delayed-onset pain. *Journal of Physiology*, 412, 415–427.
- Jörntell, H. (2016). Cerebellar Synaptic Plasticity and the Credit Assignment Problem. *Cerebellum*, 15, 104–111.
- Jubeau, M., Rupp, T., Perrey, S., Temesi, J., Wuyam, B., Levy, P., ... Millet, G. Y. (2014). Changes in voluntary activation assessed by transcranial magnetic stimulation during prolonged cycling exercise. *PLoS ONE*, 9(2), 1–10.
- Kammer, T., Beck, S., Thielscher, A., Laubis-Hermann, U., & Topka, H. (2001). Motor threshold in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clinical Neurophysiology*, 112, 250–258.
- Karvonen, J., & Vuorimaa, T. (1988). Heart rate and exercise intensity during sports activities. Practical application. *Sports Medicine*, 5(5), 303–311.
- Kennedy, D. S., McNeil, C. J., Gandevia, S. C., & Taylor, J. L. (2016). Effects of fatigue on corticospinal excitability of the human knee extensors. *Experimental Physiology*, 101(12), 1552–1564.

- Kim, S. J., & Linden, D. J. (2007). Ubiquitous Plasticity and Memory Storage. *Neuron*, *56*, 582–592.
- Kischka, U., Fajfr, R., Fellenberg, T., & Hess, C. W. (1993). Facilitation of motor evoked potentials from magnetic brain stimulation in man: a comparative study of different target muscles. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *10*(4), 505–512.
- Kleim, J. A., Barbay, S., Cooper, N. R., Hogg, T. M., Reidel, C. N., Remple, M. S., & Nudo, R. J. (2002). Motor learning-dependent synaptogenesis is localized to functionally reorganized motor cortex. *Neurobiology of Learning and Memory*, *77*(1), 63–77.
- Kleim, J. A., Hogg, T. M., VandenBerg, P. M., Cooper, N. R., Bruneau, R., & Remple, M. (2004). Cortical Synaptogenesis and Motor Map Reorganization Occur during Late, But Not Early, Phase of Motor Skill Learning. *The Journal of Neuroscience*, *24*(3), 628–633.
- Kleim, J. A., & Jones, T. A. (2008). Principles of Experience-Dependent Neural Plasticity: Implications for Rehabilitation After Brain Damage. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, *51*, 225–239.
- Kluitenberg, B., Bredeweg, S. W., Zijlstra, S., Zijlstra, W., & Buist, I. (2012). Comparison of vertical ground reaction forces during overground and treadmill running. A validation study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *13*(235), 1–8.
- Knaepen, K., Goekint, M., Heyman, E. M., & Meeusen, R. (2010). Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, *40*(9), 765–801.
- Kobayashi, M., & Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurology*, *2*(3), 145–156.
- Kobilo, T., Liu, Q.-R., Gandhi, K., Mughal, M., Shaham, Y., & van Praag, H. (2011). Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. *Learning & Memory*, *18*(9), 605–609.
- Kojima, S., Onishi, H., Sugawara, K., Kirimoto, H., Suzuki, M., & Tamaki, H. (2013). Modulation of the cortical silent period elicited by single- and paired-pulse transcranial

- magnetic stimulation. *BMC Neuroscience*, *14*(43), 1–10.
- Komi, P. V, & Viitasalo, J. T. (1977). Changes in motor unit activity and metabolism in human skeletal muscle during and after repeated eccentric and concentric contractions. *Acta Physiologica Scandinavica*, *100*, 246–254.
- Konrad, P. (2005). The ABC of EMG. *Signal Processing*, (April), 1–60.
- Kotan, S., Kojima, S., Miyaguchi, S., Sugawara, K., & Onishi, H. (2015). Depression of corticomotor excitability after muscle fatigue induced by electrical stimulation and voluntary contraction. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 1–7.
- Kujirai, T., Caramia, M. ., Rothwell, J. C., Day, B. ., Thompson, P. ., Ferbert, A., ... Marsden, C. . (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology*, *471*, 501–519.
- Kuo, M.-F., Grosch, J., Fregni, F., Paulus, W., & Nitsche, M. a. (2007). Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *27*(52), 14442–14447.
- Kuo, M.-F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage*, *85*, 948–960.
- Kurz, M. J., Wilson, T. W., & Arpin, D. J. (2012). Stride-time variability and sensorimotor cortical activation during walking. *NeuroImage*, *59*(2), 1602–1607.
- Lackmy, A., & Marchand-Pauvert, V. (2010). The estimation of short intra-cortical inhibition depends on the proportion of spinal motoneurons activated by corticospinal inputs. *Clinical Neurophysiology*, *121*(4), 612–621.
- Latella, C., Teo, W. P., Harris, D., Major, B., VanderWesthuizen, D., & Hendy, A. M. (2017). Effects of acute resistance training modality on corticospinal excitability, intra-cortical and neuromuscular responses. *European Journal of Applied Physiology*, *117*(11), 2211–2224.
- Lattier, G., Millet, G. Y., Martin, A., & Martin, V. (2004). Fatigue and recovery after high-

- intensity exercise part I: Neuromuscular fatigue. *International Journal of Sports Medicine*, 25(6), 450–456.
- Lazzer, S., Salvadego, D., Taboga, P., Rejc, E., Giovanelli, N., & Di Prampero, P. E. (2015). Effects of the Etna uphill ultramarathon on energy cost and mechanics of running. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 10(2), 238–247.
- Lechauve, J. B., Perrault, H., Aguilaniu, B., Isner-Horobeti, M. E., Martin, V., Coudeyre, E., & Richard, R. (2014). Breathing patterns during eccentric exercise. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 202, 53–58.
- Lee, H., Gunraj, C., & Chen, R. (2007). The effects of inhibitory and facilitatory intracortical circuits on interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 580(Pt.3), 1021–1032.
- Lepers, R., Maffiuletti, N. A., Rochette, L., Brugniaux, J., & Millet, G. Y. (2002). Neuromuscular fatigue during a long-duration cycling exercise. *Journal of Applied Physiology*, 92(4), 1487–1493.
- Lepers, R., Pousson, M. L., Maffiuletti, N. A., Martin, A., & Van Hoecke, J. (2000). The effects of a prolonged running exercise on strength characteristics. *International Journal of Sports Medicine*, 21(4), 275–280.
- Lepley, L. K., & Butterfield, T. A. (2017). Shifting the Current Clinical Perspective: Isolated Eccentric Exercise as an Effective Intervention to Promote the Recovery of Muscle After Injury. *Journal of Sport Rehabilitation*, 26(2), 122–130.
- Linari, M., Lucii, L., Reconditi, M., Casoni, M. E., Amenitsch, H., Bernstorff, S., ... Lombardi, V. (2000). A combined mechanical and X-ray diffraction study of stretch potentiation in single frog muscle fibres. *Journal of Physiology*, 526(3), 589–596.
- Linnamo, V. (2002). *Motor Unit Activation and Force Production during Eccentric , Concentric and Isometric*. University of Jyväskylä.
- Linnamo, V., Strojnik, V., & Komi, P. V. (2002). EMG power spectrum and features of the superimposed M-wave during voluntary eccentric and concentric actions at different activation levels. *European Journal of Applied Physiology*, 86, 534–540.

- Liu-Ambrose, T., & Eng, J. J. (2014). Exercise Training and Recreational Activities to Promote Executive Functions in Chronic Stroke: A Proof-of-concept Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *24*(1), 130–137.
- Löscher, W. N., & Nordlund, M. M. (2002). Central fatigue and motor cortical excitability during repeated shortening and lengthening actions. *Muscle & Nerve*, *25*(6), 864–872.
- Lüscher, C., & Malenka, R. C. (2012). NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP / LTD). *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *4*, 1–16.
- Lynch, G. S., Dunwiddie, T., & Gribkoff, V. (1977). Heterosynaptic depression: A postsynaptic correlate of long-term potentiation. *Nature*, *266*(5604), 737–739.
- Malm, C., Sjödin, B., Sjöberg, B., Lenkei, R., Renström, P., Lundberg, I. E., & Ekblom, B. (2004). Leukocytes, cytokines, growth factors and hormones in human skeletal muscle and blood after uphill or downhill running. *The Journal of Physiology*, *556*(3), 983–1000.
- Mang, C. S., Brown, K. E., Neva, J. L., Snow, N. J., Campbell, K. L., & Boyd, L. A. (2016). Promoting motor cortical plasticity with acute aerobic exercise: a role for cerebellar circuits. *Neural Plasticity*, *2016*, 1–12.
- Mang, C. S., Campbell, K. L., Ross, C. J. D., & Boyd, L. A. (2013). Promoting Neuroplasticity for Motor Rehabilitation After Stroke: Considering the Effects of Aerobic Exercise and Genetic Variation on Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Physical Therapy*, *93*(12), 1707–1716.
- Mang, C. S., Lagerquist, O., & Collins, D. F. (2010). Changes in corticospinal excitability evoked by common peroneal nerve stimulation depend on stimulation frequency. *Experimental Brain Research*, *203*(1), 11–20.
- Mang, C. S., Snow, N. J., Campbell, K. L., Ross, C. J. D., & Boyd, L. A. (2014). A single bout of high-intensity aerobic exercise facilitates response to paired associative stimulation and promotes sequence-specific implicit motor learning. *Journal of Applied Physiology*, *117*, 1325–1336.

- Marque, P., Gasq, D., Castel-Lacanal, E., De Boissezon, X., & Loubinoux, I. (2014). Post-stroke hemiplegia rehabilitation: evolution of the concepts. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 57(8), 520–529.
- Martin, P. G., Gandevia, S. C., & Taylor, J. L. (2006). Output of Human Motoneuron Pools to Corticospinal Inputs During Voluntary Contractions. *Journal of Neurophysiology*, 95(6), 3512–3518.
- Martin, V., Kerhervé, H., Messonnier, L. A., Banfi, J.-C., Geysant, A., Bonnefoy, R., ... Millet, G. Y. (2010). Central and peripheral contributions to neuromuscular fatigue induced by a 24-h treadmill run. *Journal of Applied Physiology*, 108(5), 1224–1233.
- Martin, V., Millet, G. Y., Lattier, G., & Perrod, L. (2005). Why does knee extensor muscles torque decrease after eccentric-type exercise? *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 45(2), 143–151.
- Martin, V., Millet, G. Y., Martin, A., Deley, G., & Lattier, G. (2004). Assessment of low-frequency fatigue with two methods of electrical stimulation. *J Appl Physiol*, 97, 1923–1929.
- Mazerie, J., Bourdillon, N., Derosiere, G., Alexandre, F., & Perrey, S. (2012). Larger brain oxygenation changes during downhill than uphill walking. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 26(s1).
- McDonnell, M. N., Buckley, J. D., Opie, G. M., Ridding, M. C., & Semmler, J. G. (2013). A single bout of aerobic exercise promotes motor cortical neuroplasticity. *Journal of Applied Physiology*, 114(9), 1174–1182.
- McDonnell, M. N., Orekhov, Y., & Ziemann, U. (2006). The role of GABAB receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Experimental Brain Research*, 173(1), 86–93.
- McNeil, C. J., Martin, P. G., Gandevia, S. C., & Taylor, J. L. (2009). The response to paired motor cortical stimuli is abolished at a spinal level during human muscle fatigue. *Journal of Physiology*, 587(23), 5601–5612.
- Menard, M. R., Penn, A. M., Lee, J. W., Dusik, L. A., & Hall, L. D. (1991). Relative

- metabolic efficiency of concentric and eccentric exercise determined by ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Arch Phys Med Rehabil*, 72, 976–983.
- Merton, P. A. (1954). Voluntary strength and fatigue. *Journal of Physiology*, 123, 553–564.
- Merton, P. A., & Morton, H. B. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*.
- Michaut, A., Pousson, M., Babault, N., & Van Hoecke, J. (2002). Is eccentric exercise-induced torque decrease contraction type dependent? *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34(6), 1003–1008.
- Millet, G. Y., Bachasson, D., Temesi, J., Wuyam, B., Féasson, L., Vergès, S., & Lévy, P. (2012). Potential interests and limits of magnetic and electrical stimulation techniques to assess neuromuscular fatigue. *Neuromuscular Disorders*, 22, 181–186.
- Millet, G. Y., Lepers, R., Maffiuletti, N. A., Babault, N., Martin, V., & Lattier, G. (2002). Alterations of neuromuscular function after an ultramarathon. *Journal of Applied Physiology*, 92, 486–492.
- Millet, G. Y., Martin, V., Lattier, G., & Ballay, Y. (2003). Mechanisms contributing to knee extensor strength loss after prolonged running exercise. *Journal of Applied Physiology*, 94(1), 193–198.
- Millet, G. Y., Morin, J. B., Degache, F., Edouard, P., Feasson, L., Verney, J., & Oullion, R. (2009). Running from Paris to Beijing: Biomechanical and physiological consequences. *European Journal of Applied Physiology*, 107(6), 731–738.
- Minetti, A. E., Ardigò, L. P., & Saibene, F. (1994). Mechanical Determinants of the Minimum Energy Cost of Gradient Running in Humans. *J. Exp. Biol*, 195, 211–225.
- Minetti, A. E., Moia, C., Roi, G. S., Susta, D., & Ferretti, G. (2002). Energy cost of walking and running at extreme uphill and downhill slopes. *Journal of Applied Physiology*, 93(3), 1039–1046.
- Mizrahi, J., Verbitsky, O., & Isakov, E. (2001). Fatigue-induced changes in decline running. *Clinical Biomechanics*, 16(3), 207–212.

- Mohajerani, M. H., McVea, D. A., Fingas, M., & Murphy, T. H. (2010). Mirrored Bilateral Slow-Wave Cortical Activity within Local Circuits Revealed by Fast Bihemispheric Voltage-Sensitive Dye Imaging in Anesthetized and Awake Mice. *Journal of Neuroscience*, *30*(10), 3745–3751.
- Monfils, M.-H., Plautz, E. J., & Kleim, J. A. (2005). In Search of the Motor Engram: Motor Map Plasticity as a Mechanism for Encoding Motor Experience. *The Neuroscientist*, *11*(5), 471–483.
- Morris, M. G., Dawes, H., Howells, K., Scott, O. M., Cramp, M., & Izadi, H. (2012). Alterations in peripheral muscle contractile characteristics following high and low intensity bouts of exercise. *European Journal of Applied Physiology*, *112*, 337–343.
- Müller-Dahlhaus, F., Ziemann, U., & Classen, J. (2010). Plasticity resembling spike-timing dependent synaptic plasticity: The evidence in human cortex. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, *2*(July), 1–11.
- Müller, J. F. M., Orekhov, Y., Liu, Y., & Ziemann, U. (2007). Homeostatic plasticity in human motor cortex demonstrated by two consecutive sessions of paired associative stimulation. *European Journal of Neuroscience*, *25*, 3461–3468.
- Mustroph, M. L., Chen, S., Desai, S. C., Cay, E. B., DeYoung, E. K., & Rhodes, J. S. (2012). Aerobic exercise is the critical variable in an enriched environment that increases hippocampal neurogenesis and water maze learning in male C57BL/6J mice. *Neuroscience*, *219*, 62–71.
- Navalta, J. W., Sedlock, D. A., & Park, K. (2004). Physiological responses to downhill walking in older and younger individuals. *Journal of Exercise Physiology*, *7*(6), 45–51.
- Neyroud, D., Maffiuletti, N. A., Kayser, B., & Place, N. (2012). Mechanisms of fatigue and task failure induced by sustained submaximal contractions. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *44*(7), 1243–1251.
- Neyroud, D., Vallotton, A., Millet, G. Y., Kayser, B., & Place, N. (2014). The effect of muscle fatigue on stimulus intensity requirements for central and peripheral fatigue quantification. *European Journal of Applied Physiology*, *114*(1), 205–215.

- Ni, Z., Gunraj, C., Kailey, P., Cash, R. F. H., & Chen, R. (2014). Heterosynaptic modulation of motor cortical plasticity in human. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *34*(21), 7314–7321.
- Nicol, C., Avela, J., & Komi, P. V. (2006). The stretch-shortening cycle: A model to study naturally occurring neuromuscular fatigue. *Sports Medicine*, *36*(11), 977–999.
- Nishijima, T., Torres-Aleman, I., & Soya, H. (2016). Exercise and cerebrovascular plasticity. In *New Horizons in Neurovascular Coupling: A Bridge Between Brain Circulation and Neural Plasticity* (1st ed., Vol. 225, pp. 243–268). Elsevier B.V.
- Nitsche, M. a, Müller-Dahlhaus, F., Paulus, W., & Ziemann, U. (2012). The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs. *The Journal of Physiology*, *590*, 4641–4662.
- O'Connor, P. J., & Cook, D. B. (1999). Exercise and pain: the neurobiology, measurement, and laboratory study of pain in relation to exercise in humans. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, *27*, 119–166.
- O'leary, T. J., Morris, M. G., Collett, J., & Howells, K. (2015). Reliability of single and paired-pulse transcranial magnetic stimulation in the vastus lateralis muscle. *Muscle & Nerve*, *34*(January), 1–11.
- O'Leary, T. J., Morris, M. G., Collett, J., & Howells, K. (2015). Central and peripheral fatigue following non-exhaustive and exhaustive exercise of disparate metabolic demands. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *26*(11), 1287–1300.
- Ogoh, S., & Ainslie, P. N. (2009). Regulatory mechanisms of cerebral blood flow during exercise: New concepts. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, *37*(3), 123–129.
- Okamoto, T., Masuhara, M., & Ikuta, K. (2006). Effects of eccentric and concentric resistance training on arterial stiffness. *Journal of Human Hypertension*, *20*(5), 348–354.
- Olsson, C.-J., Hedlund, M., Sojka, P., Lundström, R., & Lindström, B. (2012). Increased prefrontal activity and reduced motor cortex activity during imagined eccentric compared to concentric muscle actions. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*(September), 255.

- Opie, G. M., & Semmler, J. G. (2014). Modulation of short- and long-interval intracortical inhibition with increasing motor evoked potential amplitude in a human hand muscle. *Clinical Neurophysiology*, *125*(7), 1440–1450.
- Opie, G. M., & Semmler, J. G. (2016). Intracortical inhibition assessed with paired-pulse transcranial magnetic stimulation is modulated during shortening and lengthening contractions in young and old adults. *Brain Stimulation*, *9*(2), 258–267.
- Orth, M., & Rothwell, J. C. (2004). The cortical silent period: Intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clinical Neurophysiology*, *115*(5), 1076–1082.
- Ortu, E., Deriu, F., Suppa, A., Tolu, E., & Rothwell, J. C. (2008). Effects of volitional contraction on intracortical inhibition and facilitation in the human motor cortex. *Journal of Physiology*, *586*(21), 5147–5159.
- Pageaux, B. (2016). Perception of effort in Exercise Science: Definition, measurement and perspectives. *European Journal of Sport Science*, *16*(8), 885–894.
- Pageaux, B., Theurel, J., & Lepers, R. (2017). Cycling vs Uphill walking: Impact on locomotor muscle fatigue and running exercise. *International Journal of Sport Physiology and Performance*, *32*, 1–22.
- Pareja-Galeano, H., Briocche, T., Montal, A., Jovaní, C., & Viña, J. (2013). Impact of exercise training on neuroplasticity-related growth factors in adolescents. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, *13*(3), 368–371.
- Pascual-Leone, A., Dang, N., Cohen, L. G., Brasil-Neto, J. P., Cammarota, A., & Hallett, M. (1995). Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *Journal of Neurophysiology*, *74*(3), 1037–1045.
- Pasquet, B., Carpentier, A., & Duchateau, J. (2006). Specific modulation of motor unit discharge for a similar change in fascicle length during shortening and lengthening contractions in humans. *Journal of Physiology*, *577*(2), 753–765.
- Perrey, S. (2018). Brain activation associated with eccentric movement: A narrative review of

- the literature. *European Journal of Sport Science*, 18(1), 75–82.
- Perrey, S., Betik, A., Candau, R., Rouillon, J. D., & Hughson, R. L. (2001). Comparison of oxygen uptake kinetics during concentric and eccentric cycle exercise. *Journal of Applied Physiology*, 91, 2135–2142.
- Petersen, K., Hansen, C. B., Aagaard, P., & Madsen, K. (2007). Muscle mechanical characteristics in fatigue and recovery from a marathon race in highly trained runners. *European Journal of Applied Physiology*, 101(3), 385–396.
- Petzinger, G. M., Fisher, B. E., McEwen, S., Beeler, J. a, Walsh, J. P., & Jakowec, M. W. (2013). Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 12(7), 716–726.
- Pievani, M., Pini, L., Ferrari, C., Pizzini, F. B., Boscolo Galazzo, I., Cobelli, C., ... Frisoni, G. B. (2017). Coordinate-Based Meta-Analysis of the Default Mode and Salience Network for Target Identification in Non-Invasive Brain Stimulation of Alzheimer's Disease and Behavioral Variant Frontotemporal Dementia Networks. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(3), 825–843.
- Piitulainen, H., Komi, P., Linnamo, V., & Avela, J. (2008). Sarcolemmal excitability as investigated with M-waves after eccentric exercise in humans. *J Electromyogr Kinesiol*, 18(4), 672–681.
- Pinniger, G. J., Nordlund, M. M., Steele, J. R., & Cresswell, a. G. (2001). H-reflex modulation during passive lengthening and shortening of the human triceps surae. *Journal of Physiology*, 534(3), 913–923.
- Pitman, B. M., & Semmler, J. G. (2012). Reduced short-interval intracortical inhibition after eccentric muscle damage in human elbow flexor muscles. *Journal of Applied Physiology*, 113(6), 929–936.
- Place, N., Bruton, J. D., & Westerblad, H. (2009). Mechanisms of fatigue induced by isometric contractions in exercising humans and in mouse isolated single muscle fibres. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 36(3), 334–339.
- Place, N., Lepers, R., Deley, G., & Millet, G. Y. (2004). Time course of neuromuscular

- alterations during a prolonged running exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36(8), 1347–1356.
- Place, N., Martin, A., Ballay, Y., & Lepers, R. (2007). Neuromuscular fatigue differs with biofeedback type when performing a submaximal contraction. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 17(3), 253–263.
- Pokora, I., Kempa, K., Chrapusta, S. J., & Langfort, J. (2014). Effects of downhill and uphill exercises of equivalent submaximal intensities on selected blood cytokine levels and blood creatine kinase activity. *Biology of Sport / Institute of Sport*, 31(3), 173–178.
- Power, G. A., Dalton, B. H., Rice, C. L., & Vandervoort, A. A. (2010). Delayed recovery of velocity-dependent power loss following eccentric actions of the ankle dorsiflexors. *Journal of Applied Physiology*, 109(3), 669–676.
- Price, C. J., Warburton, E. A., Moore, C. J., Frackowiak, R. S. J., & Friston, K. J. (2001). Dynamic diaschisis: Anatomically remote and context-sensitive human brain lesions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(4), 419–429.
- Proske, U., & Morgan, D. L. (2001). Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *Journal of Physiology*, 537(2), 333–345.
- Purves, D., Augustine, J., Fitzpatrick, D., Hall, W., & LaMantia, A. (2013). *Neurosciences 4e édition* (De Boeck). Bruxelles.
- Racinais, S., Girard, O., Micallef, J. P., & Perrey, S. (2007). Failed excitability of spinal motoneurons induced by prolonged running exercise. *Journal of Neurophysiology*, 97, 596–603.
- Ratamess, N. A., Kraemer, W. J., Volek, J. S., Maresh, C. M., Vanheest, J. L., Sharman, M. J., ... Deschenes, M. R. (2005). Androgen receptor content following heavy resistance exercise in men. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 93(1), 35–42.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., ... Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, 15(11), 1676–1689.

- Reis, J., Swayne, O. B., Vandermeeren, Y., Camus, M., Dimyan, M. A., Harris-Love, M., ... Cohen, L. G. (2008). Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *Journal of Physiology*, 586(2), 325–351.
- Richards, M., Hardy, R., & Wadsworth, M. E. J. (2003). Does active leisure protect cognition? Evidence from a national birth cohort. *Social Science and Medicine*, 56, 785–792.
- Ridding, M. C., & Rothwell, J. C. (1999). Afferent input and cortical organisation: A study with magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, 126(4), 536–544.
- Rochette, L., Hunter, S. K., Place, N., & Lepers, R. (2003). Activation varies among the knee extensor muscles during a submaximal fatiguing contraction in the seated and supine postures. *Journal of Applied Physiology*, 95(4), 1515–1522.
- Rodriguez-Falces, J., & Place, N. (2018). Determinants, analysis and interpretation of the muscle compound action potential (M wave) in humans: implications for the study of muscle fatigue. *European Journal of Applied Physiology*, 118(3), 501–521.
- Rojas Vega, S., Strüder, H. K., Vera Wahrmann, B., Schmidt, A., Bloch, W., & Hollmann, W. (2006). Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *Brain Research*, 1121(1), 59–65.
- Rosenkranz, K., Seibel, J., Kacar, A., & Rothwell, J. (2014). Sensorimotor deprivation induces interdependent changes in excitability and plasticity of the human hand motor cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(21), 7375–7382.
- Ross, E. Z., Goodall, S., Stevens, A., & Harris, I. (2010). Time course of neuromuscular changes during running in well-trained subjects. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 42(6), 1184–1190.
- Rothkegel, H., Sommer, M., & Paulus, W. (2010). Breaks during 5 Hz rTMS are essential for facilitatory after effects. *Clinical Neurophysiology*, 121(3), 426–430.
- Rounis, E., Lee, L., Siebner, H. R., Rowe, J. B., Friston, K. J., Rothwell, J. C., & Frackowiak,

- R. S. J. (2005). Frequency specific changes in regional cerebral blood flow and motor system connectivity following rTMS to the primary motor cortex. *NeuroImage*, *26*(1), 164–176.
- Rovio, S., Spulber, G., Nieminen, L. J., Niskanen, E., Winblad, B., Tuomilehto, J., ... Kivipelto, M. (2010). The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. *Neurobiology of Aging*, *31*(11), 1927–1936.
- Rozand, V., Cattagni, T., Theurel, J., Martin, A., & Lepers, R. (2014). Neuromuscular fatigue following isometric contractions with similar torque time integral. *International Journal of Sports Medicine*, *36*(1), 35–40.
- Rupp, T., & Perrey, S. (2008). Prefrontal cortex oxygenation and neuromuscular responses to exhaustive exercise. *European Journal of Applied Physiology*, *102*(2), 153–163.
- Saboul, D., Balducci, P., Millet, G., Pialoux, V., & Hautier, C. (2016). A pilot study on quantification of training load: The use of HRV in training practice. *European Journal of Sport Science*, *16*(2), 172–181.
- Säisänen, L., Pirinen, E., Teitti, S., Könönen, M., Julkunen, P., Määttä, S., & Karhu, J. (2008). Factors influencing cortical silent period: Optimized stimulus location, intensity and muscle contraction. *Journal of Neuroscience Methods*, *169*(1), 231–238.
- Sale, D. G. (2002). Postactivation potentiation: role in human performance. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, *30*(3), 138–143.
- Sale, M. V., Lavender, A. P., Opie, G. M., Nordstrom, M. A., & Semmler, J. G. (2016). Increased intracortical inhibition in elderly adults with anterior-posterior current flow: A TMS study. *Clinical Neurophysiology*, *127*(1), 635–640.
- Sale, M. V, Ridding, M. C., & Nordstrom, M. a. (2008). Cortisol inhibits neuroplasticity induction in human motor cortex. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *28*(33), 8285–8293.
- Sargeant, A. J., & Dolan, P. (1987). Human muscle function following prolonged eccentric exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, *56*(6), 704–711.

- Sasaki, R., Kotan, S., Nakagawa, M., Miyaguchi, S., Kojima, S., Saito, K., ... Onishi, H. (2017). Presence and absence of muscle contraction elicited by peripheral nerve electrical stimulation differentially modulate primary motor cortex excitability. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*(March), 1–9.
- Saugy, J., Place, N., Millet, G. Y., Degache, F., Schena, F., & Millet, G. P. (2013). Alterations of neuromuscular function after the world's most challenging mountain ultra-Marathon. *PLoS ONE*, *8*(6), 1–11.
- Scarmeas, N., Luchsinger, J. A., Brichtman, A. M., Cosentino, S., Ph, D., Schupf, N., ... Gu, Y. (2012). Physical Activity and Alzheimer's disease course. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*(5), 471–481.
- Schabrun, S. M., Ridding, M. C., Galea, M. P., Hodges, P. W., & Chipchase, L. S. (2012). Primary sensory and motor cortex excitability are co-modulated in response to peripheral electrical nerve stimulation. *PLoS ONE*, *7*(12), 1–7.
- Schonewille, M., Gao, Z., Boele, H. J., Vinueza Veloz, M. F., Amerika, W. E., Šimek, A. A. M., ... De Zeeuw, C. I. (2011). Reevaluating the Role of LTD in Cerebellar Motor Learning. *Neuron*, *70*(1), 43–50.
- Seger, J. Y., & Thorstensson, a. (2000). Electrically evoked eccentric and concentric torque-velocity relationships in human knee extensor muscles. *Acta Physiologica Scandinavica*, *169*(1), 63–69.
- Seiler, S. (2012). Exercise Physiology: The Methods and Mechanisms Underlying Performance. *Cycling Articles: Physiology*, *4*(1), 40–66.
- Sekiguchi, H., Kimura, T., Yamanaka, K., & Nakazawa, K. (2001). Lower excitability of the corticospinal tract to transcranial magnetic stimulation during lengthening contractions in human elbow flexors. *Neuroscience Letters*, *312*(2), 83–86.
- Sekiguchi, H., Kohno, Y., Hirano, T., Akai, M., Nakajima, Y., & Nakazawa, K. (2007). Modulation of corticospinal excitability during lengthening and shortening contractions in the first dorsal interosseus muscle of humans. *Experimental Brain Research*, *178*(3), 374–384.

- Sekiguchi, H., Nakazawa, K., & Suzuki, S. (2003). Differences in recruitment properties of the corticospinal pathway between lengthening and shortening contractions in human soleus muscle. *Brain Research*, *977*(2), 169–179.
- Semmler, J. G., Ebert, S. A., & Amarasena, J. (2013). Eccentric muscle damage increases intermuscular coherence during a fatiguing isometric contraction. *Acta Physiologica*, *208*(4), 362–375.
- Semmler, J. G., Kornatz, K. W., Dinunno, D. V., Zhou, S., & Enoka, R. M. (2002). Motor unit synchronisation is enhanced during slow lengthening contractions of a hand muscle. *Journal of Physiology*, *545*(2), 681–695.
- Shephard, R. J., Rhind, S., & Shek, Pang, N. (1994). Exercise and Training - Influences on Cytotoxicity, Interleukin-1, Interleukin-2 and Receptor Structures. *International Journal of Sports Medicine*, *15*(3), 154–166.
- Sidhu, S. K., Bentley, D. J., & Carroll, T. J. (2009). Locomotor exercise induces long-lasting impairments in the capacity of the human motor cortex to voluntarily activate knee extensor muscles. *Journal of Applied Physiology*, *106*(2), 556–565.
- Sidhu, S. K., Cresswell, A. G., & Carroll, T. J. (2012). Motor cortex excitability does not increase during sustained cycling exercise to volitional exhaustion. *Journal of Applied Physiology*, *113*(3), 401–409.
- Sidhu, S. K., Cresswell, A. G., & Carroll, T. J. (2013). Short-interval intracortical inhibition in knee extensors during locomotor cycling. *Acta Physiologica*, *207*(1), 194–201.
- Sidhu, S. K., Lauber, B., Cresswell, A. G., & Carroll, T. J. (2013). Sustained cycling exercise increases intracortical inhibition. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *45*(4), 654–662.
- Singh, A. M., Duncan, R. E., Neva, J. L., & Staines, W. R. (2014). Aerobic exercise modulates intracortical inhibition and facilitation in a nonexercised upper limb muscle. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, *6*(1), 23–33.
- Singh, A. M., Neva, J. L., & Staines, W. R. (2014). Acute exercise enhances the response to paired associative stimulation-induced plasticity in the primary motor cortex.

- Experimental Brain Research*, 232(11), 3675–3685.
- Smith, A. E., Goldsworthy, M. R., Garside, T., Wood, F. M., & Ridding, M. C. (2014). The influence of a single bout of aerobic exercise on short-interval intracortical excitability. *Experimental Brain Research*, 232(6), 1875–1882.
- Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Macchi, C. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies. *Journal of Internal Medicine*, 269(1), 107–117.
- Souron, R., Nosaka, K., & Jubeau, M. (2018). Changes in central and peripheral neuromuscular fatigue indices after concentric versus eccentric contractions of the knee extensors. *European Journal of Applied Physiology*, 118(4), 805–816.
- Stefan, K., Kunesch, E., Benecke, R., Cohen, L. G., & Classen, J. (2002). Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *The Journal of Physiology*, 543(2), 699–708.
- Stefan, K., Kunesch, E., Cohen, L. G., Benecke, R., & Classen, J. (2000). Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain: A Journal of Neurology*, 123, 572–584.
- Strafella, A. P., Paus, T., Fraraccio, M., & Dagher, A. (2003). Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 126(12), 2609–2615.
- Strojnik, V., & Komi, P. V. (1998). Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *Journal of Applied Physiology*, 84(1), 344–350.
- Südhof, T. C., & Malenka, R. C. (2008). Understanding Synapses: Past, Present, and Future. *Neuron*, 60(3), 469–476.
- Suppa, A., Huang, Y. Z., Funke, K., Ridding, M. C., Cheeran, B., Di Lazzaro, V., ... Rothwell, J. C. (2016). Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimulation*, 9(3), 323–335.
- Taylor, J. L., Allen, G. M., Butler, J. E., & Gandevia, S. C. (1997). Effect of contraction strength on responses in biceps brachii and adductor pollicis to transcranial magnetic

- stimulation. *Experimental Brain Research*, 117(3), 472–478.
- Taylor, J. L., Allen, G. M., Butler, J. E., & Gandevia, S. C. (2000). Supraspinal fatigue during intermittent maximal voluntary contractions of the human elbow flexors. *Journal of Applied Physiology*, 89(1), 305–313.
- Taylor, J. L., & Gandevia, S. C. (2001). Transcranial magnetic stimulation and human muscle fatigue. *Muscle & Nerve*, 24, 18–29.
- Taylor, J. L., & Gandevia, S. C. (2008). A comparison of central aspects of fatigue in submaximal and maximal voluntary contractions. *Journal of Applied Physiology*, 104(2), 542–550.
- Taylor, J. L., Todd, G., & Gandevia, S. C. (2006). Evidence for a supraspinal contribution to human muscle fatigue. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33, 400–405.
- Temesi, J., Gruet, M., Rupp, T., Verges, S., & Millet, G. Y. (2014). Resting and active motor thresholds versus stimulus – response curves to determine transcranial magnetic stimulation intensity in quadriceps femoris. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 11(40), 1–13.
- Temesi, J., Ly, S. N., & Millet, G. Y. (2017). Reliability of single- and paired-pulse transcranial magnetic stimulation for the assessment of knee extensor muscle function. *Journal of the Neurological Sciences*, 375, 442–449.
- Temesi, J., Rupp, T., Martin, V., Arnal, P. J., Verges, S., & Millet, G. Y. (2014). Central fatigue assessed by transcranial magnetic stimulation in ultratrail running. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 46(6), 1166–1175.
- Thomas, K., Elmeua, M., Howatson, G., & Goodall, S. (2016). Intensity-dependent contribution of neuromuscular fatigue after constant-load cycling. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 48(9), 1751–1760.
- Trinity, J. D., Amann, M., McDaniel, J., Fjeldstad, A. S., Barrett-O’Keefe, Z., Runnels, S., ... Richardson, R. S. (2010). Limb movement-induced hyperemia has a central hemodynamic component: evidence from a neural blockade study. *AJP: Heart and*

- Circulatory Physiology*, 299(5), 1693–1700.
- Vallence, A. M., & Ridding, M. C. (2014). Non-invasive induction of plasticity in the human cortex: Uses and limitations. *Cortex*, 58, 261–271.
- Valls-Solé, J., Pascual-Leone, A., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1992). Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 85(6), 355–364.
- Van den Oever, M. C., Spijker, S., Smit, A. B., & De Vries, T. J. (2010). Prefrontal cortex plasticity mechanisms in drug seeking and relapse. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(2), 276–284.
- van Duinen, H., Renken, R., Maurits, N., & Zijdwind, I. (2007). Effects of motor fatigue on human brain activity, an fMRI study. *NeuroImage*, 35(4), 1438–1449.
- van Praag, H., Fleshner, M., Schwartz, M. W., & Mattson, M. P. (2014). Exercise, Energy Intake, Glucose Homeostasis, and the Brain. *Journal of Neuroscience*, 34(46), 15139–15149.
- Vandenboom, R., Grange, R. W., & Houston, M. E. (1995). Myosin phosphorylation enhances rate of force development in fast-twitch skeletal muscle. *The American Journal of Physiology*, 268, 596–603.
- Verges, S., Maffiuletti, N. A., Kerherve, H., Decorte, N., Wuyam, B., & Millet, G. Y. (2009). Comparison of electrical and magnetic stimulations to assess quadriceps muscle function. *Journal of Applied Physiology*, 106(2), 701–710.
- Vernillo, G., Giandolini, M., Edwards, W. B., Morin, J.-B., Samozino, P., Horvais, N., & Millet, G. Y. (2017). Biomechanics and physiology of uphill and downhill running. *Sports Medicine*, 47(4), 615–629.
- Voss, M. W., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Basak, C., Chaddock, L., Kim, J. S., ... Kramer, A. F. (2010). Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2(August), 1–17.
- Voss, M. W., Vivar, C., Kramer, A. F., & van Praag, H. (2013). Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(10), 525–

544.

- Vucic, S., Cheah, B. C., & Kiernan, M. C. (2011). Dissecting the mechanisms underlying short-interval intracortical inhibition using exercise. *Cerebral Cortex*, *21*(7), 1639–1644.
- Wackerhage, H. (2014). *Molecular exercise physiology: An introduction* (Taylor & F). Abingdon: Routledge.
- Wang, L., Conner, J. M., Rickert, J., & Tuszynski, M. H. (2011). Structural plasticity within highly specific neuronal populations identifies a unique parcellation of motor learning in the adult brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(6), 2545–2550.
- Warraich, Z., & Kleim, J. a. (2010). Neural plasticity: the biological substrate for neurorehabilitation. *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*, *2*(12 Suppl 2), 208–219.
- Westerblad, H., Allen, D. G., Bruton, J. D., Andrade, F. H., & Nnergren, È. (1998). Mechanisms underlying the reduction of isometric force in skeletal muscle fatigue. *Acta of Physiology of Scandinavia*, *162*, 253–260.
- Westing, S. H., Seger, J. Y., Karlson, E., & Ekblom, B. (1988). Eccentric and concentric torque-velocity characteristics of the quadriceps femoris in man. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, *58*(1–2), 100–104.
- Wieloch, T., & Nikolich, K. (2006). Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Current Opinion in Neurobiology*, *16*(3), 258–264.
- Wiley, C. A., Bissel, S. J., Lesniak, A., Dixon, C. E., Franks, J., Beer Stolz, D., ... Murdoch, G. (2016). Ultrastructure of Diaschisis Lesions after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, *33*(20), 1866–1882.
- Williams, P. (2014). Dose-response relationship between exercise and respiratory disease mortality. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *46*(4), 711–717.
- Williams, P. S., Hoffman, R. L., & Clark, B. C. (2014). Cortical and Spinal Mechanisms of Task Failure of Sustained Submaximal Fatiguing Contractions. *PLoS ONE*, *9*(3), 1–22.
- World Health Organization. (2010). Global recommendations on physical activity for health.

World Health Organization Library, 60.

- Yacyshyn, A. F., Woo, E. J., Price, M. C., & McNeil, C. J. (2016). Motoneuron responsiveness to corticospinal tract stimulation during the silent period induced by transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, 234(12), 3457–3463.
- Yamaguchi, T., Fujiwara, T., Liu, W., & Liu, M. (2012). Effects of pedaling exercise on the intracortical inhibition of cortical leg area. *Experimental Brain Research*, 218(3), 401–406.
- Zemke, A. C., Heagerty, P. J., Lee, C., & Cramer, S. C. (2003). Motor cortex organization after stroke is related to side of stroke and level of recovery. *Stroke*, 34(5), e23-8.
- Ziemann, U., Ilić, T. V, Pauli, C., Meintzschel, F., & Ruge, D. (2004). Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *The Journal of Neuroscience*, 24(7), 1666–1672.
- Ziemann, U., Netz, J., Szélényi, A., & Hömberg, V. (1993). Spinal and supraspinal mechanisms contribute to the silent period in the contracting soleus muscle after transcranial magnetic stimulation of human motor cortex. *Neuroscience Letters*, 156, 167–171.
- Ziemann, U., Rothwell, J. C., & Ridding, M. C. (1996). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 496(3), 873–881.
- Zoghi, M., Pearce, S. L., & Nordstrom, M. A. (2003). Differential modulation of intracortical inhibition in human motor cortex during selective activation of an intrinsic hand muscle. *The Journal of Physiology*, 550(3), 933–946.

Annexes

Annexe 1 : Table 1 Effet du mode de contraction musculaire sur l'excitabilité corticospinale d'un muscle non impliqué par l'exercice

<u>Auteurs</u> Muscles	<u>Protocole</u>	<u>MEP</u>	<u>CSP</u>	<u>SICI / ICF</u>
<u>Mang et al., 2014</u> Abducteur du pouce (APB)	Pédalage 3 × 3 min à 90% de la puissance maximale Récupération 2 minutes (pédalage à 50 W)			
	Stimulation associative appariée (PAS₂₅) Durée = 30 min 450 paires de stimuli (0.25 Hz) Intervalle inter-stimulation = 25 ms Intensité de stimulation périphérique nerveuse = 300% du seuil perceptif Intensité de stimulation magnétique transcrânienne = MEP 1 mV	↗ Amplitude des MEP du muscle APB dans la condition exercice + PAS Ø Amplitude des MEP du muscle APB dans la condition PAS seule	Non mesuré	Non mesuré
<u>Mang et al. 2016</u> Abducteur du pouce (APB)	Pédalage 3 × 3 min à 90% de la puissance maximale Récupération 2 minutes (pédalage à 50 W)			
	Stimulation associative appariée (PAS) Durée = 30 min 450 paires de stimuli (0.25 Hz) Intervalle inter-stimulation = 21 ms (PAS ₂₁) ou 25 ms (PAS ₂₅) Intensité de stimulation périphérique nerveuse = 300% du seuil perceptif Intensité de stimulation magnétique transcrânienne = MEP 1 mV	↗ Amplitude des MEP du muscle APB après la condition exercice + PAS ₂₅ Ø Amplitude des MEP du muscle APB après la condition exercice + PAS ₂₁ Ø Amplitude des MEP du muscle APB après les conditions PAS ₂₁ et PAS ₂₅ seules	Non mesuré	Non mesuré
<u>McDonnell et al., 2013</u>	Pédalage Condition intensité faible : 30 min, intensité de	Ø Amplitude des MEP du muscle FDI après l'exercice intensité	Non mesuré	Non mesuré

<i>Fléchisseur / abducteur des doigts (FDI)</i>	<p>pédalage = 50% de la condition modérée</p> <p>Condition modérée : 15 min, intensité de pédalage = 75% de la FCmax théorique</p> <p>Continuous theta burst stimulation (cTBS) Durée = 40 secondes Intensité de stimulation = 80% du seuil moteur actif Fréquence = 50 Hz</p> <p>Conditions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exercice faible / modéré seul • Exercice faible / modéré + cTBS • Repos seul • Repos + cTBS 	<p>modérée ou repos seuls</p> <p>↗ Amplitude des MEP du muscle FDI dans la condition exercice faible intensité seul</p> <p>↗ Amplitude des MEP du muscle FDI 15 min après exercice modéré + cTBS</p> <p>↘ Amplitude des MEP du muscle FDI après exercice faible + cTBS</p> <p>↘ Amplitude des MEP du muscle FDI après repos + cTBS</p>	<i>Non mesuré</i>	<p>↘ De l'inhibition SICI dans le muscle ECR après l'exercice</p> <p>∅ De l'inhibition LICI dans le muscle ECR après l'exercice</p> <p>↗ De la facilitation ICF dans le muscle ECR après l'exercice</p>
<p><u>Singh, Duncan et al., 2014</u></p> <p><i>Extenseur de la main (ECR)</i></p>	<p>Pédalage 20 min à 65-70% de la FCmax théorique</p>	<p>∅ Amplitude des MEP du muscle ECR après l'exercice</p>	<i>Non mesuré</i>	<p>↘ De l'inhibition SICI dans le muscle ECR après l'exercice</p> <p>∅ De l'inhibition LICI dans le muscle ECR après l'exercice</p> <p>↗ De la facilitation ICF dans le muscle ECR après l'exercice</p>
<p><u>Singh, Neva & Staines, 2014</u></p> <p><i>Abducteur du pouce (APB)</i> <i>Fléchisseur / abducteur des doigts (FDI)</i></p>	<p>Pédalage 20 min à 65-70% de la FCmax théorique</p> <p>Stimulation associative appariée (PAS₂₅) Durée = 30 min 180 paires de stimuli (0.1 Hz) Intervalle inter-stimulation = 25 ms Intensité de stimulation périphérique nerveuse = 300% du seuil perceptif Intensité de stimulation magnétique transcrânienne = MEP 1 mV</p> <p>Conditions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Repos + PAS₂₅ • Exercice + PAS₂₅ 	<p>↗ Aire sous la courbe de recrutement du muscle APB après exercice + PAS</p> <p>∅ Aire sous la courbe de recrutement du muscle APB après repos + PAS</p> <p>∅ Aire sous la courbe de recrutement du muscle FDI après les deux conditions</p>	<i>Non mesuré</i>	<p>↘ De l'inhibition SICI du muscle APB après exercice + PAS comparativement à repos + PAS</p> <p>∅ De l'inhibition LICI du muscle APB après les deux conditions</p> <p>∅ De la facilitation ICF du muscle APB après les deux conditions</p>

<u>Smith et al., 2014</u>	Pédalage			
<i>Fléchisseur / abducteur des doigts (FDI)</i>	Intensité faible : 40% de la FCmax théorique Intensité modérée-haute : 80% de la FCmax théorique	Ø De l'amplitude des MEP du muscle FDI après les deux conditions d'exercice	<i>Non mesuré</i>	↘ De l'inhibition SICI du muscle FDI après les deux conditions d'exercice

↗ = Augmentation ; ↘ = Diminution ; Ø = Pas de changement ; APB = Abductor Pollicis Brevis ; cTBS = continuous Theta Burst Stimulation ; ECR = Extensor Carpi Radialis ; FDI = First Dorsal Interosseous ; MEP = Motor-Evoked Potential ; PAS = Paired Associative Stimulation

Annexe 2 : Table 2 : Fatigue neuromusculaire lors d'exercices mono-articulaires

Auteurs / muscles	Protocole	CMV / NAV post-exercice	Onde-M max post-exercice	Secousses évoquées post-exercice
	Contractions isométriques fatigantes réalisées à un même travail musculaire total			
<u>Doix et al., 2014</u> <i>Fléchisseurs plantaires (GL, GM & SOL)</i>	<p>PROG : intensité de stimulation ajustée pour obtenir 20% de la CMV tout au long du protocole</p> <p>CST : intensité de stimulation fixée en début de protocole pour évoquer 20% de la CMV sur les 6 premières secondes</p> <p>VOL : contraction volontaire maintenue à 20% de la CMV</p>	<p>↘ Similaire de la CMV dans les trois conditions (PROG : -13% ; CST : -12% ; VOL : -11%)</p> <p>Ø NAV périphérique pour les trois conditions</p>	<p>Ø Amplitude de l'onde M après les trois protocoles pour le SOL et le GL</p> <p>↘ Amplitude de l'onde M après les 3 protocoles pour le GM</p>	<p>↘ Amplitude de la secousse simple potentialisée dans les trois conditions</p>
	Contractions volontaires			
<u>Dundon et al., 2008</u> <i>Fléchisseurs du coude</i>	<p>CONC : bloc de 10 contractions à 30% de la CMV isométrique sur une amplitude de 135°, répété jusqu'à atteindre une réduction de 30% de la CMV.</p> <p>EXC : bloc de 10 contractions de 3 s à 40% de la CMV, effectué jusqu'à atteindre une réduction de la CMV de 30%.</p>	<p>Travail total nécessaire pour obtenir une réduction de la CMV similaire (~35%) :</p> <p>CONC : 99 ± 12 contractions, charge de 8 Kg</p> <p>EXC : 63 ± 12 contractions, charge de 12.6 Kg</p>	<p><i>Non mesuré</i></p>	<p>↘ Force évoquée pour différentes fréquences de stimulation (20 à 100 Hz)</p> <p>↘ Ratio 20/100 après les deux protocoles sans différence entre les conditions</p>
	Contractions volontaires isocinétiques			
<u>Iguchi et al., 2010</u> <i>Extenseurs du genou (BB)</i>	<p>Contractions isocinétiques sur une amplitude de 40°.</p> <p>CONC : répétitions effectuées à 75% de la CMV concentrique à 13°.s⁻¹. Répétées jusqu'à atteindre une perte de force excentrique de 25%.</p> <p>EXC : idem que le protocole CON, avec une intensité cible de 75% de la CMV excentrique.</p>	<p>Nombre de répétitions similaire pour obtenir une même réduction de la CMV excentrique entre les deux protocoles.</p> <p>Moment musculaire plus important développé dans la condition EXC comparativement à la condition CONC</p>	<p>Ø Amplitude du VL et VM dans les deux conditions</p>	<p>↘ Amplitude de la secousse simple pour les deux protocoles</p> <p>↘ Amplitude du doublet à 166 Hz pour les deux conditions</p> <p>Réduction plus importantes de la secousse et du doublet dans le protocole CONC comparativement à EXC.</p>

<p><u>Löscher & Nordlund, 2002</u> <i>Fléchisseurs du coude (BB & BR)</i></p>	<p>Contractions volontaires isocinétiques CONC : 143 répétitions maximales à +45°/s EXC : 143 répétitions maximales à -45°/s</p>	<p>↘ 44 % CMV concentrique pour la condition CONC □ 44 % CMV excentrique pour la condition EXC □ NAV pour le protocole EXC Ø NAV pour la condition CONC</p>	<p>Ø Aire de l'onde-M pour les deux muscles après les deux exercices</p>	<p><i>Non mesuré</i></p>
<p><u>Rozand et al., 2014</u> <i>Extenseurs du genou (VL & RF)</i></p>	<p>Contractions isométriques fatigantes réalisées à un même travail musculaire total Intensités de contraction à 25%, 50% et 75% de la CMV. Durée des contractions ajustée pour obtenir un même travail musculaire total</p>	<p>↘ CMV similaire dans les trois conditions ↘ NAV similaire dans les trois conditions Ø Ratio RMS/M pour les deux muscles</p>	<p>Ø Amplitude de l'onde M pour les muscles VL et RF</p>	<p>↘ Amplitude du doublet potentialisé similaire pour les 3 conditions</p>
<p><u>Souron et al., 2018</u> <i>Extenseurs du genou (VL & RF)</i></p>	<p>Contractions volontaires isocinétiques Contractions isocinétiques maximales effectuées sur une amplitude de 90° répétées jusqu'à atteindre une réduction de la CMV isométrique de 40%. Répétitions effectuées en concentrique (CONC) à une vitesse angulaire de +60°.s⁻¹, ou en excentrique (EXC) à une vitesse angulaire de -60°.s⁻¹.</p>	<p>Pour une même réduction de la CMV isométrique (~50%), travail musculaire total plus important dans la condition EXC que CONC. ↘ NAV dans la condition EXC Ø NAV dans la condition CONC</p>	<p>Ø Amplitude de l'onde M pour le muscle VL et RF dans les deux protocoles</p>	<p>↘ Amplitude du doublet à 100 Hz immédiatement après le protocole CONC Ø Amplitude du doublet à 100 Hz immédiatement après l'exercice dans la condition EXC ↘ Ratio 10/100 après les deux conditions</p>

↗ = Augmentation ; ↘ = Diminution ; Ø = Pas de changement ; CMV = Contraction Maximale Volontaire ; CONC = Concentrique ; EXC = Excentrique ; GL = Gastrocnemius Lateralis ;

GM = Gastrocnemius Medialis ; NAV = Niveau d'activation Volontaire ; RF = Rectus Femoris ; SOL = Soleus ; VL = Vastus Lateralis ; VM = Vastus Medialis

Annexe 3 : Table 3 : Fatigue neuromusculaire lors d'exercices locomoteurs

<u>Etude / muscles</u>	Protocole	CMV / NAV post-exercice	Onde-M post-exercice	Secousses évoquées post-exercice
<u>Boccia et al., 2018</u> <i>Extenseurs du genou (VL)</i>	Course à pied semi-marathon Course en condition écologique Durée moyenne 1 h 42 min	<ul style="list-style-type: none"> ⊃ De la CMV de 11% ⊃ Du NAV de 4 à 6% 	<i>Non mesuré</i>	<ul style="list-style-type: none"> ⊃ Amplitude du doublet à 100 Hz ⊃ Du ratio 10/100
<u>Giandolini et al., 2016</u> <i>Extenseurs du genou (VL) & Fléchisseurs plantaires (SOL)</i>	Course à pied trail Descente de 6.5 Km et 1264m D- (pente moyenne -17%) Vitesse moyenne 13.6 km.h ⁻¹	<p><u>Extenseurs du genou :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊃ De la CMV de 15 à 23% ⊃ Du NAV de 4 à 10% <p><u>Fléchisseurs plantaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊃ De la CMV de 20 à 31% ⊃ Du NAV de 5 à 11% 	<ul style="list-style-type: none"> ⊃ De l'amplitude de l'onde M du muscle VL Ø De l'amplitude de l'onde-M du muscle SOL 	<p><u>Extenseurs du genou :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊃ De l'amplitude de la secousse simple ⊃ De l'amplitude du doublet à 100 Hz ⊃ Du ratio 10/100 <p><u>Fléchisseurs plantaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊃ De l'amplitude de la secousse simple ⊃ De l'amplitude du doublet à 100 Hz Ø Du ratio 10/100
<u>Girard et al., 2013</u> <i>Extenseurs du genou (VL)</i>	Pédalage sur ergomètre 10 sprints de 6 s « all-out », récupération 30 s. 5 sprints de 6 s, récupération 30 s.	<ul style="list-style-type: none"> ⊃ De la CMV de 11% Ø Du NAV cortical ou périphérique 	Ø Amplitude de l'onde-M	<ul style="list-style-type: none"> ⊃ Amplitude secousse simple ⊃ Temps de demi-relaxation ⊃ Vitesse de montée en force Ø Temps de contraction
<u>Jubeau et al., 2014</u> <i>Extenseurs du genou (VL, VM & RF)</i>	Pédalage sur ergomètre 3 × 80 min à 45% de la puissance maximale	<ul style="list-style-type: none"> ⊃ De la CMV après chaque répétition ⊃ Du NAV cortical après la dernière répétition ⊃ Du NAV périphérique après la 2^e et la 3^e répétition ↗ RMS/M du muscle RF après la 2^e et la 3^e répétition ↗ RMS/M du muscle VL après la 3^e répétition Ø RMS/M du muscle VM 	Ø De l'amplitude de l'onde-M pour les trois muscles à la fin du protocole	<ul style="list-style-type: none"> ⊃ De l'amplitude de la secousse après chaque répétition ⊃ De l'amplitude du doublet à 100 Hz après chaque répétition
<u>Lattier et al., 2004</u> <i>Extenseurs du genou (VL & VM)</i>	Tapis roulant 10 × 1 min à 120% de la VMA Récupération 2 min Pente + 18%	<ul style="list-style-type: none"> ⊃ CMV 7% Ø Ratio RMS/ M inchangé 	Ø Amplitude du VL et VM	<p><u>Secousse simple :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊃ Amplitude ⊃ Vitesse de montée en force ⊃ Temps de relaxation ⊃ Ratio 20/80

<u>Lepers et al., 2002</u> <i>Extenseurs du genou (VL & VM)</i>	Pédalage sur ergomètre 300 min à 55% de la puissance maximale aérobie	<ul style="list-style-type: none"> ↘ CMV 18% ↘ RMS/M des muscles VM (20%) et VL (14%) 	<ul style="list-style-type: none"> Ø Amplitude de l'onde-M pour les deux muscles ↘ RMS de l'onde M pour le muscle VL 	<ul style="list-style-type: none"> ↘ Amplitude secousse simple ↘ Temps de contraction ↘ Vitesse maximale de montée en force Ø Temps de demi-relaxation
<u>Martin et al., 2004</u> <i>Extenseurs du genou (VL)</i>	Tapis roulant 30 min à 10 Km.h ⁻¹ Pente -20%	<ul style="list-style-type: none"> ↘ CMV 15% ↘ NAV 4% 	Ø Amplitude de l'onde-M	<ul style="list-style-type: none"> ↘ Amplitude train à 20 Hz et à 80 Hz ↘ Ratio 20/80
<u>Martin et al., 2005</u> <i>Extenseurs du genou (VL & VM)</i>	Tapis roulant Course sur 1 jambe 15 × 1 min à 7 Km.h ⁻¹ Pente -12% Récupération 30 secondes	<ul style="list-style-type: none"> ↘ CMV 20% ↘ NAV 8% Ø ratio RMS/M pour les deux muscles 	<ul style="list-style-type: none"> ↘ amplitude de l'onde M pour le muscle VL ↘ RMS de l'onde M pour le muscle VL Ø Amplitude ou RMS de l'onde M pour le muscle VM 	<ul style="list-style-type: none"> ↘ Amplitude du train 20 Hz ↘ Train à 80 Hz ↘ Ratio 20/80
<u>Martin et al., 2010</u> <i>Extenseurs du genou (VL) & Fléchisseurs plantaires (SOL)</i>	Tapis roulant 24 heures Allure choisie par les sujets (en moyenne 7 à 9 Km.h ⁻¹) Pente 0%	<u>Extenseurs du genou :</u> <ul style="list-style-type: none"> ↘ CMV 41% ↘ NAV 33% ↘ 46% ratio RMS/M pour le VL <u>Fléchisseurs plantaires :</u> <ul style="list-style-type: none"> ↘ CMV 30% ↘ NAV 14% 	<ul style="list-style-type: none"> Ø Amplitude de l'onde M pour le muscle VL ↘ amplitude de l'onde M pour le muscle SOL 	<u>Extenseurs du genou :</u> <ul style="list-style-type: none"> ↘ Amplitude de la secousse simple Ø ratio 20/80 <u>Fléchisseurs plantaires :</u> <ul style="list-style-type: none"> ↘ Amplitude de la secousse simple Ø ratio 20/80
<u>Millet et al., 2002</u> <i>Extenseurs du genou (VL & VM) & Fléchisseurs plantaires (SOL)</i>	Course à pied trail Course de 65 Km avec 2500 m D+ Temps moyen 8.5 heures	<u>Extenseurs du genou :</u> <ul style="list-style-type: none"> ↘ CMV ~20% ↘ NAV ~25% Ø ratio RMS/M des muscles VL et VM 	<ul style="list-style-type: none"> Ø Amplitude de l'onde M pour les muscles VL & VM ↗ amplitude de l'onde M pour le muscle SOL 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ Amplitude de la secousse simple ↘ Temps de contraction de la secousse simple ↗ Taux maximal de montée en force ↘ Temps de demi-relaxation <u>Fléchisseurs plantaires :</u> <ul style="list-style-type: none"> ↗ Amplitude de la secousse simple ↘ Temps de contraction de la secousse simple ↗ Taux maximal de montée en force ↘ Temps de demi-relaxation

<u>Millet et al., 2003</u>	Course à pied trail	↘ CMV 24% ↘ NAV 8% ↘ 12% ratio RMS/M	↘ Amplitude de l'onde M	↘ Amplitude du train à 20 Hz et à 80 Hz Ø Ratio 20/80 ↘ Ratio CMV/80
<i>Extenseurs du genou (VL)</i>	Course de 30 Km avec 800 m D+ Temps moyen 3 h 10 min			
<u>Petersen et al., 2007</u>	Course à pied marathon	<u>Extenseurs du genou :</u> ↘ CMV 23% <u>Fléchisseurs plantaires :</u> ↘ CMV 18%	<i>Non mesuré</i>	Ø Temps de contraction, taux de monte en force ou de relaxation de la secousse simple Ø Amplitude du train à 50 Hz ↗ Amplitude du train à 5 Hz Ø Ratio 20/50
<i>Extenseurs du genou & Fléchisseurs plantaires</i>	Course de 42.2 Km Temps moyen 2 h 34 min			
<u>Place et al., 2004</u>	Tapis roulant	↘ CMV 28% ↘ NAV 16% ↘ Ratio RMS/M pour le VL Ø Ratio RMS/M pour le RF	↘ Amplitude et RMS de l'onde M pour le muscle VL Ø Amplitude de l'onde M pour le muscle RF ↘ RMS de l'onde M pour le muscle RF	↗ Amplitude de la secousse évoquée simple Ø du temps de contraction ou de relaxation de la secousse évoquée simple Ø Ratio 20/80
<i>Extenseurs du genou (VL & RF)</i>	Course de 5 heures à 55% de la VMA Pente 0%			
<u>Ross et al., 2010</u>	Tapis roulant	↘ CMV 15% ↘ NAV 9%	Ø Amplitude de l'onde M	Ø Amplitude de la secousse simple
<i>Extenseurs du genou (VL)</i>	Contre la montre sur 20 Km Durée moyenne 1 h 30 min Pente 1%			
<u>Saugy et al., 2013</u>	Course à pied trail	<u>Extenseurs du genou :</u> ↘ CMV 24% ↘ NAV 22% <u>Fléchisseurs plantaires :</u> ↘ CMV 26% ↘ NAV 30%	Ø Amplitude de l'onde M des muscles VL et SOL	<u>Extenseurs du genou :</u> ↘ Amplitude de la secousse simple Ø ratio 10/100 <u>Fléchisseurs plantaires :</u> ↘ Amplitude de la secousse simple
<i>Extenseurs du genou (VL) & Fléchisseurs Plantaires (SOL)</i>	Course de 330 Km et 24000 m D+ Durée moyenne 122 heures			
<u>Temesi et al., 2014</u>	Course à pied trail	↘ CMV 34% ↘ NAV 16% (cortical), ↘ 26% (périphérique)	Ø Amplitude de l'onde M	↘ Amplitude de la secousse simple évoquée ↘ Amplitude de la secousse évoquée par le doublet à 100 Hz
<i>Extenseurs du genou (VL)</i>	Course de 110km avec 5862 m D+ Durée moyenne 20 heures			

↗ = Augmentation ; ↘ = Diminution ; Ø = Pas de changement ; CMV = Contraction Maximale Volontaire ; NAV = Niveau d'activation Volontaire ; RF = Rectus Femoris ; SOL = Soleus ; VL

= Vastus Lateralis ; VM = Vastus Medialis

Annexe 4 : Table 4 : Effet du mode de contraction musculaire sur l'excitabilité corticospinale

Etude / Muscles	Protocole	MEP / CMEP	CSP	SICI / ICF
<u>Abbruzzese et al., 1994</u> <i>Fléchisseurs du coude (BB & BR)</i>	Contractions isométriques ou isocinétiques avec masse de 1.5 kg ou 5 kg. Aire des MEP (% EMG) enregistrées à 90° de flexion ISO : 90° de flexion du coude CONC : de l'extension complète du coude à 60-70° EXC : de 60-70° de flexion à extension complète	Muscle BR : ↗ aire des MEP CONC vs. ISO ↘ aire des MEP EXC vs. ISO et CONC Muscle BB : Aire similaire CONC vs. ISO ↘ aire des MEP EXC vs. ISO et CONC	<i>Non mesuré</i>	<i>Non mesuré</i>
<u>Doguet et al., 2017</u> <i>Extenseurs du genou (VL)</i>	CMV isométriques, ou isocinétiques. Amplitude des MEP (% M-max) et CSP enregistrées à 75° et 100° de flexion du genou. ISO : 12 × 3 s CMV à 75° (6) et 100° (6) de flexion du genou CON / EXC : 12 CMV à +45°.s ⁻¹ / -45°.s ⁻¹ sur amplitude de 65°	75° de flexion : ↘ Amplitude des MEP en EXC vs. ISO et CONC Amplitude des MEP similaires entre CONC et ISO 100° de flexion : Amplitude des MEP similaires entre ECC et CONC et ISO CONC & EXC : Amplitude des MEP similaires entre 75° et 100° ISO : ↗ Amplitude des MEP 75° vs. 100°	75° de flexion : ↘ CSP EXC vs. CONC et ISO CSP = entre CONC et ISO 100° de flexion : ↗ CSP EXC vs. CONC et ISO CSP = entre CONC et ISO EXC : ↗ CSP à 100° vs. 75°	<i>Non mesuré</i>
<u>Duclay et al., 2011</u> <i>Fléchisseurs plantaires (SOL)</i>	CMV isométriques, concentriques ou excentriques. Amplitude maximale des MEP (% M-max) et CSP enregistrées à 0° d'angle de la cheville (position neutre). ISO : 4 CMV CONC / EXC : 4 CMV à +20°.s ⁻¹ / -20°.s ⁻¹	Amplitude maximale des MEP normalisées par rapport à l'onde-M ↘ Amplitude EXC vs. ISO et CONC Amplitude similaire entre ISO et CONC	↘ CSP EXC vs. ISO et CONC CSP = entre ISO et CONC	<i>Non mesuré</i>
<u>Duclay et al., 2014</u>	Contractions concentriques et excentriques sous-maximales (50% CMV) et maximales. MEP	↘ Amplitude EXC vs. CONC à 50% et 100% CMV	↘ CSP EXC vs. CONC à 50% et 100% CMV ↘ ratio CSP/ MEP EXC vs. CONC	<i>Non mesuré</i>

<i>Fléchisseurs plantaires (SOL)</i>	(% M-max) et CSP enregistrées à 0° d'angle de la cheville (position neutre). CONC / EXC : +20°.s ⁻¹ / -20°.s ⁻¹ sur 30° d'amplitude de mouvement		à 50% et 100% CMV	
<u>Gruber et al., 2009</u> <i>Fléchisseurs du coude (BB & BR)</i>	Contractions isométriques et excentriques sous-maximales (50% CMV) et maximales. MEP et CMEP enregistrées à 110° de flexion du coude. ISO : 3 contractions à 50% CMV et 3 contractions à 100% CMV à 110° d'extension CONC / EXC : 3 contractions à 50% CMV et 3 contractions à 100% CMV à 1 rad.s ⁻¹ (~57°.s ⁻¹) sur 60° d'amplitude	<u>Pour les deux muscles :</u> ↘ Aire CMEP EXC vs. ISO à 50% et 100% CMV ↘ Aire MEP EXC vs. ISO à 100% CMV Aire des MEP similaire EXC et ISO à 50% CMV ↗ Ratio MEP/ CMEP EXC vs. ISO à 50% et 100% CMV	<u>Pour les deux muscles :</u> ↗ de la CSP à 50% et 100% CMV	<i>Non mesuré</i>
<u>Howatson et al., 2011</u> <i>Fléchisseurs de la main (FCR)</i>	Contractions concentriques ou excentriques du fléchisseur de la main gauche à 20%, 40%, 60%, 80% et 100% CMV. MEP et SICI enregistrées dans la main droite au repos. CONC / EXC : mouvements effectués à +20°.s ⁻¹ / -20°.s ⁻¹ sur une amplitude de 40°	↗ Amplitude des MEP de la main droite lors de la contraction de la main gauche Amplitudes des MEP similaires à 20%, 40% et 60% de CMV entre EXC et CON. ↗ Amplitude des MEP en EXC vs. CON à 80% et 100% CMV	<i>Non mesuré</i>	↘ SICI de la main droite lors de la contraction de la main gauche ↘ SICI plus importante en EXC vs. CONC ↘ ICF de la main droite en CONC ↗ ICF de la main droite en EXC
<u>Löscher et Nordlund, 2002</u> <i>Fléchisseurs du coude (BB & BR)</i>	CMV concentriques et excentriques. Aire MEP et CSP enregistrées à 130° de flexion. CONC / EXC : 143 CMV à +45°.s ⁻¹ ou -45°.s ⁻¹ sur une amplitude de 90°.	<u>Pour les deux muscles :</u> Aire des MEP similaire entre CONC et EXC	<u>Pour les deux muscles :</u> Durée des CSP similaire entre CONC et EXC	<i>Non mesuré</i>

<p><u>Opie & Semmler 2016</u> Fléchisseur / abducteur des doigts (FDI)</p>	<p>Contractions isométriques, concentriques ou excentriques contre une résistance de 50 g. Sujets jeunes (23 ans) et âgés (70 ans). ISO : maintien d'une position à 10° d'abduction. CONC / EXC : mouvements adduction (+4°.s⁻¹) / abduction (-4°.s⁻¹) sur une amplitude de 20°.</p>	<p><u>Pour les deux populations :</u> ↗ intensité de stimulation EXC vs. CONC pour une même amplitude de MEP</p>	<p><u>Sujets jeunes :</u> Durée de la CSP CONC < EXC < ISO <u>Sujets âgés :</u> Durée de la CSP CONC < ISO & EXC</p>	<p><u>Sujets jeunes :</u> Magnitude de SICI CONC < EXC < ISO <u>Sujets âgés :</u> Magnitude de la SICI CONC & EXC < ISO</p>
<p><u>Sekiguchi et al., 2001</u> Fléchisseurs du coude (BB & BR)</p>	<p>Contractions sous-maximales (~11% CMV) excentriques ou concentriques à même EMG. MEP enregistrées à 70° de flexion du coude CONC / EXC : contractions à +24°.s⁻¹ / -24°.s⁻¹ sur une amplitude de 60°.</p>	<p><u>A même EMG :</u> ↘ Aire des MEP en EXC vs. CONC pour le BB et le BR ↘ de la pente de la courbe de recrutement EXC vs. CONC pour le BR</p>	<p><i>Non mesuré</i></p>	<p><i>Non mesuré</i></p>
<p><u>Sekiguchi et al., 2003</u> Fléchisseurs plantaires (SOL)</p>	<p>Contractions isocinétiques sous-maximales du mollet. Courbe de recrutement de MEP enregistrée de 20% à 100% de MSO à un angle de 100° de flexion. CON / EXC : contractions effectuées sur 20° d'amplitude à 8°.s⁻¹</p>	<p><u>Pour un même EMG :</u> ↘ Taille des MEP EXC vs. CON ↘ du plateau de la courbe EXC vs. CON ↘ de la pente maximale de la courbe EXC vs. CON</p>	<p><i>Non mesuré</i></p>	<p>↘ SICI 2 h après exercice au repos et à 5% de la CMV</p>
<p><u>Sekiguchi et al., 2007</u> Fléchisseur / abducteur des doigts (FDI)</p>	<p>Abductions sous-maximales (~10% CMV) de l'index. Construction d'une courbe de recrutement de MEP à un angle de 10° d'abduction. CON/ EXC : mouvements à +8°.s⁻¹ / -8°.s⁻¹ sur une amplitude de 20°.</p>	<p><u>A un même niveau d'EMG :</u> ↗ du seuil EXC vs. CON ↗ de la pente maximale EXC vs. CON Plateau similaire pour CON et EXC.</p>	<p><i>Non mesuré</i></p>	<p>↘ de la SICI après les 3 contractions</p>

↗ = Augmentation ; ↘ = Diminution ; Ø = Pas de changement ; BB = Biceps Brachii ; BR = Brachioradialis ; CMEP = Cervico-Medullary Evoked Potential ; CMV = Contraction Maximale Volontaire ; CONC = Concentrique ; CSP = Cortical Silent Period ; EXC = Excentrique ; ICF = Intra-Cortical Facilitation ; ISO = Isométrique ; MEP = Motor Evoked Potential ; SICI = Short-Interval Cortical Inhibition

Annexe 5 : Table 5 : Changements corticospinaux suite à un exercice mono articulaire : muscle impliqué dans l'exercice

<u>Auteurs / Muscles</u>	Protocole	CMV / NAV post-exercice	MEP / CMEP	CSP	SICI / ICF
<u>Brasil-Neto et al., 1993</u> <i>Fléchisseurs de la main (FCR)</i>	Flexion / extension du poignet Répétition du mouvement avec 3.4Kg jusqu'à épuisement	<i>Non mesuré</i>	∇ Amplitude des MEP du FCR après l'exercice	<i>Non mesuré</i>	<i>Non mesuré</i>
<u>Finn et al., 2018</u> <i>Extenseurs du genou (VL, VM & RF)</i>	CMV isométrique 10 min à 25% CMV	∇ ~ 50% de la CMV à la fin des 10 minutes	Pendant : ∇ Aire des MEP VM, VL & RF A la fin : ∅ Aire des MEP VM, VL & RF	<i>Non mesuré</i>	<i>Non mesuré</i>
<u>Goodall, Howatson & Thomas, 2017</u> <i>Extenseurs du genou (VL, VM & RF)</i>	CMV isométrique 3 × 30 s CMV Récupération 60 s	∇ CMV après chaque répétition (de -10% à -29%) ∇ Du NAV périphérique après la 2 ^e et la 3 ^e répétition	<u>Pour les 3 muscles :</u> ∇ Amplitude des MEP après chaque répétition pour les trois muscles	<u>Pour les 3 muscles :</u> ↗ De la durée de la CSP après chaque répétition pour les trois muscles	<i>Non mesuré</i>
<u>Goodall, Thomas et al., 2017</u> <i>Fléchisseurs du coude (BB & BR)</i>	CMV isocinétique 5 × 6 répétitions maximales à -30°/s. Récupération 90 s	∇ 35% de la CMV ∇ Du NAV périphérique (~28%) et cortical (~19%)	∅ Aire des MEP BR & BB	∅ De la durée de la CSP pour le BB & BR	<i>Non mesuré</i>
<u>Gruet et al., 2014</u> <i>Extenseurs du genou (VL, VM & RF)</i>	CMV isométrique Jusqu'à épuisement ; 20 s de contraction (15 s 50% CMV + 5 s 100% CMV)	∇ 52% de la CMV ∇ ~10% du NAV périphérique	∅ Amplitude des MEP des muscles VL, VM et RF au repos, à 50% ou à 100% de la CMV	↗ De la CSP pour les muscles VM, VL et RF à 50% et 100% CMV	<i>Non mesuré</i>
<u>Kennedy et al., 2016</u> <i>Extenseurs du genou (VL)</i>	CMV isométrique 2 min CMV maximale	∇ ~31% de la CMV	↗ Aire des MEP du muscle VL au cours de la contraction ∅ Aire du MEP à la fin des 2 min	∅ De la CSP du VL pendant la contraction ↗ De la CSP à la fin des 2 min	<i>Non mesuré</i>

<u>Kotan et al., 2015</u> <i>Abducteur du pouce (APB)</i>	CMV isométrique 10 minutes à 10% de la CMV en condition volontaire (VOL) ou évoquée (ES)	<u>VOL :</u> ∩23 % de la CMV en condition VOL ∩17 % de la CMV en condition ES	↗ Amplitude des MEP après les deux conditions VOL et ES	<i>Non mesuré</i>	<i>Non mesuré</i>
<u>Löscher & Nordlund 2002</u> <i>Fléchisseurs du coude (BB & BR)</i>	CMV isocinétique CONC : 143 répétitions maximales à +45°/s EXC : 143 répétitions maximales à -45°/s	∩44 % CMV pour la condition CONC ∩44 % CMV pour la condition EXC ∩ Du NAV pour la condition EXC	<u>Pour les deux muscles :</u> ∅ Aire des MEP entre CONC et EXC pour les deux muscles ∅ Aire des MEP après les deux protocoles pour les deux muscles	<u>Pour les deux muscles :</u> ∅ De la CSP pendant ou après les deux protocoles pour BB & BR	<i>Non mesuré</i>
<u>McNeil et al., 2009</u> <i>Fléchisseurs du coude (BB)</i>	CMV isométrique 2 min CMV maximale	∩ De la CMV de 20%	↗ Aire des MEP au cours des 2 min ∅ Aire des MEP après les 2 minutes	↗ De la CSP au cours des 2 min ∅ De la CSP après les 2 minutes	<i>Non mesuré</i>
<u>Pitman et al., 2002</u> <i>Fléchisseurs du coude (BB)</i>	CMV isocinétique Séries de 10 CMV à -45°/s jusqu'à obtenir une réduction de -40% de la CMV	∩ 34% de la CMV 2 h après l'exercice	↗ Amplitude des MEP 2 h après l'exercice lors de contractions à 5% CMV	<i>Non mesuré</i>	∩ SICI 2 h après exercice au repos et à 5% de la CMV
<u>Vucic et al., 2011</u> <i>Abducteur du pouce (APB)</i>	CMV isométriques: 3 × 120 s de CMV maximales	∅ De la CMV	∅ Amplitude des MEP après l'exercice	<i>Non mesuré</i>	∩ SICI après les 3 contractions
<u>Williams et al., 2014</u> <i>Fléchisseurs du coude (BB & BR)</i>	CMV isométriques: Condition torque (TO) : Temps limite à 15% de la CMV à un angle de 90° Condition position (PO) : Temps limite à un angle de 90° contre une résistance de 15% CMV	∩ 30% de la CMV dans la condition PO et la condition TO	<u>Pour les deux muscles :</u> ↗ Amplitude des MEP des muscles BB et BR pendant les deux conditions ↗ Amplitude des MEP des muscles BB et BR à l'arrêt de l'exercice pour les deux conditions	<u>Pour les deux muscles :</u> ↗ De la CSP pendant et à l'arrêt de l'exercice pour les deux conditions	∩ SICI du BB lors des contractions ∅ SICI pour le BR lors des contractions ∅ ICF pour les deux muscles lors des contractions

↗ = *Augmentation* ; ↘ = *Diminution* ; Ø = *Pas de changement* ; APB = *Abductor Pollicis Brevis* ; BB = *Biceps Brachii* ; BR = *Brachioradialis* ; CMV = *Contraction Maximale Volontaire* ;
CSP = *Cortical Silent Period* ; FCR = *Flexor Carpi Radialis* ; MEP = *Motor Evoked Potential* ; RF = *Rectus Femoris* ; VL = *Vastus Lateralis* ; VM = *Vastus Medialis*

Annexe 6 : Table 6 : Changements corticospinaux suite à un exercice locomoteur : muscle impliqué dans l'exercice

<u>Auteurs / Muscles</u>	Protocole	CMV / NAV post-exercice	MEP	CSP	SICI / ICF
<u>Fernandez del Olmo et al., 2013</u> <i>Extenseurs du genou (VL)</i>	Pédalage 2 tests de Wingate (30 sec)	<p>↘ 17% de la CMV</p> <p>↘ Du NAV cortical de 43%</p>	<p>↗ Amplitude des MEP à 50% et 75% CMV</p> <p>Ø Amplitude des MEP à 100% CMV</p>	Ø Durée de la CSP à 50%, 75% et 100% CMV	<i>Non mesuré</i>
<u>Girard et al. 2013</u> <i>Extenseurs du genou (VL)</i>	Pédalage 10 × 6 s all-out 5 × 6 s sprints	<p>CMV courte (5 s) : ↘ 11% des CMV courtes (5 s)</p> <p>↘ 11% des CMV longues (30 s)</p> <p>Ø Du NAV cortical ou périphérique pour les deux CMV</p>	<p>Ø Amplitude des MEP pendant la CMV courte (5 s)</p> <p>↗ Amplitude MEP lors de la CMV longue (30 s)</p>	<p>Ø durée de la CSP lors de la CMV courte (5 s)</p> <p>↘ durée de la CSP de la CMV prolongée (30 s)</p>	<i>Non mesuré</i>
<u>Goodall et al., 2012</u> <i>Extenseurs du genou (VL)</i>	Pédalage Temps limite (~77 % de l'intensité maximale) en hypoxie ou en normoxie	<p>Normoxie : ↘ 17% de la CMV en normoxie</p> <p>↘ 25% de la CMV en hypoxie</p> <p>↘ 9% du NAV en normoxie (ratio périphérique/cortical)</p> <p>↘ 18% du NAV en hypoxie (ratio périphérique/cortical)</p> <p>↘ 25% de la CMV</p>	<p>Ø Aire des MEP en normoxie</p> <p>↗ Aire des MEP en hypoxie</p>	Ø De la durée de la CSP dans les deux conditions	<i>Non mesuré</i>
<u>Jubeau et al., 2014</u> <i>Extenseurs du genou (VL, VM & RF)</i>	Pédalage 3 × 80 min à 45% de l'intensité maximale	<p>↘ Du NAV périphérique de ~15%</p> <p>↘ 5% du NAV cortical</p>	<p>↗ Amplitude des MEP des muscles VL et RF</p> <p>Ø Amplitude des MEP du muscle VM</p>	Ø De la durée de la CSP pour les trois muscles	<i>Non mesuré</i>

<u>O'leary et al., 2015</u> <i>Extenseurs du genou (VL)</i>	Pédalage : Temps limite à intensité modérée (MI : 52% VO _{2MAX}) ou sévère (SI : 92% VO _{2MAX})	<p>↘ 3% de la CMV dans la condition MI</p> <p>↘ 9% de la CMV dans la condition SI</p> <p>↘ 3% du NAV dans la condition SI</p> <p>Ø Du NAV dans la condition MI</p>	Ø Amplitude des MEP pour les deux conditions	<p>Ø De la CSP après l'exercice MI</p> <p>↘ De la CSP après l'exercice SI</p>	<p>↘ De l'ICF après la condition MI</p> <p>↗ De la SICI du muscle VL après la condition SI</p>
<u>Ross et al., 2007</u> <i>Fléchisseurs dorsaux de la cheville (TA)</i>	Course à pied Course sur une distance marathon (208 min)	<p>↘ De la CMV de 18%</p> <p>↘ Du NAV cortical de 14%</p>	↘ Amplitude des MEP	Ø De la CSP	<i>Non mesuré</i>
<u>Sidhu, Bentley & Carroll 2009</u> <i>Extenseurs du genou (RF)</i>	Pédalage 8 × 5 min, 80% de l'intensité maximale Récupération 1 min	<p>↘ de la CMV de 23 %</p> <p>↘ 11% du NAV cortical</p>	Ø Aire des MEP à 50%, 75% et 100% CMV	Ø De la CSP	<i>Non mesuré</i>
<u>Sidhu, Cresswell, Carol 2012</u> <i>Extenseurs du genou (VL & RF)</i>	Pédalage 2 × 1' à 80% de l'intensité maximale 2 × 1' à 110% de l'intensité maximale Récupération 3 min	<i>Non mesuré</i>	<u>Pour les deux muscles :</u> Ø Amplitude des MEP dans la condition 80% ↘ Amplitude des MEP en condition 110%	<i>Non mesuré</i>	<i>Non mesuré</i>
<u>Temesi et al., 2013</u> <i>Extenseurs du genou (VL, VM & RF)</i>	Pédalage : Sous-max : 40min (5 min à 50% PMA puis 35 min à 65% PMA) Temps limite : 5 min à 65% PMA puis □+5% PMA toutes les 5 min	<p>Sous-max : ↘ 11% / □ ~5% (périphérique), Ø (cortical)</p> <p>Temps limite : ↘ 16% / □ ~10% (périphérique), Ø (cortical)</p>	<u>Pour les deux conditions :</u> ↗ Amplitude MEP VL & VM à 100% CMV Ø Amplitude MEP RF	<u>Pour les deux conditions :</u> ↘ de la CSP du VM, VL et RF	<i>Non mesuré</i>
<u>Temesi et al., 2014</u> <i>Extenseurs du genou (VL)</i>	Trail Course de 110 Km et 5862 m D+ Durée moyenne 20 heures	<p>↘ 34% de la CMV</p> <p>↘ 16% du NAV cortical</p> <p>↘ 26% du NAV périphérique</p>	↗ Amplitude des MEP à 50%, 75% et 100% CMV	Ø De la CSP à 50%, 75% et 100% CMV	<i>Non mesuré</i>

Yamaguchi et al., 2012

		Pédalage			
<i>Fléchisseurs dorsaux de la cheville (TA)</i>					
<i>&</i>					
<i>Fléchisseurs plantaires de la cheville (SOL)</i>	7 min à 60 rpm en condition active (résistance 5Nm) ou passive	<i>Non mesuré</i>	Ø Amplitude des MEP des muscles TA & SOL	<i>Non mesuré</i>	↘ SICI des muscles TA & SOL après le pédalage actif

↗ = Augmentation ; ↘ = Diminution ; Ø = Pas de changement ; CMV = Contraction Maximale Volontaire ; CSP = Cortical Silent Period ; ICF = Intra-Cortical Facilitation ; MEP = Motor Evoked Potential ; NAV = Niveau d'Activation Volontaire ; RF = Rectus Femoris ; SICI = Short-Interval Cortical Inhibition ; SOL = Soleus ; TA = Tibialis Anterior ; VL = Vastus Lateralis ; VM = Vastus Medialis

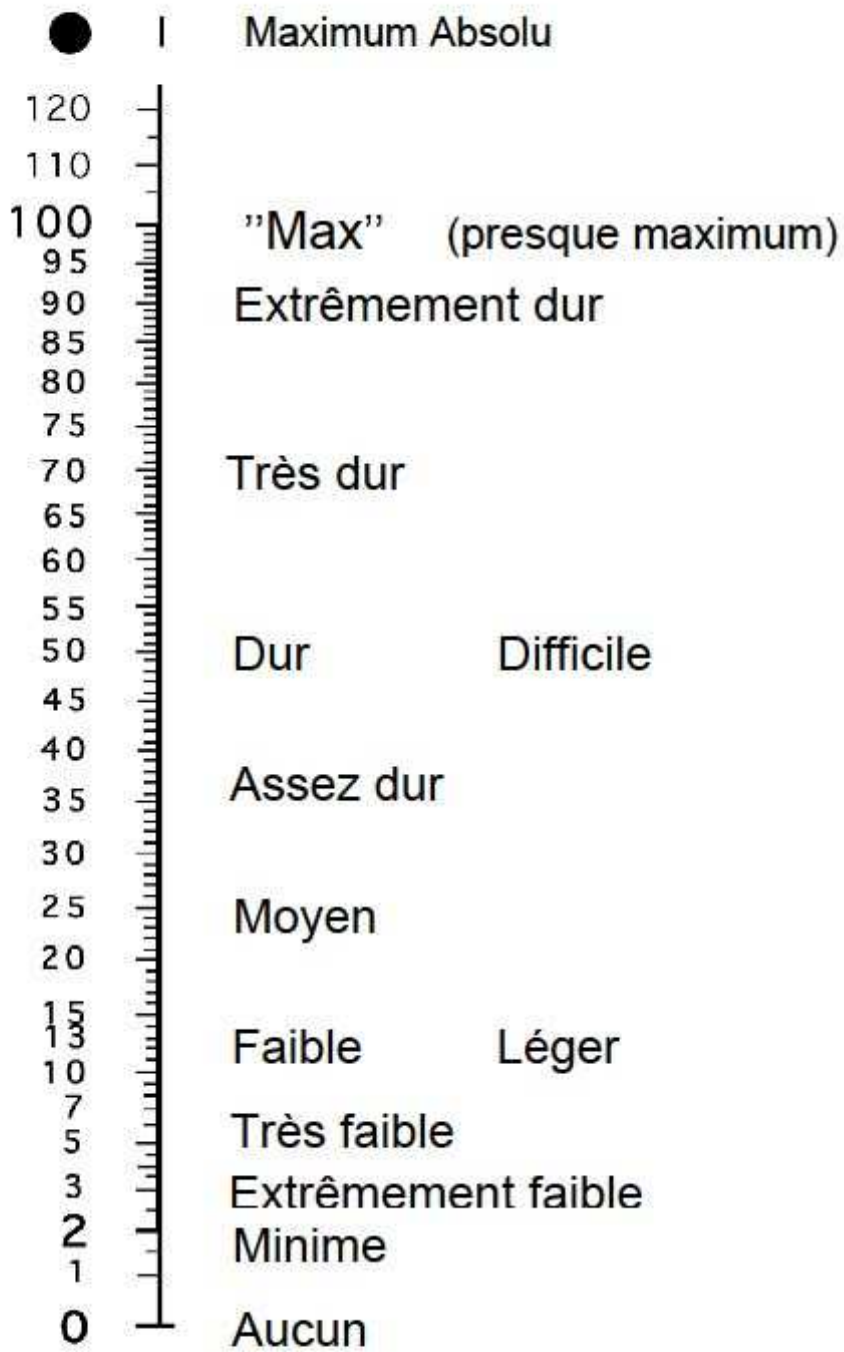
Annexe 7 : Echelle de perception de l'effort de 6 à 20 (Borg, 1982)

Echelle de Borg

6	aucune sensation d'effort
7	extrêmement léger
8	
9	très léger
10	
11	léger
12	
13	un peu dur
14	
15	dur
16	
17	très dur
18	
19	extrêmement dur
20	effort maximal

© Gunnar Borg 1985

Annexe 8 : Echelle de perception de l'effort CR-100 (E. Borg, 2007)



Borg centiMax (CR100) scale

Annexe 9 : Echelle de la perception de la douleur à 11 points (O'Connor & Cook, 1999)

- 0 Aucune douleur**
- 0.5 Leger inconfort**
- 1 Douleur très faible**
- 2 Douleur faible**
- 3 Douleur moyenne**
- 4**
- 5 Douleur forte**
- 6**
- 7 Très forte douleur**
- 8**
- 9**
- 10 Douleur extrêmement intense**
- Douleur insupportable**

Annexe 10 : Echelle affective de Hardy & Rejeski (1989)

COMMENT VOUS SENTEZ-VOUS EN CE MOMENT?

+5	Très bien
+4	
+3	Bien
+2	
+1	Légèrement bien
0	Neutre
-1	Légèrement mal
-2	
-3	Mal
-4	
-5	Très mal

Résumé

Parallèlement aux adaptations cardiovasculaires et neuromusculaires, les exercices mono-articulaires ou locomoteurs peuvent induire des changements neuroplastiques de muscles impliqués ou non dans l'exercice. Si l'effet de paramètres de l'exercice, comme l'intensité ou la durée, sur les changements neuroplastiques ont déjà été étudiés, l'effet du mode de contraction musculaire reste, quant à lui, moins connu. L'objectif de cette thèse a été d'évaluer les effets du mode de contraction musculaire sur les changements neuroplastiques consécutifs à un exercice locomoteur ou mono-articulaire. La première étude a montré que l'augmentation de l'excitabilité corticospinale d'un muscle non-impliqué dans l'exercice (muscle de la main), observée suite à un exercice de marche/ course, n'était pas modulée par le mode de contraction des muscles extenseurs du genou. En revanche, une modulation spécifique des réseaux intracorticaux par le mode de contraction impliqué lors d'un exercice a été mise en évidence par l'application d'un protocole de stimulation associative jumelée. Des observations similaires ont été faites dans une seconde étude investiguant les changements corticospinaux observés au niveau des muscles extenseurs du genou impliqués dans des exercices mono-articulaires fatigants, effectués dans un mode de contraction concentrique ou excentrique. Une troisième étude a montré que pour un exercice de marche/ course réalisé à même fréquence cardiaque en montée, à plat ou en descente, la modalité en descente induisait une fatigue musculaire des extenseurs du genou plus importante, avec des altérations contractiles plus marquée. La quatrième étude a montré que seule la modalité en descente induisait une augmentation de l'excitabilité corticospinale, et une réduction de l'inhibition corticale des muscles extenseurs du genou. Les travaux de cette thèse proposent que le mode de contraction musculaire lors d'un exercice n'est, en lui-même, pas un facteur prépondérant des changements neuroplastiques observés pour des muscles impliqués dans l'exercice. Ces changements neuroplastiques seraient au contraire dépendant de la magnitude de la fatigue neuromusculaire induite, elle-même dépendante du mode de contraction musculaire.

Mots clés : concentrique ; excentrique ; neuroplasticité ; excitabilité corticospinale ; fatigue neuromusculaire ; marche ; course à pied.

Abstract

Along with cardiovascular and neuromuscular changes, mono-articular and locomotor exercises may induced neuroplastic changes from muscles involved, or non-involved, in the exercise. If the effect of exercise intensity or duration on neuroplastic changes has been previously investigated, the effect of the mode of muscle contraction remains unclear. The aim of this thesis was to investigate the effects of the mode of muscle contraction on neuroplastic changes induced a locomotor or a single-joint exercise. The first study showed that the increase in the corticospinal excitability of a non-exercised hand muscle, observed after a walking/ running exercise, was not modulated by the knee extensors mode of muscle contraction. However, a specific modulation of the intracortical networks by the mode of muscle contraction was evidenced using a paired-associative stimulation protocol. Similar findings were made in a second study that investigated corticospinal changes in the knee extensors following a fatiguing single-joint exercise, performed in either a concentric or an eccentric mode of muscle contraction. A third study showed that for a walking/ running exercise performed at the same heart rate in either a inline, a level or a decline condition, the latter condition induced a greater magnitude of neuromuscular fatigue of the knee extensors, with greater contractile impairments. The fourth study reported that only a decline exercise induced an increase in the corticospinal excitability, and a reduction of the cortical inhibition of the knee extensors. Altogether, findings from this thesis suggest that the mode of muscle contraction during an exercise is not, *per se*, a main factor responsible for neuroplastic changes observed in exercised muscles. Rather, these changes may depend upon the magnitude of neuromuscular fatigue induced, which could depend upon the mode of muscle contraction involved during exercise.

Key words: concentric ; eccentric ; neuroplasticity ; corticospinal excitability ; neuromuscular fatigue ; walking ; running.