



HAL
open science

Adaptations neurophysiologiques en présence du phénomène de fatigue controlatérale : intérêts pour la réadaptation

Jennifer Gioda

► **To cite this version:**

Jennifer Gioda. Adaptations neurophysiologiques en présence du phénomène de fatigue controlatérale : intérêts pour la réadaptation. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Côte d'Azur, 2024. Français. NNT : 2024COAZ4037 . tel-04954635

HAL Id: tel-04954635

<https://theses.hal.science/tel-04954635v1>

Submitted on 18 Feb 2025

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.

THÈSE DE DOCTORAT

Adaptations neurophysiologiques en présence du phénomène de fatigue controlatérale Intérêts pour la réadaptation

Jennifer GIODA

Laboratoire Motricité Humaine Expertise Sport Santé (LAMHESS - UPR 6312)

**Présentée en vue de l'obtention du grade de
docteur** en Sciences du Mouvement Humain
d'Université Côte d'Azur

Encadrée par : Serge S. Colson

Soutenue le : 24 octobre 2024

Devant le jury, composé de :

Jonathan Bredin, Ingénieur de Recherche - PEP
06 - Centre de Santé Rossetti

Serge Colson, Professeur, Université Côte d'Azur

Annabelle Couillandre, Maîtresse de
conférences, Université Orléans

Julien Duclay, Professeur, Université Toulouse III
- Paul Sabatier

Sidney Grosprêtre, Maître de conférences, HDR,
Université de Franche-Comté

Romuald Lepers, Professeur, Université de
Bourgogne

Caroline Nicol, Professeure, Aix- Marseille
Université

Adaptations neurophysiologiques en présence du phénomène de fatigue controlatérale

Intérêts pour la réadaptation

Jury :

Directeur de thèse

Serge COLSON, Professeur, Université Côte d'Azur

Rapporteurs

Julien DUCLAY, Professeur, Université Toulouse III - Paul Sabatier

Sidney **GROSPRÊTRE**, Maître de conférences, HDR - Université de Franche-Comté

Examineurs

Annabelle COUILLANDRE, Maîtresse de conférences - Université Orléans

Romuald LEPERS, Professeur - Université de Bourgogne

Caroline NICOL, Professeure - Aix Marseille Université

Invité

Jonathan BREDIN, Ingénieur de Recherche - PEP 06 - Centre de Santé Rossetti

Adaptations neurophysiologiques en présence du phénomène de fatigue controlatérale : Intérêts pour la réadaptation

Résumé – Suite à un exercice physique, le muscle sollicité montre généralement des signes de fatigue objectivables. Cependant, des études indiquent qu'un exercice unilatéral peut non seulement affecter la performance du muscle ciblé, mais aussi celle du muscle homologue controlatéral resté au repos. Ce phénomène qualifié de « fatigue controlatérale » dans la littérature fait état de résultats divergents quant à son existence, ses facteurs d'influence et ses mécanismes sous-jacents. Cette variabilité des résultats peut s'expliquer en partie par des protocoles expérimentaux hétérogènes et par l'absence d'études examinant simultanément l'étiologie de la fatigue controlatérale en termes de performance motrice et de fatigue motrice perçue.

Ce travail doctoral visait à étudier les effets aigus d'un exercice musculaire unilatéral sur la fatigue du groupe musculaire homologue controlatéral non exercé et à améliorer la compréhension de la fatigue controlatérale. Les objectifs spécifiques étaient : i) d'examiner l'influence de facteurs tels que le sexe des participants, le mode de contraction et la sévérité de la fatigue induite sur la fatigue controlatérale, et ii) d'analyser les mécanismes sous-jacents en relation avec ces facteurs. Chaque étude expérimentale a évalué la performance motrice et la fatigue perçue avant et après des exercices fatigants unilatéraux des muscles croisant l'articulation du genou.

Les résultats de ce travail confirment l'existence de la fatigue controlatérale et révèlent une possible interaction entre divers mécanismes explicatifs. Alors que les hypothèses récentes privilégiaient principalement des mécanismes centraux, certaines études réalisées (études I et II) mettent en évidence l'implication de mécanismes périphériques. En outre, toutes les études réalisées (études I, II, III, IV) montrent, de façon originale, la contribution de facteurs psychophysiologiques, tels que la fatigue perçue et la douleur perçue, bien que les modalités d'action précises de ces facteurs restent à déterminer. Par ailleurs, aucun des facteurs d'influence évalués (i.e., mode de contraction (étude II), sexe des participants (étude III), et sévérité de la fatigue induite (étude IV) n'a eu d'impact significatif sur la fatigue controlatérale ni sur ses mécanismes sous-jacents.

Afin d'enrichir la littérature et d'approfondir les observations de ce travail, il serait pertinent d'évaluer d'autres facteurs d'influence possibles, tels que le statut d'entraînement, ainsi que le groupe musculaire évalué. De plus, l'utilisation de techniques d'investigation permettant de distinguer les adaptations centrales supra-spinales des adaptations spinales permettrait de comprendre plus précisément les mécanismes centraux impliqués dans la fatigue controlatérale. Enfin, en vue d'applications cliniques, il serait intéressant d'évaluer les conséquences fonctionnelles de la fatigue controlatérale et de vérifier si ce phénomène est un état préalable nécessaire au phénomène de cross-education.

Mots-clés : Fatigue controlatérale, Fatigue de performance motrice, Fatigue motrice perçue, Douleur musculaire perçue, Réadaptation

Neurophysiological Adaptations in the presence of contralateral fatigue phenomenon: Implications for rehabilitation

Abstract - Following physical exercise, the muscle involved usually shows signs of objective fatigue. However, studies indicate that unilateral exercise may not only affect the performance of the targeted muscle, but also the contralateral homologous muscle performance, remained at rest. This phenomenon known as crossover fatigue in the literature presents divergent results as to its existence, its influencing factors and its underlying mechanisms. This variability of outcomes is explained by heterogeneous experimental protocols and the absence of studies simultaneously examining the etiology of crossover fatigue in terms of motor performance and perceived fatigue.

The aim of this doctoral work was to investigate the acute effects of unilateral exercise on fatigue in the unexercised contralateral homologous limb, and to improve its understanding. The specific aims were: i) to examine the influence of factors such as sex, muscle contraction type and induced fatigue severity on crossover fatigue, and ii) to analyze the underlying mechanisms in relation to these factors. Each experimental study assessed motor performance fatigue and perceived motor fatigue before and after unilateral fatiguing exercises of the muscles crossing the knee joint.

The results of this work confirmed the existence of crossover fatigue and revealed an interaction between various explanatory mechanisms. Whereas recent hypotheses have focused mainly on central mechanisms, some of our studies (studies I and II) highlighted the importance of peripheral mechanisms. In addition, all the studies carried out (studies I, II, III, IV) showed, for the first time, the involvement of psychophysiological factors, such as perceived motor fatigue and perceived pain, although the precise modes of action of these factors remain to be determined. Furthermore, none of the influencing factors evaluated (i.e., muscle contraction type (study II), sex (study III), and severity of fatigue induced (study IV)) had a significant impact on crossover fatigue or its underlying mechanisms.

In order to enrich the literature and deepen the observations of this work, it would be interesting to evaluate other possible influencing factors, such as the training status or health of the participants, as well as the muscle group evaluated. In addition, the use of techniques allowing distinguishing supra-spinal from spinal adaptations would provide a better understanding of neural adaptations associated with crossover fatigue. Finally, from a clinical applications perspective, it would be interesting to assess the functional consequences of crossover fatigue, to test whether this phenomenon is a prerequisite to cross-education.

Keywords: crossover fatigue, Motor performance fatigue, Perceived motor fatigue, Perceived muscle soreness, Rehabilitation

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes et institutions qui ont rendu cette thèse possible.

Tout d'abord, je remercie chaleureusement mon directeur de thèse, Serge Colson. Serge, merci pour ton encadrement, tes précieux conseils et ton soutien tout au long de ce travail, y compris dans les moments difficiles.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à Jonathan Bredin. La collaboration avec les PEP06 dans le cadre du dispositif CIFRE restera une expérience formatrice, tant sur le plan professionnel que personnel. Malgré les défis rencontrés, je suis particulièrement reconnaissante pour les ressources financières mises à ma disposition, qui ont permis la réalisation de ce projet revisité.

Mes remerciements vont également aux rapporteurs, Julien Duclay et Sidney Grosprêtre, ainsi qu'aux examinateurs, Annabelle Couillandre, Romuald Lepers et Caroline Nicol, qui me font l'honneur d'évaluer mes travaux. Votre expertise et vos retours me sont très précieux.

Je souhaite également remercier mes collègues et les membres du LAMHESS, qu'ils soient professeurs d'université, maîtres de conférences, doctorants ou post-docs. Vos conseils, vos retours et nos discussions constructives ont largement contribué à l'amélioration de cette recherche. Un merci tout particulier à Stephen, Bastien et Meggy, toujours prêts à partager leur passion pour la science et à aider sans hésitation. Merci également à Flavio et Baptiste pour votre partage de connaissances, votre patience inébranlable et votre disponibilité. Vous m'avez accueillie au sein de votre équipe, et pour cela, je vous suis profondément reconnaissante. Merci également à Fanny, Quentin, François et Clément pour votre aide précieuse lors des différentes expérimentations, et surtout pour tous les moments agréables que nous avons partagés. Un merci spécial à Diane, Aurélia, Raphaëlle et Valentine : sans vous, les filles, cette aventure aurait été bien plus difficile.

Je tiens également à remercier mes étudiants, qui non seulement ont « subi » mes cours, mais ont aussi accepté de participer à mes expérimentations avec le sourire, malgré les quelques larmes occasionnées par la stimulation (je sais, ce n'est pas toujours une partie de plaisir...). Votre participation a été essentielle à la réussite de ce projet.

Je n'oublie pas mes amis, ma belle-famille et ma famille, qui m'ont soutenue tout au long de ce parcours, particulièrement dans les moments de doute et de fatigue. Merci d'avoir été là, et de continuer à l'être. Une thèse offre mille occasions de se perdre, mais grâce à votre soutien, j'ai pu aller jusqu'au bout. Merci à Julia, Cécile, Damien, Sandrine, Elias, Hélène, Audrey, Thomas,

Maé et Fred, pour ne citer qu'eux... Si c'est dans l'adversité que se révèlent les vrais amis, notre amitié a été mise à rude épreuve depuis des années, et j'ai la chance que vous soyez toujours à mes côtés. Votre présence et vos encouragements ont été essentiels pour moi.

Merci à mes parents pour leur soutien indéfectible dans tous les nouveaux défis que je me lance (et il y en a souvent !). Merci pour ce que j'ai appris à vos côtés et pour le fait que vous transmettiez ces valeurs à mes enfants. Papa, merci de m'avoir appris qu'avec persévérance, on peut tout accomplir, et qu'il n'y a pas d'âge pour apprendre. Il est vrai que le fruit ne tombe jamais loin de l'arbre... Maman, merci aussi, car sans résilience et volonté, cette thèse n'aurait jamais pu être menée à terme.

Merci à mon frère, qui, chaque jour, est toujours là pour me rappeler les priorités essentielles de la vie.

Enfin, et surtout, un merci du fond du cœur à mon compagnon et aux deux amours de ma vie, Eliott et Timothée. Merci pour votre présence, votre écoute, votre compréhension et vos sacrifices. I'm back, fini la tranquillité de ces derniers mois, les gars !

MERCI POUR TOUT

Liste des publications et communications

Articles liés au travail de thèse

Gioda, J., Da Silva, F., Monjo, F., Corcelle, B., Bredin, J., Piponnier, E., & Colson, S. S. (2024). Immediate crossover fatigue after unilateral submaximal eccentric contractions of the knee flexors involves peripheral alterations and increased global perceived fatigue. *PloS One*, 19(2), e0293417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293417>

Gioda, J., Piponnier, E., Monjo, F., Bredin, J., Corcelle, B., Da Silva, F., & Colson, S.S. Muscle contraction type does not influence the etiology of the immediate crossover fatigue evidenced after submaximal unilateral exercises of knee flexor muscles. *En révision (Heliyon)*; 2^{nde} révision renvoyée le 06/08/2024

Gioda, J., Da Silva, F., Serrano, Q.A., Herpson, F., & Colson, S.S. Sex does not influence immediate crossover fatigue and recovery after unilateral eccentric exercise of the knee extensor muscles *A soumettre*

Gioda, J., Da Silva, F., Serrano, Q.A., Herpson, F., & Colson, S.S. Does fatigue levels influence immediate crossover fatigue and early recovery after unilateral eccentric exercise? *A soumettre*

Articles non liés au travail de thèse

Corcelle, B., Da Silva, F., Monjo, F., **Gioda, J.**, Giacomo, J.-P., Blain, G. M., Colson, S.S., & Piponnier, E. (2024). Immediate but not prolonged effects of submaximal eccentric vs concentric fatiguing protocols on the etiology of hamstrings' motor performance fatigue. *European Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1007/s00421-024-05466-7>

Colson, S.S., **Gioda, J.**, & Da Silva, F. (2023). Whole body vibration training improves maximal strength of the knee extensors, time-to-exhaustion and attenuates neuromuscular fatigue. *Sports*, 11(5), 94. <https://doi.org/10.3390/sports11050094>

Da Silva F., Monjo, F., **Gioda, J.**, Blain, G. M., Piponnier, E., Corcelle, B., & Colson, S.S. (2023). Knee position sense and knee flexor neuromuscular function are similarly altered after two submaximal eccentric bouts. *European Journal of Applied Physiology*, 123(2), 311-323. <https://doi.org/10.1007/s00421-022-05063-6>

Da Silva F., Piponnier, E., Corcelle, B., Blain, G. M., **Gioda, J.**, Colson, S.S., & Monjo, F. (2023). Submaximal fatiguing eccentric contractions of knee flexors alter leg extrapersonal representation. *Heliyon*, 9(8), e18884. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18884>

Hayotte, M., **Gioda, J.**, & d'Arripe-Longueville, F. (2022). Effects and acceptability of technology-based physical activity interventions in bariatric surgery: a scoping review. *Obesity Surgery*, <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06049-1>

Dufour, A., Wetzler, S., Touvier, M., Lioret, S., **Gioda, J.**, Lafay, L., Dubuisson, C., Calamassi-Tran, G., Kalonji, E., Margaritis, I., & Volatier, J.L. (2010). Comparison of different maximum safe levels in fortified foods and supplements using a probabilistic risk assessment approach. *British Journal of Nutrition*, 104(12), 1848-1857. <https://doi.org/10.1017/S0007114510002862>

Communications orales

Gioda, J., Da Silva, F., Corcelle, B., Monjo, F., Piponnier, E., Bredin, J., & Colson, S.S. (2023). Effet d'exercices unilatéraux des muscles ischio-jambiers sur la fatigue des muscles homologues controlatéraux : Influence du mode de contraction. Communication présentée au Congrès de l'Association des Chercheurs en Activité Physique et Sportive (ACAPS), Reims, France.

Gioda, J., Da Silva, F., Corcelle, B., Monjo, F., Piponnier, E., Bredin, J., & Colson, S.S. (2023). Etiology of crossover fatigue: comparison of isometric, concentric and eccentric unilateral knee flexors exercises. Communication orale lors du congrès de l'European College of Sport Science (ECSS), Paris, France.

Gioda, J., & Colson, S.S. (2019). Les fondements d'un programme de réhabilitation chez l'enfant. Communication orale lors du congrès « Journée de formation enfant sportif », Nice, France.

Gioda, J., & Rosello, O. (2019). Protocole après injection de toxine botulique et travail sur les programmes de force chez les enfants paralysés cérébraux. Communication orale lors du congrès « Journée de formation enfant sportif », Nice, France.

Gioda, J., Tessaro, J., Bredin, J., & Colson, S.S. (2016). Effects of a 4-week functional progressive strength-endurance training on walking capacity and functional strength in children with cerebral palsy: a preliminary study. Communication présentée aux 18èmes Rencontres Inter-Régionales de Médecine Physique et de Réadaptation, Nice, France.

Posters

Gioda, J., Da Silva, F., Corcelle, B., Monjo, F., Piponnier, E., Bredin, J., & Colson, S.S. (2022, June). Acute cross-over fatigue following unilateral eccentric exercise. Communication présentée à la Conférence Annuelle de l'École Doctorale des Sciences du Mouvement Humain Nice, France. (2^{ème} prix des présentations « poster »)

Index des figures

- Figure 1** : Modélisation de la fatigue induite par des tâches motrices et/ou cognitives.(Adaptée d’Enoka & Duchateau, 2016 et de Behrens et al., 2023).....17
- Figure 2** : Processus physiologiques susceptibles de contribuer à la fatigue de la performance motrice. Adaptée d’Enoka (2002).18
- Figure 3** : Exemple d’une onde M recueillie sur le muscle vastus lateralis du quadriceps en réponse à une stimulation électrique simple du nerf fémoral. Figure traduite et adaptée de Contessa et al. (2016).20
- Figure 4** : Exemple d’une secousse musculaire des muscles extenseurs du genou en réponse à une stimulation électrique simple du nerf fémoral. Pt= Pic de force ; TC=Temps de contraction ; HRT= Demi-temps de relaxation. Figure traduite et adaptée de Contessa et al. (2016).20
- Figure 5** : Technique de la secousse surimposée (Merton, 1954). Pendant une contraction musculaire volontaire maximale (CMV), une stimulation supramaximale du nerf moteur (indiquée par la flèche noire) est appliquée pour déclencher une dépolarisation de toutes les unités motrices du muscle. (Figure traduite et adaptée de Contessa et al. (2016). Cette technique permet la détermination du niveau d’activation volontaire selon la formule de Merton (1954) (A); Déterminations du niveau d’activation volontaire en appliquant la correction de Strojnik (Strojnik & Komi, 1998) (B).....30
- Figure 6** : Déterminations du ratio d’activation centrale, indicateurs de fatigue centrale. Figure traduite et adaptée de Contessa et al. (2016).....31
- Figure 7** : Moyennes des pourcentages de diminution de force observés sur le membre exercé (EL) et le membre non exercé (NEL) dans les études démontrant l’existence d’une fatigue controlatérale..... 171
- Figure 8** : Adaptée modélisant l’approche intégrative de la fatigue controlatérale. Adaptée du modèle de fatigue proposé par Berhens et al., 2023..... 179
- Figure 9** : Synthèse des résultats des études réalisées dans cette Thèse et confrontation de ces résultats aux apports de la littérature scientifique antérieure..... 182

Index des tableaux

Tableau 1: Synthèse des caractéristiques anthropométriques des participants des quatre études expérimentales menées au cours de ce projet doctoral.....**52**

Tableau 2 : Synthèse des éléments clés des différentes études expérimentales menées au cours de ce projet doctoral.....**53**

Table des matières

Préambule	1
1ère Partie : CADRE THEORIQUE.....	5
CHAPITRE 1 : La fatigue controlatérale	6
1.1.1. Définitions et facteurs d'influence.....	6
1.1.2. Facteurs d'influence de la fatigue controlatérale.....	10
CHAPITRE 2 : Origines de la fatigue et déterminants hypothétiques de la fatigue controlatérale ...	16
1.2.1 Fatigue de la performance motrice	17
1.2.2. Fatigue motrice perçue.....	38
Problématique et programme de recherche	46
2ème Partie : CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES	51
CHAPITRE 1 : Méthodologie générale	52
2.1.1. Les participants.....	52
2.1.2. Présentation générale	52
CHAPITRE 2 : Contributions personnelles.....	54
2.2.1. Etude I.....	54
2.2.2. Etude II.....	78
2.2.3. Etude III	109
2.2.4. Etude IV	135
DISCUSSION GENERALE	161
Discussion des résultats - limites - perspectives	163
Perspectives cliniques	185
CONCLUSION GENERALE.....	189
REFERENCES	193

Préambule

La réadaptation physique occupe une place importante au sein des préoccupations médicales contemporaines. L'amélioration des protocoles thérapeutiques visant à assurer le rétablissement complet et rapide des individus après des traumatismes ou diverses conditions médicales revêt notamment un intérêt particulier. Ainsi, la restauration de la fonction motrice le plus tôt possible se révèle essentielle afin de procurer divers bénéfices tant pour le patient que pour la société. En effet, certaines interventions précoces visent à réduire les coûts de santé en limitant les besoins prolongés en soins médicaux, à favoriser le retour rapide au travail et à améliorer la qualité de vie des individus en prévenant les complications physiques et psychologiques liées à l'immobilisation. Dans le contexte sportif, cette stratégie s'avère tout aussi cruciale pour minimiser les effets néfastes sur la performance, favoriser une récupération rapide et sécuritaire, et maximiser les chances d'un retour réussi sur le terrain. À cet égard, certains protocoles basés sur le concept de «*cross-education*», intègrent des exercices précoces unilatéraux d'un groupe musculaire sain en exploitant l'effet de transfert potentiel entre ce groupe musculaire entraîné à son homologue controlatéral non entraîné (voir pour revue Voskuil et al., 2023; Minshull et al., 2021).

Selon ce concept de «*cross-education*», l'entraînement unilatéral d'un groupe musculaire induit des adaptations positives, telles qu'une augmentation de la force musculaire ou de la coordination, du groupe musculaire homologue, controlatéral, non entraîné (voir pour revue Carroll et al., 2006; voir pour méta-analyse Manca et al., 2017). En d'autres termes, les bénéfices de l'entraînement unilatéral peuvent se transférer d'un côté du corps à l'autre. Dès 1894, les travaux pionniers de Scripture et ses collaborateurs rapportaient, par exemple, que l'entraînement intensif d'une durée de 2 semaines d'une main pour serrer un manomètre à mercure améliorerait de manière significative non seulement la force de serrage de la main entraînée (+70%) mais également celle de la main opposée non entraînée (+40%) (Scripture, 1894). Plusieurs études ont examiné et continuent d'explorer les fondements physiologiques de ce phénomène de «*cross-education*» ainsi que ses facteurs d'influence. Parmi les données de la littérature, une récente méta-analyse rapporte une corrélation positive entre les gains de force du groupe musculaire non entraîné et ceux du groupe musculaire entraîné (Manca et al., 2017) sans observer de lien entre le nombre de répétitions réalisées (i.e., volume du protocole) et les

gains de force du groupe musculaire non entraîné. Dès lors, les facteurs permettant d'expliquer le phénomène de « *cross-education* » restent à déterminer.

De façon analogue au phénomène de « *cross-education* », il a été démontré qu'un exercice unilatéral induisant une fatigue (e.g., une diminution de la force musculaire) sur un groupe musculaire exercé pouvait également engendrer une fatigue sur le groupe musculaire homologue non exercé bien qu'il soit resté au repos. Ce phénomène est connu sous le terme de fatigue controlatérale (ou « *cross-over fatigue* » en anglais) dans la littérature (Zijdewind et al., 1998). Bien que l'occurrence d'une fatigue controlatérale soit encore largement débattue dans la littérature (voir pour méta-analyse Behm et al., 2021; voir pour revue Halperin et al., 2015), certaines études ont rapporté que le niveau de fatigue résultant d'une séance d'entraînement (Rooney et al., 1994) et/ou de réadaptation (Burtin et al., 2012; Mador et al., 2014) pouvait influencer positivement les adaptations chroniques observées à l'issue de ces programmes (i.e., les adaptations chroniques étaient plus grandes pour les participants où le niveau de fatigue aigu induit par l'exercice était le plus important). Sur la base de ces observations, en considérant qu'une séance d'entraînement ou de réadaptation réalisée de façon unilatérale induit de la fatigue sur le groupe musculaire exercé, mais également sur le groupe musculaire homologue du membre non exercé (i.e., fatigue controlatérale), il pourrait être suggéré que la fatigue « *cross-over* » soit un facteur participant au phénomène de « *cross-education* ». Par conséquent, mieux comprendre les mécanismes de la fatigue controlatérale et ses facteurs d'influence pourrait être une étape préalable permettant d'adapter les protocoles d'entraînement et/ou de réadaptation intégrant des exercices unilatéraux en vue d'induire un phénomène de « *cross-education* ».

En résumé, l'immobilisation prolongée d'un membre à la suite d'une blessure ou d'une intervention chirurgicale représente un défi majeur dans les domaines sportif et médical. Mieux comprendre comment la fatigue d'un groupe musculaire peut impacter les performances du membre controlatéral, homologue, resté au repos, ouvre des perspectives importantes pour développer des interventions précoces, spécifiques, visant à minimiser les effets délétères de l'immobilisation ou des limitations de la fonction motrice volontaire. De plus, une meilleure compréhension de la fatigue controlatérale, de ses facteurs d'influence et de ses mécanismes sous-jacents, offre des possibilités de personnalisation des interventions. Ainsi, ce travail de thèse pourrait être une étape préliminaire à la mise en place de recommandations pour l'élaboration de stratégies thérapeutiques visant à améliorer la mise en œuvre de séances d'entraînement ou de réadaptation intégrant des exercices unilatéraux.

Préambule

Ainsi, l'objet principal de cette thèse est de mieux comprendre les facteurs d'influence et les mécanismes sous-jacents à la fatigue controlatérale. Ce travail doctoral s'articule autour de deux grandes parties, la première consacrée à l'exposé du cadre théorique général et la seconde à la présentation du programme de recherche. Le cadre théorique de cette thèse se compose de deux chapitres. Le premier chapitre définit la fatigue controlatérale et ses facteurs d'influence. Le second chapitre est consacré à la description des mécanismes sous-jacents de ce phénomène. Ce cadre théorique général mène à la présentation de la problématique de ce travail doctoral et du programme de recherche.

La deuxième partie de cette thèse comprend quatre études autour desquelles le programme de recherche est construit, dont la méthodologie générale sera brièvement présentée au préalable. La première étude visait à évaluer si la réalisation d'un exercice unilatéral excentrique sous-maximal pouvait induire une fatigue controlatérale et à identifier les mécanismes sous-jacents possiblement impliqués (étude I). Les trois études suivantes examinent les effets potentiels de différents facteurs d'influence, tels que le mode de contraction (étude II), le sexe des participants (étude III), et la sévérité de la fatigue induite sur le membre exercé (étude IV).

La discussion de cette thèse propose une synthèse des recherches et une analyse des résultats au regard des différentes questions soulevées par rapport aux données de la littérature, tout en dégagant des perspectives pour de futures recherches.

1^{ère} Partie : CADRE THEORIQUE

CHAPITRE 1 : La fatigue controlatérale

1.1.1. Définitions et facteurs d'influence

Le terme « fatigue », dérivé du latin « fatigare », évoque l'idée intrinsèque d'épuisement ou de diminution des capacités. Au cours du XX^{ème} siècle, des chercheurs issus de divers domaines tels que la psychologie, la physiologie de l'exercice, les neurosciences et la médecine ont manifesté un intérêt marqué pour l'étude de la fatigue, explorant ses dimensions physiques, cognitives et émotionnelles (Skau et al., 2021). Cette diversité d'approches met en évidence la complexité inhérente au phénomène de la fatigue. Associée à des définitions variables selon le champ d'investigation considéré, cette complexité peut parfois entraver les recherches scientifiques dans ce domaine (Kluger et al., 2013). Alors qu'en psychologie, la fatigue peut être associée à des états pathologiques persistants tels que le syndrome de fatigue chronique (Morris et al., 2019; Zwarts et al., 2008), elle est généralement perçue comme un phénomène physiologique visant à limiter les perturbations excessives de l'organisme dues à l'activité musculaire ou cognitive. La polysémie inhérente à la fatigue justifie ainsi l'adaptation de sa définition en fonction du contexte spécifique dans lequel elle est appliquée (Abbiss & Laursen, 2007).

Au sein même du domaine de la physiologie de l'exercice, la définition de la fatigue demeure sujette à un manque de consensus (Place & Millet, 2020). Certains chercheurs la définissent comme des diminutions temporaires des capacités de production de force, de vitesse ou de puissance lors de l'exécution d'une tâche, qu'elle soit maintenue ou non (Bigland-Ritchie et al., 1986; Edwards, 1981; voir pour revue Gandevia, 2001). En revanche, d'autres intègrent des concepts d'altérations de la réponse musculaire à une stimulation externe (par exemple, électrique, magnétique, mécanique) (MacIntosh & Rassier, 2002) ou bien l'associent à une augmentation de l'effort nécessaire pour accomplir la tâche ou l'exercice (Enoka & Stuart, 1992).

Ainsi, la fatigue expérimentée au cours de l'exercice physique peut être identifiée par des mesures objectives, telles que des mesures de force/puissance maximale ou de force lors de contractions évoquées. Cependant, la fatigue ne se manifeste pas exclusivement par des diminutions temporaires de ces capacités de production de force, de vitesse ou de puissance (i.e., « fatigabilité de la performance motrice »). Elle intègre également une dimension plus

subjective appelée « fatigabilité motrice perçue » (Enoka & Duchateau, 2016; Kluger et al., 2013). Bien que la taxonomie de la fatigue dissocie la fatigabilité des performances et la fatigabilité perçue, ces deux dimensions sont étroitement liées et font toutes deux l'objet de nombreuses investigations (Twomey et al., 2017).

Afin d'ajuster le niveau de fatigue rapporté par un individu en fonction des exigences de la tâche qui la provoque, la fatigue est souvent définie en termes de capacité à se fatiguer, appelée fatigabilité (Enoka & Duchateau, 2016a). Cependant, Behrens et al. (2023) remet en question la nécessité d'introduire ce terme. Il rapporte qu'historiquement, le terme "fatigue" était utilisé pour décrire diverses manifestations, telles que i) la diminution de la performance, qu'elle soit musculaire ou cognitive, ii) la diminution des fonctions neurophysiologiques comme la fatigue centrale ou périphérique, iii) l'augmentation de la perception de la fatigue mentale. **Par souci de cohérence, la taxonomie de la fatigue proposée par Behrens (i.e., remplacement du terme «fatigabilité» par «fatigue») sera utilisée dans l'ensemble de ce manuscrit de thèse**, même si les études citées ne font pas explicitement usage de cette terminologie. Ainsi, la fatigue induite par une tâche motrice ou cognitive sera définie comme « une condition psychophysique caractérisée par une diminution de la performance motrice ou cognitive (i.e., fatigue de la performance motrice ou cognitive) et/ou une perception accrue de la fatigue (i.e., fatigue motrice ou cognitive perçue) » (Behrens et al., 2023).

En règle générale, suite à l'exécution d'un exercice physique, le muscle sollicité présente des signes de fatigue objectivable. Cette fatigue se manifeste par une diminution de la performance, souvent mesurée par l'altération de la force maximale isométrique développée lors d'une contraction maximale volontaire (CMV) réalisée à l'issue d'un exercice fatigant (Bigland-Ritchie et al., 1986; Brownstein et al., 2021; Doix et al., 2013; Place et al., 2007). En effet, la fiabilité, la reproductibilité et la facilité d'exécution de cette évaluation (Colombo et al., 2000; Muñoz, 2018; Place et al., 2007; Todd et al., 2004) ont fait de la CMV l'indice de référence pour la quantification de la fatigue. Cependant, des études suggèrent que la réalisation d'un exercice unilatéral peut non seulement altérer les performances du muscle ou du groupe musculaire ciblé, mais également influencer celles de son homologue controlatéral pourtant demeuré au repos. Dans la littérature, ce phénomène est couramment désigné par le terme de fatigue controlatérale (Zijdewind et al., 1998). Les travaux réalisés à ce sujet présentent des résultats divergents. Certains d'entre eux ont mis en évidence ce phénomène (Doix et al., 2013; Hedayatpour et al., 2018; Marathamuthu et al., 2022; Martin & Rattey, 2007; Post et al., 2008;

Rathey et al., 2006). D'autres en revanche ne le mettent pas en lumière ni au niveau des membres supérieurs (Miller et al., 2020; Todd et al., 2003; Zijdwind et al., 1998; Zijdwind & Kernell, 2001), ni au niveau des membres inférieurs (Doix et al., 2018; Grabiner & Owings, 1999; Halperin et al., 2015; Kennedy et al., 2015; Paillard et al., 2010). La grande variabilité des protocoles expérimentaux réalisés (e.g., caractéristique de la population étudiée ou du protocole de fatigue appliqué, modalité d'évaluation de la fatigue non standardisée) rend la comparaison entre les différentes études délicate et participe certainement à cette divergence des résultats rapportés dans la littérature (voir pour revue Halperin et al., 2015).

À ce jour, aucune revue scientifique systématique spécifiquement consacrée au phénomène de fatigue controlatérale n'a été publiée. Néanmoins, une revue narrative réalisée par Halperin et al., (2015), ainsi qu'une méta-analyse menée par Behm et al. (2021), sur le phénomène de fatigue « non localisée », ont examiné l'existence et l'étendue des effets moins spécifiques du transfert de fatigue, ainsi que ses éventuels facteurs d'influences. Alors que l'étude de la fatigue controlatérale porte sur les effets d'un exercice unilatéral spécifique sur les muscles homologues du côté opposé, certaines recherches suggèrent que le phénomène de « transfert » de la fatigue ne se limiterait pas nécessairement au seul muscle controlatéral homologue. Des chercheurs ont observé que la fatigue pouvait également se propager à d'autres groupes musculaires, donnant lieu à une fatigue dite « non localisée » (NLMF) (Aboodarda et al., 2015, 2017; Halperin et al., 2014). En d'autres termes, la NLMF se caractérise par « une diminution temporaire des performances de groupes musculaires homologues et/ou hétérologues non sollicités, pouvant être situés soit du côté opposé, soit du même côté, mais également en dessous ou au-dessus des groupes musculaires fatigués » (voir pour méta-analyse Behm et al., 2021).

Les principales conclusions de ces revues révèlent que l'impact de la fatigue non localisée (évaluée à l'aide d'indicateurs comme la force musculaire, la puissance et l'endurance) était minime, voire négligeable dans les cas les plus favorables (Behm et al., 2021). De plus, il semble que les effets de la NLMF ne soient que peu influencés par les facteurs examinés, tels que la conception de l'étude, les effets homologues par rapport aux effets hétérologues, la localisation des muscles testés non exercés (supérieure ou inférieure), le sexe, l'âge et le niveau d'entraînement des participants (participants entraînés ou pratiquant une activité physique de loisir), le moment de la mesure post-protocole de fatigue, ou encore la sévérité du protocole de fatigue (charge de travail totale effectuée) (Behm et al., 2021). Il semble toutefois essentiel de souligner que le nombre limité d'études examinant l'impact de certains

facteurs sur la NLMF pourrait potentiellement influencer les conclusions de ces revues. En effet, Behm et al. (2021) mettent en évidence que l'absence d'effets de variables telles que le sexe, l'âge et le niveau d'entraînement des participants pourrait résulter d'un déficit relatif de données dans la littérature. Ces auteurs soulignent notamment : i) la proportion significativement plus faible de femmes participant aux études, ii) l'absence de comparaisons directes entre des cohortes plus jeunes (enfants et adolescents) et plus âgées, ainsi que iii) la dichotomie du niveau d'entraînement dans les études, distinguant uniquement les participants actifs de manière récréative ou les participants entraînés.

Par conséquent, les connaissances actuelles issues de la littérature ne permettent pas de parvenir à des conclusions définitives concernant l'existence de la NLMF et de ses facteurs d'influence. En outre, il convient de souligner que les revues menées jusqu'à présent comportent à la fois des études portant sur le membre homologue et sur le membre hétérologue par rapport à celui qui est exercé, ce qui pourrait influencer leurs analyses. Tout comme la littérature relative à la NLMF, celle spécifique à la fatigue controlatérale est controversée. Ainsi, dans le but d'approfondir notre compréhension des influences spécifiques associées à la fatigue controlatérale, le prochain sous-chapitre sera dédié à une analyse approfondie de la littérature, visant à évaluer l'incidence de certains facteurs (i.e., caractéristique des participants, et caractéristiques du protocole de fatigue) sur le phénomène de fatigue controlatérale.

Points importants à retenir

La fatigue controlatérale - Définition et contexte général

La fatigue controlatérale peut être définie comme une diminution des performances musculaires du muscle homologue controlatéral non sollicité et survient à la suite de la réalisation d'un exercice unilatéral.

Le principal critère utilisé pour quantifier la fatigue controlatérale est la diminution de la CMV.

Les travaux sur la fatigue controlatérale sont sujets à controverse concernant son existence et ses potentiels facteurs d'influence.

1.1.2. Facteurs d'influence de la fatigue controlatérale

En raison d'un manque de données, la littérature actuelle sur la fatigue controlatérale ne permet pas d'explorer tous les potentiels facteurs d'influence mentionnés dans la méta-analyse de Behm et al. (2021) relative à la NLMF. Par conséquent, notre examen se concentrera spécifiquement sur les caractéristiques des participants ainsi que sur celles du protocole de fatigue proposé dans les études.

1.1.2.1. Caractéristiques des participants

Influence du statut d'entraînement

A l'heure actuelle, seuls les travaux de Triscott et al. (2008) ont comparé l'influence de différents statuts d'entraînement sur la fatigue controlatérale. Dans cette étude, trois groupes de participants réalisaient un exercice unilatéral sous-maximal de « *biceps curl* » jusqu'à épuisement. Le premier groupe était constitué de personnes sédentaires, le deuxième d'athlètes suivant un entraînement d'endurance fréquent (i.e. course à pied, aviron ou natation), et le troisième d'athlètes entraînés en force (i.e. pratiquant des sports tels que l'haltérophilie et le rugby). Indépendamment du statut d'entraînement, l'exercice fatigant proposé dans le cadre de ce protocole n'induisait pas de chute de force maximale volontaire significative des muscles fléchisseurs du coude du membre controlatéral.

Dès lors, l'analyse de la littérature disponible à ce jour ne permet pas de conclure sur un éventuel effet du statut d'entraînement des participants sur la fatigue controlatérale.

Influence du sexe

L'évaluation de l'influence du sexe des participants sur la fatigue controlatérale se heurte à une limitation notable en raison du nombre restreint d'études : i) intégrant des femmes dans leurs échantillons (Doix et al., 2018; Grabiner & Owings, 1999; Kennedy et al., 2015; Martin & Rattey, 2007; Miller et al., 2020), ii) se consacrant spécifiquement à la comparaison entre hommes et femmes (Doix et al., 2018; Martin & Rattey, 2007), et iii) dont le protocole expérimental induit une fatigue controlatérale significative (Martin & Rattey, 2007). En effet, seule l'étude menée par Martin et Rattey (2007) satisfait l'ensemble de ces critères. Dans cette étude, la réalisation d'un exercice fatigant unilatéral (i.e., une contraction musculaire volontaire des muscles extenseurs du genou maintenue pendant 100 secondes) induit une fatigue

controlatérale statistiquement significative chez les hommes, mais pas chez les femmes (diminution de 13 % versus 8 % de la contraction maximale isométrique).

Ce résultat pourrait suggérer une possible influence du sexe sur la fatigue controlatérale, avec une tendance chez les hommes à être plus sujets à cette fatigue. Cependant, il convient de noter que cette observation repose sur une seule étude, ce qui limite la portée de cette conclusion.

Par ailleurs, l'analyse de la littérature comparant l'effet du sexe sur la fatigue controlatérale (Doix et al., 2018; Martin & Rattey, 2007), met en évidence l'existence probable d'autres facteurs pouvant influencer la fatigue controlatérale. En effet, les recherches menées par Doix et al. (2018) et par Martin & Rattey (2007), concernent des populations dont les caractéristiques sont proches, ciblent le même groupe musculaire et impliquent toutes deux un exercice fatigant d'une seule contraction musculaire volontaire maximale. Cependant, la durée de maintien de la CMV dans l'étude de Martin & Rattey (2007), qui observe une fatigue controlatérale chez les hommes, est de 100 secondes, tandis que celle réalisée dans l'étude de Doix (et al., 2018), ne montrant pas de fatigue controlatérale, est seulement de 30 secondes. Ces divergences soulèvent la possibilité d'autres facteurs influençant la fatigue controlatérale, liées notamment aux modalités du protocole de fatigue proposé (e.g., durée, volume).

L'état actuel de la littérature relative à l'influence des caractéristiques des participants, sur la fatigue controlatérale suggère que : i) le statut d'entraînement ne semble pas influencer la fatigue controlatérale mais il n'existe qu'une seule étude sur ce facteur ; ii) les hommes semblent être plus enclins que les femmes à développer une fatigue controlatérale. Par ailleurs, bien que les modalités du protocole de fatigue proposé puissent jouer un rôle dans l'apparition de la fatigue controlatérale, il existe peu de données dans la littérature sur ce sujet.

1.1.2.2. Caractéristiques du protocole de fatigue

Influence de l'intensité

À ce jour, trois études ont comparé l'effet de deux niveaux d'intensité d'exercices unilatéraux sur la performance du membre controlatéral resté au repos. Premièrement, l'étude de Post et al. (2008), menée sur le premier interosseux dorsal des muscles des doigts, n'a pas relevé d'influence de l'intensité de l'exercice sur la fatigue controlatérale. Les chercheurs ont observé des déficits de force similaires sur le muscle homologue resté au repos (~9%) suite à la réalisation d'un protocole fatigant comprenant une contraction continue de haute intensité pendant 2 minutes (100% de CMV) ou une contraction d'intensité sous-maximale (30% de

CMV) maintenue jusqu'à épuisement (Post et al., 2008). L'étude de Kawamoto et al. (2014), quant à elle, a comparé l'effet controlatéral de deux exercices dynamiques unilatéraux réalisés jusqu'à l'épuisement des muscles extenseurs du genou, avec des charges équivalentes à 70% et à 40% de la CMV. Bien qu'aucune différence significative n'ait été observée, le protocole réalisé à une intensité plus élevée (i.e., 70% de CMV) a entraîné un niveau de fatigue controlatérale légèrement plus prononcé (-7% contre -4,4%) (Kawamoto et al., 2014). Enfin, l'étude réalisée par (Farrow et al., 2021) suggère qu'à charge totale égale, l'exercice de force réalisé avec une charge plus légère (40% CMV) induit une fatigue plus importante tant dans les extenseurs du genou sollicités que sur leurs homologues controlatéraux non sollicités, comparativement à l'exercice de force avec une charge plus lourde (80% CMV).

Ces études ne permettent pas de conclure si un exercice d'intensité élevée induit plus de fatigue controlatérale. Cependant, des observations montrent que, lorsque la charge globale est maintenue constante entre différentes conditions d'exercice, des charges légères peuvent également induire une plus grande fatigue controlatérale (Farrow et al., 2021). Ces observations complexes soulèvent la nécessité de recherches supplémentaires pour en comprendre les mécanismes.

Influence du volume

Seule l'étude de Doix et al. (2013) comparent directement l'effet du volume de l'exercice sur l'apparition de la fatigue controlatérale. Une seule contraction maximale isométrique maintenue pendant 100 secondes des extenseurs du genou ne semble pas induire de fatigue controlatérale, tandis que la réalisation de deux contractions le permet. Ces conclusions diffèrent de certaines études antérieures, comme celle de (Martin & Rattey, 2007), qui ont suggéré qu'un effort maximal de 100 secondes des extenseurs du genou pouvait entraîner une diminution de la force dans le groupe musculaire homologue controlatéral, en particulier chez les hommes. Ces différences pourraient être attribuables à des divergences i) de procédures expérimentales et/ou ii) de niveau de fatigue induite sur le membre exercé via l'exercice unilatéral proposé (sévérité de la fatigue induite). D'une part, dans l'étude de Doix et al. (2013), le membre non exercé et le membre exercé étaient évalués de manière aléatoire l'un après l'autre après l'exercice fatigant, tandis que dans l'étude de Martin & Rattey (2007), l'évaluation de la force maximale du membre inférieur non exercé était réalisée immédiatement après l'exercice fatigant. Il est envisageable que la force maximale produite par le membre non sollicité ait partiellement récupéré lorsqu'il était évalué après le membre sollicité dans l'étude de Doix et al. (2013). Cette hypothèse est soutenue par les résultats de l'étude menée par Rattey

et al. (2006), qui n'ont également observé aucune diminution significative de la force maximale du membre inférieur non sollicité lorsque les membres inférieurs ont été évalués selon le même protocole (i.e., seule contraction maximale isométrique maintenue pendant 100 secondes, évaluation aléatoire de la force maximale du membre non exercé post fatigue). D'autre part, dans les études de Doix et al. (2013) et Rattey et al. (2006), maintenir une contraction isométrique maximale pendant 100 secondes a induit des niveaux de fatigue d'environ -10% à -13% dans le membre exercé, sans qu'une fatigue controlatérale ne soit observée. Le niveau de chute de force observé dans l'étude de Martin & Rattey (2007) est en accord avec la diminution de la force notée dans l'étude de Doix et al. (2013) après deux exercices unilatéraux (-25% et -18% respectivement). Les deux études ont rapporté une fatigue controlatérale (-13% et -10,6%, respectivement). Bien que cela n'ait jusqu'alors pas été étudié dans la littérature, le facteur crucial à considérer pour comprendre l'occurrence et l'ampleur de la fatigue controlatérale pourrait être le niveau de fatigue atteint dans le membre exercé plutôt que le nombre de contractions réalisé.

Les procédures expérimentales, ainsi que le sexe des participants, pourraient en partie justifier ces différences de résultats. Le volume mais également la sévérité de la fatigue induite sur le membre exercé pourrait être des facteurs d'influence à évaluer dans de futures recherches.

Influence du mode de contraction

L'influence des différents modes de contraction d'un exercice unilatéral sur la fatigue controlatérale, et de manière plus générale sur la fatigue non localisée, n'a pas été spécifiquement étudiée dans la méta-analyse menée par Behm et al. (2021). Pourtant, l'examen de la littérature relative à la fatigue controlatérale révèle une diversité de protocoles d'exercices, englobant des contractions à la fois isométriques (Arora et al., 2015; Doix et al., 2013; Farrow et al., 2021; Halperin et al., 2014; Kennedy et al., 2015; Martin & Rattey, 2007; Paillard et al., 2010; Triscott et al., 2008) ou dynamiques (isotoniques ou isocinétiques) (Grabiner & Owings, 1999; Hedayatpour et al., 2018; Kawamoto et al., 2014; Marathamuthu et al., 2020; Miller et al., 2020; Regueme et al., 2007). La fatigue controlatérale pourrait résulter aussi bien de protocoles de contraction unilatéraux isométriques (Arora et al., 2015; Doix et al., 2013; Farrow et al., 2021; Halperin et al., 2014; Kennedy et al., 2015; Martin & Rattey, 2007; Paillard et al., 2010; Triscott et al., 2008) que concentriques (Prieske et al., 2017) ou excentriques (Hedayatpour et al., 2018; Marathamuthu et al., 2022). La divergence des résultats observés

dans la littérature et l'absence d'évaluation de ce facteur pouvant influencer la fatigue controlatérale pourraient restreindre notre compréhension actuelle des phénomènes de transfert de fatigue. Ainsi, une exploration approfondie de la relation entre les caractéristiques spécifiques des protocoles d'exercices unilatéraux et l'induction de la fatigue controlatérale nécessite une attention particulière.

À ce jour, seule deux études ont cherché à comparer l'impact du mode de contraction sur la fatigue controlatérale (Grabiner & Owings, 1999; Miller et al., 2020). Ces travaux ont évalué les effets d'exercices unilatéraux excentriques par rapport aux exercices concentriques, soit à des intensités maximales des muscles extenseurs du genou, soit à des intensités sous-maximales des muscles fléchisseurs du coude. Les résultats rapportés sont contradictoires. En effet, l'étude de (Grabiner & Owings, 1999), indique que la CMV concentrique des extenseurs du genou non sollicité n'est pas affectée après un exercice concentrique unilatéral (i.e., 3 séries de 25 contractions concentriques isocinétiques maximales), mais que la CMV excentrique du membre controlatéral a augmenté significativement (+11 %) après l'exercice excentrique (i.e., 3 séries de 25 contractions excentriques isocinétiques maximales). En revanche, Miller et al., (2020), rapportent qu'immédiatement après la réalisation d'un exercice unilatéral concentrique (i.e., 6 séries jusqu'à l'échec momentané avec une charge de 30% de la CMV), la force maximale isométrique des muscles fléchisseurs du coude controlatéraux était significativement plus élevée (+12%) que dans le groupe contrôle, alors que la CMV des muscles fléchisseurs du coude non sollicités n'a pas été affectée après le protocole unilatéral excentrique (i.e., 6 séries jusqu'à l'échec momentané avec une charge de 25% de la CMV). La diversité des groupes musculaires évalués (i.e., extenseurs du genou *versus* fléchisseurs du coude), les caractéristiques des participants inclus (i.e., 12 participants, dont 2 femmes, *versus* 15 participants, dont 7 femmes), ainsi que les modalités d'évaluation et d'arrêt de la tâche fatigante (CMV Excentrique/concentrique *versus* CMV isométrique, quantité de travail accompli *versus* échec momentané) sont autant d'éléments qui pourraient influencer les résultats obtenus. Outre des divergences de résultats apparentes mises en évidence par l'examen de ces études, il est essentiel de souligner que, bien que les protocoles expérimentaux utilisés dans ces deux études aient provoqué des chutes significatives de force dans le membre exercé, ils n'ont pas engendré de fatigue controlatérale.

Par conséquent, en dépit des variations de protocoles observées dans ces études et des divers facteurs potentiels d'influence évoqués précédemment, il n'est actuellement pas possible

de conclure sur l'impact éventuel du mode de contraction sur la fatigue controlatérale. Ainsi, des recherches futures semblent indispensables pour approfondir cette question.

Points importants à retenir

La fatigue controlatérale – Facteurs d'influence

La littérature souligne la nécessité d'une standardisation accrue des protocoles expérimentaux afin de favoriser une meilleure compréhension de la fatigue controlatérale.

Le nombre limité d'études disponibles ne permet pas de tirer des conclusions définitives sur les facteurs influençant la fatigue controlatérale. Cependant, des paramètres tels que le sexe des participants, la sévérité du protocole de fatigue et le mode de contraction utilisé dans les exercices unilatéraux méritent une attention particulière dans les recherches futures.

CHAPITRE 2 : Origines de la fatigue et déterminants hypothétiques de la fatigue controlatérale

La fatigue est un phénomène complexe et multifactoriel résultant de l'interaction de nombreux processus physiologiques, psychologiques et cognitifs (Behrens et al., 2023). Au cours du XXI^{ème} siècle, certains chercheurs ont proposé une approche plus intégrative de la fatigue que celle présentée dans les modèles antérieurs, mettant l'accent sur l'interdépendance entre la fatigue de la performance (c'est-à-dire la diminution d'une mesure de la performance sur une période) et la fatigue perçue (c'est-à-dire les changements dans les perceptions qui régulent l'intégrité du performer) (Enoka & Duchateau, 2016; voir pour revue Kluger et al., 2013). Plus récemment, Behrens et al. (2023) ont complété ces modèles en incluant les notions de fatigue de la performance cognitive et de fatigue cognitive perçue. À la lumière de ces avancées théoriques, il apparaît que la fatigue repose sur différents déterminants (centraux, périphériques, psychophysiques) et dépend de l'homéostasie corporelle (vigilance, température centrale) ainsi que de plusieurs facteurs d'influences (e.g., âge, sexe, caractéristiques de la tâche motrice ou cognitive (Behrens et al., 2023; Enoka & Duchateau, 2016; Kluger et al., 2013) (Figure 1). Ces éléments fournissent un cadre théorique précieux pour tenter de mieux appréhender la complexité de la fatigue induite par des tâches motrices et/ou cognitives.

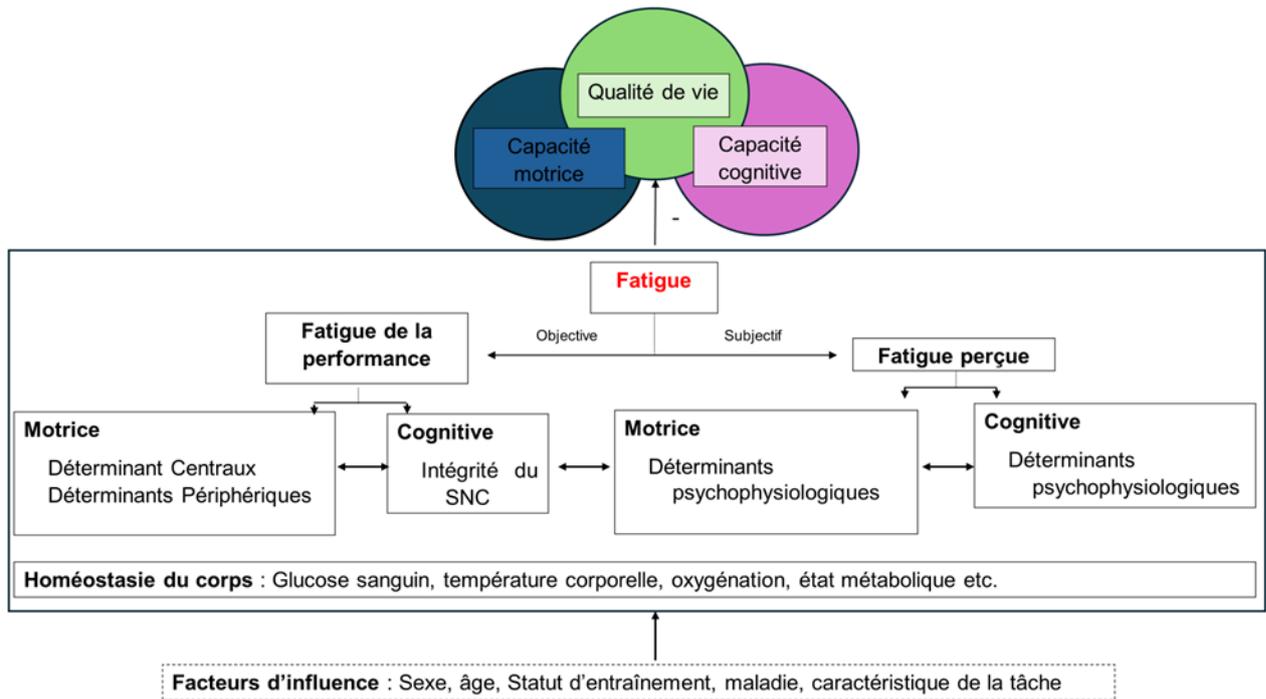


Figure 1 : Modélisation de la fatigue induite par des tâches motrices et/ou cognitives. (Adaptée d'Enoka & Duchateau, 2016 et de Behrens et al., 2023).

En s'appuyant sur les modèles explicatifs de la fatigue, il est possible d'aborder l'analyse de la fatigue controlatérale. En effet, bien qu'il n'existe pas de modèle spécifique à la fatigue controlatérale, les principes généraux établis par ces modèles peuvent être appliqués pour comprendre les mécanismes sous-jacents à ce phénomène. En examinant les interactions entre la fatigue de la performance motrice et la fatigue motrice perçue, ainsi que les facteurs qui influencent ces processus, nous pourrions mieux comprendre comment la fatigue se propage d'un membre exercé à son homologue controlatéral.

Dans ce chapitre, une analyse distincte des composantes de la fatigue sera menée, en se concentrant d'une part sur la fatigue de la performance motrice, et d'autre part sur la fatigue motrice perçue. Les recherches existantes sur les mécanismes centraux, périphériques et psychophysiologiques influençant l'apparition de la fatigue controlatérale seront également synthétisées. Pour des raisons de clarté, chaque dimension de la fatigue sera traitée initialement de manière distincte.

1.2.1 Fatigue de la performance motrice

La fatigue de la performance motrice, (MacIntosh & Rassier 2002; Enoka & Duchateau 2016), se manifeste par une diminution de la performance consécutive à un exercice fatigant.

L'évaluation de la diminution de la force maximale isométrique après un tel exercice, réalisée à l'aide d'une contraction maximale volontaire (CMV), constitue le principal indicateur de cette fatigue (voir Chapitre 1). Cependant, bien que cet indice révèle la présence et l'ampleur de la fatigue, il ne permet pas d'identifier son origine, ce qui limite la compréhension des mécanismes neurophysiologiques sous-jacents à ce phénomène. Par conséquent, il est nécessaire de recourir à des mesures plus spécifiques pour localiser les sites où se produisent les altérations induites par l'exercice. La fatigue de la performance motrice est généralement considérée comme résultant de multiples processus. Certains sont qualifiés de périphériques lorsque les altérations occasionnées par l'exercice se situent en aval de la jonction neuromusculaire. D'autres, en revanche, sont catégorisés comme centraux lorsque les altérations se produisent en amont de la jonction neuromusculaire, dans le système nerveux central (**Erreur ! Référence non valide pour un signet.**) (Behm & St-Pierre, 1997; Gandevia, 1992, 2001; Green, 1997; Taylor et al., 2006). Il est important de noter que cette distinction simplifiée entre fatigue centrale et périphérique est une taxonomie couramment utilisée mais ne reflète pas pleinement la complexité des interactions entre les mécanismes centraux et périphériques (Taylor et al., 2016).

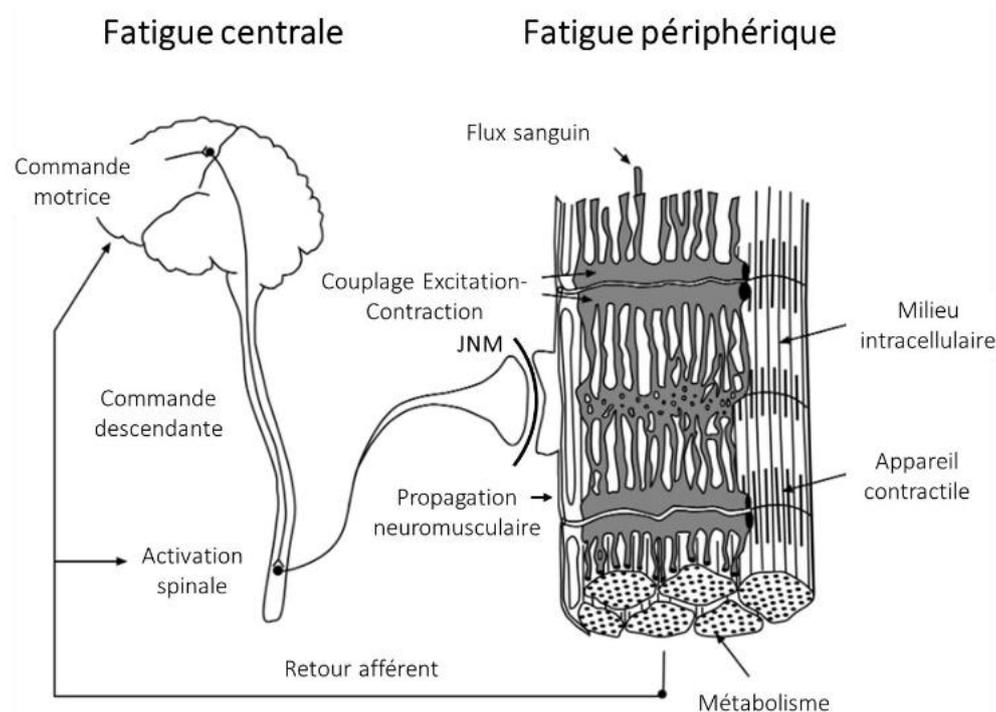


Figure 2 : *Processus physiologiques susceptibles de contribuer à la fatigue de la performance motrice. Adaptée d'Enoka (2002).*

1.2.1.1. Fatigue périphérique

La fatigue périphérique se définit comme une diminution des capacités intrinsèques de production de force des fibres musculaires (Allen et al., 2008b; Fitts, 1994; Gandevia et al., 1995; Roberts & Smith, 1989). Elle se manifeste par une baisse de la capacité à transmettre le signal nerveux au niveau musculaire et/ou par une altération de la capacité du muscle à répondre à ce signal (Bigland-Ritchie & Woods, 1984).

Parmi les méthodes d'investigation de la fatigue périphérique, la neurostimulation est reconnue comme une méthode de référence (Millet et al., 2003). Cette technique est basée sur la stimulation électrique ou magnétique d'un nerf moteur d'un muscle au repos. Pour assurer le recrutement complet des unités motrices souhaitées, cette stimulation doit être supra-maximale, c'est-à-dire majorée de 20 à 50 % par rapport à l'intensité maximale déterminée, surtout en situation de fatigue (Millet et al., 2011b; Neyroud et al., 2014). Les avancées dans les techniques de neurostimulation ont été fondamentales pour l'étude de la fatigue périphérique, notamment grâce aux travaux pionniers de Reid (1928). Ses recherches ont largement contribué au développement des connaissances théoriques et méthodologiques concernant l'évaluation de la fatigue périphérique. La neurostimulation permet d'obtenir deux types de réponses au niveau musculaire, indépendantes de la commande centrale. D'une part, la réponse électrophysiologique, représente le potentiel d'action résultant de la dépolarisation de toutes les unités motrices sollicitées, appelée onde M (Figure 3). Cette dernière est mesurée à l'aide de l'électromyographie (EMG). D'autre part, la réponse mécanique évoquée, comprenant la force musculaire produite, et la vitesse de contraction, résultant de la sommation des réponses mécaniques unitaires des mêmes unités motrices (Millet et al., 2011b; Place & Millet, 2020) (Figure 4).

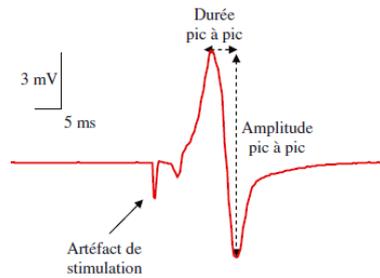


Figure 3 : Exemple d'une onde M recueillie sur le muscle vastus lateralis du quadriceps en réponse à une stimulation électrique simple du nerf fémoral. Figure traduite et adaptée de Contessa et al. (2016).

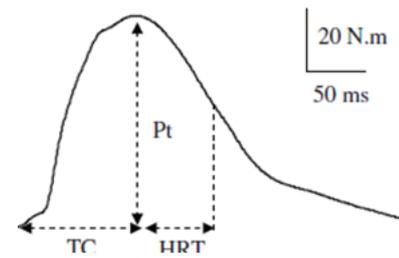


Figure 4 : Exemple d'une secousse musculaire des muscles extenseurs du genou en réponse à une stimulation électrique simple du nerf fémoral. Pt= Pic de force ; TC=Temps de contraction ; HRT= Demi-temps de relaxation. Figure traduite et adaptée de Contessa et al. (2016).

Lorsqu'un seul stimulus supra-maximal est appliqué sur le nerf ciblé, cela entraîne l'activation des unités motrices, générant à la fois une onde M maximale et une réponse de force, communément appelée secousse musculaire simple ou twitch. Pour investiguer l'origine périphérique de la fatigue, des stimuli répétés, (i.e., doublets notés DB), peuvent également être administrés à des fréquences de 10 (DB10) ou 100Hz (DB100).

Ces indicateurs (i.e. onde M, réponse mécanique, twitch et doublets) permettent d'évaluer l'origine de la fatigue périphérique, telles que l'altération de l'excitabilité membranaire, du couplage excitation-contraction, et/ou des propriétés dommages musculaires des fibres musculaires.

Altération de l'excitabilité membranaire

L'excitabilité musculaire, est aussi appelée excitabilité sarcolemmale ou propagation neuromusculaire. Elle repose sur la transmission réussie du signal électrique de la jonction neuromusculaire à la fibre musculaire. Ce signal se propage ensuite le long de la fibre jusqu'à atteindre la myriade de tubules T à l'intérieur de celle-ci (i.e., invaginations tubulaires du sarcolemme en contact étroit avec les réticulums sarcoplasmiques) (Cairns et al., 2009). Des altérations dans ces processus peuvent influencer l'excitabilité musculaire et par conséquent, affecter la capacité du muscle à produire de la force (Allen et al., 2008b; Clausen, 2003; Leermakers et al., 2020). Lors d'exercice fatigant, le principal mécanisme responsable de l'altération de la propagation neuromusculaire semble être la variation des concentrations en ions sodium (Na⁺), potassium (K⁺) et chlorure (Clausen, 2003; Green, 1997; Macintosh et al., 2012) de part et d'autre de la membrane musculaire (Clausen, 2003; Fauler et al., 2012). Les K⁺ et Na⁺ jouent un rôle essentiel dans la génération et la propagation des potentiels d'action le long des membranes cellulaires excitables. Lorsque la membrane est stimulée, les canaux

ioniques voltage-dépendants permettent un influx rapide de Na^+ du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire (Clausen, 2003), entraînant une dépolarisation, suivie par une repolarisation due à l'efflux de K^+ . La pompe Na^+/K^+ ATPase intervient alors pour rétablir les concentrations ioniques initiales en expulsant les Na^+ et en pompant les K^+ à travers la membrane, ce qui maintient le potentiel de repos de la cellule et prépare celle-ci pour la génération ultérieure de potentiels d'action (Clausen, 2013b). Les canaux voltage-dépendants au Cl^- contribuent également à moduler l'excitabilité cellulaire en régulant le passage des ions chlorure à travers la membrane, influençant ainsi la polarisation membranaire et la réponse aux stimuli (Clausen, 2013a; Leermakers et al., 2020). Au cours d'un exercice fatigant, il est possible que l'activité des canaux ionique voltage-dépendants au Cl^- (Leermakers et al., 2020) et des pompes Na^+/K^+ ATPase soit entravée (Clausen, 2013b), notamment par une diminution des réserves en ATP (adénosine triphosphate, substrat énergétique (Leermakers et al., 2020)). Cela empêcherait le maintien de l'homéostasie ionique de part et d'autre du sarcolemme (Clausen, 2003; Sejersted & Sjogaard, 2000). Cette situation pourrait ainsi conduire à une augmentation progressive des concentrations extracellulaires en K^+ et intracellulaires en Na^+ et en Cl^- (Cairns et al., 2009; Leermakers et al., 2020) induisant une hyperpolarisation de la membrane sarcoplasmique et diminuant l'excitabilité neuromusculaire (Fraser et al., 2011; Hicks & McComas, 1989). C'est principalement pour cette raison qu'il est nécessaire d'induire une stimulation supra-maximale lors de l'investigation de la fatigue périphérique.

Dans le cadre de l'évaluation de la fatigue neuromusculaire, l'altération de l'excitabilité membranaire peut être évaluée par l'analyse des différents paramètres de l'onde M. L'onde M, résulte de la dépolarisation de toutes les unités motrices sollicitées par la stimulation du nerf moteur considéré et est notée M_{max} pour l'intensité de stimulation optimale (Allen et al., 2008b; Rodriguez-Falces & Place, 2018). Son amplitude pic-à-pic en mV est le paramètre le plus utilisé pour évaluer l'intégrité de l'excitabilité membranaire après la réalisation d'un exercice physique fatigant (Rodriguez-Falces & Place, 2018). Cependant la durée pic-à-pic, et la surface ou la Root Mean Square (RMS) de la réponse peuvent également être considérés (Lepers, 2010). Bien que souvent utilisée pour évaluer la fatigue périphérique, l'étude de l'onde M en tant qu'indicateur de l'altération de l'excitabilité membranaire présente certaines limites et considérations importantes :

- Les variations des paramètres de l'onde M, comme son amplitude, peuvent être influencées par des facteurs autres que la fatigue neuromusculaire, tels que la synchronisation

des potentiels d'action des fibres musculaires et le degré de dispersion des neurotransmetteurs à la jonction neuromusculaire (Hicks & McComas, 1989).

- Bien que la littérature scientifique mette en évidence la variabilité des résultats concernant les effets de la fatigue sur la propagation neuromusculaire (Lepers 2010), des études ont démontré que des modifications de certains paramètres de l'onde M ne sont pas systématiquement constatées après un exercice fatigant, remettant ainsi en question la fiabilité de la technique dans certaines situations (Hureau et al., 2014; Souron et al., 2018).

À la lumière de ces considérations, une interprétation nuancée des résultats de l'onde M en tant qu'indicateur de la fatigue périphérique est essentielle. L'analyse distincte de la première et de la seconde phase de cette réponse électrophysiologique, pourrait offrir une compréhension plus approfondie des effets de la fatigue neuromusculaire. En effet, seule la première phase de l'onde M reflèterait les modifications des propriétés du sarcoplasme, sans influences des modifications de l'architecture musculaire (Rodriguez-Falces & Place, 2018). Bien que largement utilisée, les limites de la technique de l'onde M soulignent l'importance d'une approche prudente et de l'intégration d'autres méthodes pour une évaluation plus complète de la fatigue périphérique.

Ainsi, afin d'obtenir une vision plus précise des mécanismes de la fatigue périphérique, l'étude de l'onde M peut être complétée par la mesure de la réponse mécanique évoquée sur muscle relâché par des stimulations doubles à des fréquences élevées (i.e., 80-100 Hz) (Jones, 1996). Bien que cela ne soit pas systématiquement observé, l'association d'une modification des paramètres de l'onde M et d'une diminution du pic de force évoquée par un doublet à haute fréquence (i.e., DB100Hz), peut également refléter une altération de l'excitabilité membranaire (Garnier et al., 2018; Millet et al., 2011b). En effet, Hicks & McComas (1989) rapportent que l'augmentation du K⁺ extracellulaire à la suite à un exercice induit une hyperpolarisation de la membrane, altérant ainsi l'excitabilité cellulaire, réduisant l'amplitude des potentiels d'action musculaires et ralentissant leur propagation le long du sarcolemme et/ou des tubules transverses. En revanche, une diminution du pic de force évoquée à haute fréquence en l'absence de modifications des paramètres de l'onde M pourrait davantage résulter d'altérations du couplage excitation-contraction ou des propriétés structurales du muscle (Souron et al., 2018).

Les effets de la fatigue sur l'excitabilité membranaire pourraient ne pas se limiter à la propagation du potentiel d'action le long du sarcolemme, mais pourraient s'étendre aux tubules transverses (Cairns et al., 2009). Ainsi, selon plusieurs auteurs, la fatigue périphérique observée après l'exercice pourrait résulter d'altérations de l'excitabilité membranaire au niveau des tubules transverses (Kent-Braun et al., 2012; Westerblad & Allen, 2003) ce qui limiterait notamment la quantité d'ions calcium (Ca^{2+}) libéré par les réticulums sarcoplasmiques pouvant induire des altérations du couplage excitation-contraction.

Altération du couplage excitation-contraction

Le couplage excitation-contraction représente la cascade de processus physiologiques déclenchés par la stimulation de la cellule musculaire, conduisant à l'activation des protéines contractiles essentielles à la contraction musculaire (Calderón et al., 2014). Dans des circonstances ordinaires, la stimulation des récepteurs de la ryanodine, aussi appelés canaux calciques, par un potentiel d'action, déclenchent la libération du calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique vers le cytosol de la cellule musculaire. Ce calcium libéré déclenche ensuite une série de réactions biochimiques qui aboutissent à la contraction musculaire. Plus précisément, le calcium libéré se lie à la troponine-C, une protéine régulatrice située sur les filaments d'actine, dévoilant ainsi les sites actifs sur l'actine pour permettre la formation de ponts actine-myosine (Ashley et al., 1991). Le glissement subséquent des filaments d'actine et de myosine génère la force nécessaire à la contraction musculaire, facilitant ainsi la transition de l'excitation électrique à la contraction mécanique au sein des fibres musculaires.

L'altération du couplage excitation-contraction se traduit par la diminution de la secousse musculaire, pour une excitation électrique donnée (Warren et al., 2001). Cette réduction est principalement attribuée aux processus liés au calcium. En conditions de fatigue, des perturbations dans la libération et la sensibilité des myofibrilles au calcium peuvent limiter l'activation de la troponine-C (Allen et al., 2008a, 2008b; Gordon et al., 2000). Cela entraîne une diminution du nombre de sites de liaison disponibles entre l'actine et la myosine, provoquant une réduction de la force musculaire (Ashley et al., 1991; Gordon et al., 2000). De plus, une moindre sensibilité de la troponine-C au calcium peut également contribuer à cette diminution de la force produite (Allen et al., 2008b). Ces altérations semblent principalement dues à l'accumulation de métabolites issues de réactions chimiques physiologiques (Allen et al., 2008b; Kent-Braun et al., 2012).

Durant l'exercice, divers processus biochimiques interviennent, notamment l'hydrolyse répétée de l'ATP, entraînant une augmentation transitoire des ions phosphates inorganiques (Pi) (Burnley et al., 2010). Cette augmentation de Pi induit une diminution de la libération de Ca²⁺ par le réticulum sarcoplasmique, en raison de leur association avec les ions Ca²⁺ libres dans le cytosol cellulaire (Allen & Westerblad, 2001; Steele & Duke, 2003). En outre, les ions Pi exercent une action inhibitrice sur les récepteurs de la ryanodine, ce qui contribue également à la diminution de la libération de Ca²⁺ (Duke & Steele, 2001; Steele & Duke, 2003).

Parallèlement, des altérations dans le fonctionnement des récepteurs de la ryanodine sont observées, dues à l'augmentation de la concentration intracellulaire en ions magnésium (Mg²⁺) et aux changements provoqués par les espèces réactives de l'oxygène/du nitrogène (ROS/RNS) (Kent-Braun et al., 2012; Lamb & Westerblad, 2011; Reid, 2008). De plus, l'acidification de la cellule musculaire due à l'accumulation d'ions hydrogène (H⁺) (Robergs et al., 2004) et la réduction de l'apport en oxygène (Martin et al., 2009) pendant l'exercice pourraient aggraver ces altérations, accélérant ainsi le déclin du couplage excitation-contraction et de la fonction neuromusculaire.

L'évaluation de l'intégrité du couplage excitation-contraction après un exercice fatigant se fait généralement à l'aide de stimulations doubles à basse fréquence (10-20 Hz), appliquées quelques secondes après une contraction volontaire isométrique maximale (Edwards et al., 1977; Jones, 1996; Kent-Braun et al., 2012; Westerblad & Allen, 2003). La fatigue périphérique à basse fréquence, caractérisée par une diminution du pic de force évoqué (noté DB10 ou Dt10Hz), est identifiée par ces stimulations (Gibson & Edwards, 1985; Jones, 1996; Kent-Braun et al., 2012; de Lima et al., 2018). Pour confirmer la présence de cette fatigue, il est recommandé de calculer le ratio entre les forces évoquées par les stimulations doubles à haute et basse fréquences (ratio noté DB10/DB100, Dt10/Dt100 ou Dt10Hz/Dt100Hz) (Martin et al., 2004; Millet et al., 2011a; Verges et al., 2009). Les altérations observées jusqu'à 48 heures après un exercice excentrique, par exemple, sont principalement attribuées à des changements dans l'organisation structurale des myofibrilles (Jones, 1996; Place et al., 2010).

Dommages musculaires : focus sur les contractions excentriques

Après la réalisation d'un exercice impliquant des contractions excentriques des dommages musculaires peuvent se produire, compromettant l'intégrité du muscle (Allen, 2001; Lieber et al., 1991; Skurvydas et al., 2011a). Ces altérations affectent les protéines structurales et contractiles du muscle (Doguet et al., 2016; Lacourpaille et al., 2014; Maeo et al., 2018), pouvant entraîner une diminution significative de ses capacités à produire de la force musculaire (Place et al., 2010; Proske et al., 2004). En effet, après la réalisation d'exercices excentriques, des études ont rapporté des désorganisations, voire des ruptures, du sarcolemme et des myofibrilles, pouvant contribuer à la perte de force en limitant notamment le nombre de ponts actine-myosine disponibles (Allen & Westerblad, 2001; Crameri et al., 2007; Fridén et al., 1981; Paulsen et al., 2010). De plus, des perturbations sarcoplasmiques au niveau des mitochondries, des tubules transverses et du réticulum sarcoplasmique ont été observées (Clarkson & Hubal, 2002; McNeil & Khakee, 1992) ce qui altère le couplage excitation-contraction (Proske et al., 2004). En outre, des dommages pourraient également survenir dans la matrice extracellulaire et les tissus conjonctifs, comme suggéré par (Hyldahl & Hubal, 2014).

En résumé, les contraintes excessives subies par les fibres musculaires pendant l'exercice excentrique peuvent engendrer des dommages structuraux, compromettant ainsi l'intégrité du muscle et contribuant à la fatigue périphérique. Ces dommages pourraient jouer un rôle crucial dans le maintien des altérations périphériques les jours suivant l'exercice, même en l'absence de perturbation métabolique associée (Millet et al., 2011b; Skurvydas et al., 2011b).

Diverses techniques, plus ou moins invasives et directes, sont utilisées pour démontrer les altérations structurales associées aux dommages musculaires. Parmi celles-ci figurent la biopsie musculaire, qui a été largement employée dans les études antérieures (Newham et al., 1983), l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (Maeo et al., 2018), et l'élastographie (Lacourpaille et al., 2014). Toutefois, le choix du paramètre optimal pour identifier de manière fiable ces dommages reste un sujet de débat au sein de la littérature (Chalchat et al., 2022). A l'heure actuelle ces techniques ne sont pas employées dans les études relatives à de la fatigue controlatérale. De manière générale, dans de nombreuses études, les dommages musculaires sont évalués de manière indirecte à l'aide de scores de douleur musculaire perçue, souvent recueillis par le biais d'échelles visuelles analogiques et/ou numériques (voir 1.2.1. Fatigue motrice perçue).

L'utilisation des techniques de neurostimulation constitue une référence incontournable pour étudier la fatigue périphérique. L'analyse de la réponse mécanique induite, via la stimulation électrique (simple ou double) d'un nerf moteur, se retrouve également dans la littérature consacrée à la fatigue controlatérale, visant à éclairer les mécanismes qui la sous-tendent.

Déterminants périphériques de la fatigue controlatérale

Pour mieux comprendre les mécanismes périphériques de la fatigue controlatérale, certaines études analysent l'évolution des propriétés des secousses musculaires évoquées dans les membres non-exercés suite à la réalisation d'exercices unilatéraux (Doix et al., 2013; Marathamuthu et al., 2022; Martin & Rattey, 2007; Post et al., 2008; Rattey et al., 2006). Les résultats de ces études présentent des divergences. En effet, malgré la présence de fatigue controlatérale, certaines d'entre elles ne montrent pas d'altérations significatives de la secousse musculaire au repos dans le membre non-exercé. Ces résultats concernent tant les extenseurs des genoux non exercés suite à la réalisation d'exercices unilatéraux isométriques (Martin & Rattey, 2007; Rattey et al., 2006), que les fléchisseurs plantaires suite à la réalisation d'exercices unilatéraux excentriques (Marathamuthu et al., 2022). En revanche, d'autres études ont pour leur part, observées des ajustements périphériques soutenus par des altérations de la contraction musculaire de repos potentialisée dans les muscles homologues controlatéraux non exercés après des exercices isométriques (i.e., -20% de la secousse musculaire évoquée au repos du premier interosseux dorsal controlatéral non exercé après la réalisation d'un exercice unilatéral isométrique (Post et al., 2008); -2% du doublet potentialisé dans les extenseurs du genou controlatéraux (Doix et al., 2013). Les variabilités des groupes musculaires étudiés et des procédures expérimentales utilisées pourraient contribuer à expliquer la divergence de ces résultats.

Bien que l'origine périphérique de la fatigue controlatérale mérite de plus amples investigations, trois hypothèses peuvent être émises pour expliquer cette influence. Premièrement, lors de contractions unilatérales, il a été démontré qu'une contraction involontaire pouvait être observée dans le groupe musculaire homologue controlatéral non sollicité (Post et al., 2008; Zijdwind & Kernell, 2001). Par exemple dans l'étude de Post et al. (2008), le muscle non exercé augmente progressivement sa production de force (jusqu'à 28% de la contraction volontaire maximale) et son activité électromyographique (jusqu'à 38% de l'activité maximale) pendant l'exercice fatigant réalisé par le muscle opposé (Post et al., 2008).

Ainsi, la diminution de la secousse musculaire rapportée sur le muscle controlatéral (i.e., ~20%) pourrait être liée à cette contraction involontaire. Malheureusement, l'enregistrement de l'activité électromyographique (EMG) du membre non sollicité est rarement réalisée lors des tâches fatigantes, dans le contexte d'étude de la fatigue controlatérale. L'enregistrement plus systématique de l'activité EMG de ces muscles permettrait certainement une meilleure évaluation des mécanismes sous-jacents à la fatigue controlatérale.

Une deuxième explication potentielle repose sur la propagation possible des métabolites accumulés dans le muscle exercé vers son homologue controlatéral via le système cardiovasculaire. L'accumulation excessive de phosphate inorganique et d'ions hydrogène dans le sarcoplasme d'un muscle peut avoir des effets néfastes sur la fonction contractile des fibres musculaires (Allen et al., 1989; Fitts, 2008). Cela se traduit par une réduction de la sensibilité des myofibrilles au calcium, une inhibition des interactions des ponts actine-myosine et une diminution de la libération du calcium par le réticulum sarcoplasmique (Allen et al., 1989; Fitts, 2008). De plus, l'accumulation d'ions H⁺ intracellulaires peut diminuer la force produite par chaque pont actine-myosine (Allen et al., 1989; Boyas & Guével, 2011; Fitts, 2008). Enfin, l'augmentation du potassium dans le milieu interstitiel peut également bloquer les potentiels d'actions au niveau tubulaire. L'ensemble de ces processus pourrait entraîner une diminution de la force produite en raison d'une altération du couplage excitation-contraction. Outre l'impact potentiel de l'accumulation de métabolites sur la fonction du muscle sollicité (Cady et al., 1989; Kent-Braun, 1999) ces phénomènes pourraient également contribuer à la fatigue controlatérale (Bangsbo et al., 1996; Johnson et al., 2014; Morgan et al., 2019). En effet, plusieurs auteurs suggèrent qu'après un exercice musculaire unilatéral, les niveaux de potassium, de phosphate inorganique et d'hydrogène dans un muscle non sollicité pourraient également augmenter (Bangsbo et al., 1996; Johnson et al., 2014; Morgan et al., 2019). En considérant les changements induits par l'accumulation de métabolites dans un muscle, le transfert de ces métabolites du membre exercé au membre non exercé par le biais de la circulation sanguine pourrait également entraîner des altérations périphériques sur le membre non-exercé. Toutefois, à ce jour il n'existe pas d'étude ayant spécifiquement investigué cette hypothèse dans le cadre de la fatigue controlatérale.

Une troisième hypothèse repose sur le rôle des protéines de choc thermique (HSP). Bien que cela demeure spéculatif, l'activation des fibres afférentes III et IV par la contraction musculaire à haute intensité, l'hypoxie, l'ischémie, ainsi que les espèces réactives de l'oxygène, pourraient jouer un rôle dans l'expression des HSP (Darques & Jammes, 1997; Jammes et al., 2012; Rotto & Kaufman, 1988; Whitham & Fortes, 2008). Des études menées sur les muscles

squelettiques de rongeurs et d'humains montrent une augmentation de l'expression des HSP en réponse à des stress métaboliques (Huey et al., 2010; Locke et al., 1990; McArdle et al., 2001; Morton et al., 2006; Tupling et al., 2007). Traditionnellement perçues comme des agents protecteurs de la fatigue neuromusculaire, ces protéines sont réputées pour faciliter la réparation des protéines dénaturées, stabiliser des structures protéiques, et prévenir l'apoptose cellulaire en réaction au stress thermique induit par l'exercice physique (Koh, 2002). Cependant, les résultats de l'étude menée par (Thomas & Noble, 1999) remettent en question cette perspective. Selon les résultats de cette recherche, les protéines HSP ne permettraient pas d'améliorer significativement la résistance à la fatigue ou la récupération de la force post-fatigue. En réalité, elles pourraient même retarder la récupération de la force. Ces conclusions suggèrent une complexité dans le rôle des protéines HSP, soulignant la nécessité d'une compréhension plus approfondie de leurs mécanismes d'action. Concernant la fatigue controlatérale, une étude réalisée sur le muscle animal (Jammes et al., 2012) a révélé que la stimulation électrique d'un muscle peut induire des changements dans les protéines HSP, non seulement dans les muscles squelettiques restés au repos, mais également dans les muscles respiratoires, ainsi que dans le rein et le cerveau. Bien que cela reste au stade de la spéculation, l'expression accrue des HSP après un exercice unilatéral pourrait potentiellement influencer la performance motrice du membre controlatéral.

Points importants à retenir : Fatigue périphérique et déterminants périphériques de la fatigue controlatérale

La fatigue périphérique correspond à une baisse de la capacité à transmettre le signal nerveux au niveau musculaire et/ou de la capacité du muscle à répondre au signal nerveux.

La fatigue périphérique peut être causée par une altération du couplage excitation-contraction, de la propagation neuromusculaire du potentiel d'action, de l'intégrité structurelle du muscle.

L'évaluation de la fatigue périphérique est réalisée notamment grâce à l'analyse de la secousse musculaire et de l'onde M.

Très peu d'études démontrent une possible influence de facteurs périphériques dans le phénomène de fatigue controlatérale.

Deux hypothèses principales peuvent être émises pour expliquer l'origine périphérique de la fatigue controlatérale : la contraction involontaire du muscle non sollicité directement par l'exercice, la propagation de métabolites du membre exercé vers son homologue controlatéral.

1.2.1.2. Fatigue centrale

La fatigue centrale peut être définie comme une diminution progressive de la capacité à activer volontairement un muscle au cours d'un exercice (Taylor & Gandevia, 2008). Cette diminution peut résulter soit d'une altération de la commande motrice émanant du cortex (niveau supraspinal), soit d'une baisse de la fréquence d'activation et de la synchronisation des motoneurones (niveau spinal) (Gandevia, 2001; Taylor & Gandevia, 2008; Zajac et al., 2015).

Après l'initiation des techniques de stimulation électrique par Reid (1928) pour évaluer la fatigue périphérique, leur application s'est étendue à l'analyse de la composante centrale de la fatigue neuromusculaire quelques années plus tard. Dans les années 1950, (Merton, 1954) a de manière novatrice utilisé la stimulation électrique surimposée à la contraction volontaire pour quantifier un indicateur majeur de la fatigue centrale globale : l'activation volontaire (Millet et al., 2011b; Place & Millet, 2020a). L'activation volontaire est définie par (Gandevia, 2001) comme « le niveau de commande nerveuse délivrée par le système nerveux central pour produire une force musculaire ». Cette méthode connue sous le nom de technique de secousse surimposée (ou « twitch interpolation technique » ; Merton, 1954) a connu une évolution significative au fil du temps. Initialement, elle impliquait une stimulation électrique simple au pic de force pendant la contraction maximale volontaire, induisant ainsi une secousse musculaire surimposée (Dt_{sup}) (Figure 5).

L'objectif est de déclencher une dépolarisation de toutes les unités motrices grâce à une stimulation périphérique d'un nerf moteur, pendant une contraction maximale volontaire. L'absence de gain de force en réponse à cette stimulation indique un recrutement maximal des unités motrices. En revanche, un gain de force induit par la stimulation surimposée suggère que la commande volontaire descendante ne permet pas de recruter toutes les unités motrices du muscle, traduisant ainsi une activation volontaire incomplète (Merton, 1954). Cette situation est souvent liée à un recrutement incomplet des unités motrices et/ou à une fréquence de décharge sous-maximale des motoneurones (Belanger & McComas, 1981; Merton, 1954). Cette technique permet de quantifier la fatigue centrale en s'affranchissant des modifications périphériques (Allen et al., 1995; Todd et al., 2003, 2004). Lors de l'utilisation de cette technique, le bruit du signal de force recueilli lors d'une contraction à intensité maximale peut masquer le gain de force observé suite à une simple stimulation surimposée (Behm & St-Pierre, 1995). Pour améliorer le rapport signal sur bruit, des doublets peuvent être délivrés (généralement à 100Hz) afin de permettre un gain de force surimposée plus significatif

(Horstman, 2009). L'évolution de la technique a également conduit à l'introduction d'une stimulation, effectuée environ 2 à 3 secondes après la fin de la contraction, correspondant à la secousse musculaire potentiée (Dt100Hz), appliquée lorsque le muscle est au repos. La secousse surimposée à la contraction maximale volontaire étant potentiée, il a été recommandé d'utiliser une secousse potentiée au repos (Place et al., 2007) (Figure 5).

Le niveau d'activation volontaire est généralement calculé selon la formule de Merton (1954; Figure 5A). Du point de vue méthodologique, il est crucial que la stimulation électrique surimposée (Dtsup) soit administrée au moment où la contraction musculaire volontaire maximale (CMV) atteint son pic, marquant ainsi le niveau maximal d'activation volontaire. En l'absence de cette synchronisation précise, l'application de la formule de Merton pourrait entraîner une surestimation de la Dtsup et, par conséquent, une sous-estimation du niveau d'activation volontaire. Afin de pallier ces difficultés méthodologiques, (Strojnik & Komi, 1998) ont proposé une formule prenant en compte la fréquence d'activation des unités motrices. Bien que la formule de Merton soit couramment utilisée, celle de Strojnik (Figure 5 B) pourrait mieux s'adapter aux situations où la synchronisation n'est pas optimale, permettant ainsi une évaluation plus précise du niveau d'activation volontaire, notamment dans ces cas spécifiques (Strojnik & Komi, 1998).

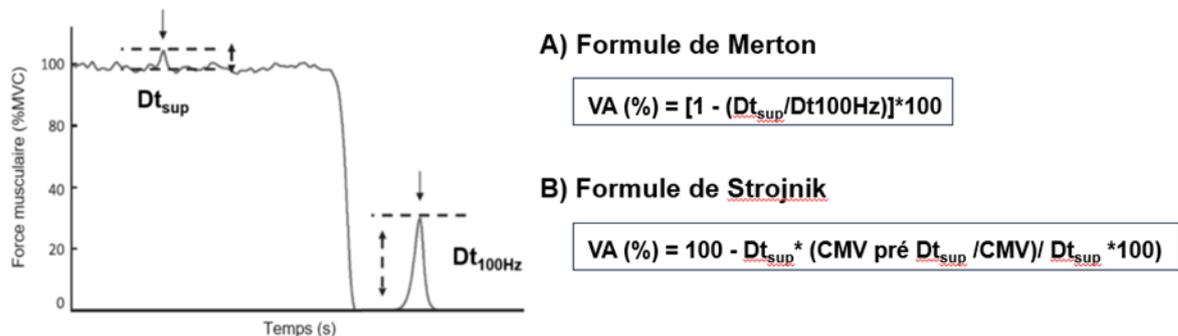


Figure 5 : Technique de la secousse surimposée (Merton, 1954). Pendant une contraction musculaire volontaire maximale (CMV), une stimulation supramaximale du nerf moteur (indiquée par la flèche noire) est appliquée pour déclencher une dépolarisation de toutes les unités motrices du muscle. (Figure traduite et adaptée de Contessa et al. (2016). Cette technique permet la détermination du niveau d'activation volontaire selon la formule de Merton (1954) (A); Déterminations du niveau d'activation volontaire en appliquant la correction de Strojnik (Strojnik & Komi, 1998) (B).

Moins fréquemment utilisé le calcul du ratio d'activation central peut également être calculé et être utilisé comme un indicateur de fatigue centrale au même titre que le niveau

d'activation volontaire (Figure 6). Ce ratio résulte du rapport entre deux mesures de force musculaire calculé initialement sur la base des réponses motrices évoquées par des stimulations électriques téaniques (Kent-Braun & Le Blanc, 1996). Il présente l'avantage de limiter l'influence de facteurs périphériques pouvant affecter la stimulation potentiée utilisée dans le calcul du niveau d'activation volontaire.

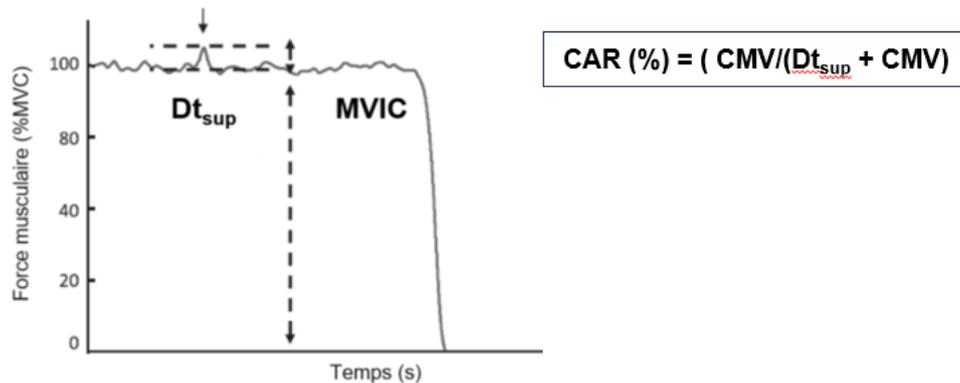


Figure 6 : Déterminations du ratio d'activation centrale, indicateurs de fatigue centrale. Figure traduite et adaptée de Contessa et al. (2016).

Bien que fréquemment utilisé dans l'évaluation de la fatigue neuromusculaire, la technique de la secousse musculaire présente certaines limites (Belanger & McComas, 1981; Contessa et al., 2016; de Haan et al., 2009; Dotan et al., 2021; Lepers, 2010; Neyroud et al., 2016). Cette technique repose sur l'hypothèse que la réponse du muscle à une stimulation électrique est homogène dans tout le muscle. Cependant, la distribution des fibres musculaires peut varier, et des différences dans la réponse musculaire peuvent exister. Des erreurs dans la mesure de la force musculaire volontaire ou stimulée peuvent également avoir un impact significatif sur les résultats obtenus avec cette technique d'investigation (de Haan et al., 2009). Des variations dans la position du capteur de force ou dans l'application de la stimulation électrique peuvent introduire des erreurs. De plus des facteurs tels que la fatigue périphérique (Dotan et al., 2021), la motivation du sujet et d'autres aspects psychologiques peuvent influencer la fiabilité des mesures. Enfin, les réponses musculaires peuvent varier d'un individu à l'autre en raison de différences anatomiques, physiologiques et neuromusculaires.

Ces limitations mettent en lumière deux aspects essentiels : i) la nécessité d'interpréter avec prudence les résultats obtenus par cette méthode, et ii) l'importance de combiner cette

méthode d'évaluation avec d'autres approches pour étudier de manière plus précise la contribution des mécanismes centraux à l'altération de la fonction neuromusculaire (Place, 2021; Place & Millet, 2020). À cet égard, les signaux électromyographiques recueillis au niveau musculaire, qui reflètent la quantité de commande motrice reçue par le muscle, peuvent être utilisés (De Luca, 1997). L'électromyographie (EMG) représente l'activité électrique globale des fibres musculaires innervées par les motoneurones, sous l'impulsion du système nerveux central. Une altération de ce signal pourrait résulter à la fois de modifications de la commande centrale et/ou de changements d'excitabilité membranaire (voir 1.2.1.1 Fatigue périphérique - Altérations de l'excitabilité membranaire). Puisque le signal EMG peut être modulé par des modifications de l'excitabilité musculaire pendant l'effort (Fuglevand et al., 1993), les signaux EMG exprimés en valeurs intégrales (i.e., RMS) doivent être normalisés par rapport à l'état de l'excitabilité membranaire (i.e., onde Mmax) (Lepers, 2010; Place & Millet, 2020b). Pour rendre compte des changements centraux induits en condition de fatigue, il est donc essentiel d'examiner l'évolution du rapport RMS/Mmax (Lepers, 2010).

Le niveau d'activation volontaire (VA), le ratio d'activation centrale (CAR) ainsi que le rapport RMS/Mmax sont des indicateurs essentiels pour évaluer la fatigue centrale. Cependant, il est nécessaire de souligner qu'ils ne permettent pas de distinguer si cette fatigue provient d'une origine spinale (Gandevia, 2001; Taylor et al., 2016; Tornero-Aguilera et al., 2022) ou supraspinale (Gandevia, 2001; Tyagi & Mehta, 2021). Afin d'avoir des informations plus précises sur l'origine de la fatigue centrale des méthodes d'investigations complémentaires à la technique de la secousse surimposée et l'analyse de l'activité électromyographique doivent être considérées.

La fatigue supraspinale

La fatigue supraspinale est définie par une diminution de la performance due spécifiquement à une défaillance du cortex moteur dans la génération d'une commande nerveuse descendante optimale (Gandevia, 2001). Cette incapacité peut résulter de changements dans l'excitabilité du cortex moteur (i.e., de sa capacité à générer des influx nerveux), ou d'une diminution de la force des connexions corticales avec les motoneurones (Gandevia, 2001; Tyagi & Mehta, 2021).

Afin d'explorer le rôle des altérations de la voie corticospinale dans la fatigue centrale, une méthode couramment utilisée consiste à analyser des réponses électrophysiologiques

induïtes par la stimulation magnétique transcrânienne (Muellbacher et al., 2001; Pascual-Leone et al., 1995). Cette technique, découverte en 1896, vise à exciter les neurones pyramidaux dans la représentation corticale du muscle étudié, située dans le cortex moteur controlatéral (D'Arsonval, 1896). Cette stimulation induit un potentiel moteur évoqué (MEP, Motor Evoked Potential) enregistré au niveau musculaire par EMG de surface, permettant ainsi d'évaluer l'excitabilité de l'ensemble de la voie corticospinale transcrânienne (Muellbacher et al., 2001; Pascual-Leone et al., 1995). Afin de s'affranchir des modifications périphériques de l'excitabilité membranaire, il est nécessaire de normaliser l'amplitude du MEP par l'amplitude de l'onde M maximale (i.e., MEP/Mmax) (Gandevia, 2001; Gandevia et al., 1999; Kalmar & Cafarelli, 2004). Une diminution de l'amplitude normalisée du MEP est généralement associée à une altération de l'excitabilité corticospinale (Gandevia et al., 1999). De plus, afin d'obtenir une mesure plus spécifique de l'excitabilité corticale, la normalisation des MEP peut également se faire par rapport aux potentiels moteurs cervicomédullaires (i.e., CMEP). Ces CMEP sont obtenus en positionnant la bobine de TMS au niveau de la jonction cervicomédullaire, où les voies corticospinales supérieures rencontrent la moelle épinière (MEP/CMEP) (Kalmar, 2018). Cependant à ce jour, les recherches ne permettent pas de conclure de manière définitive sur le lien de causalité entre excitabilité corticospinale et fatigue supraspinale (Goodall et al., 2012; Keller et al., 2011; Mileva et al., 2012; Sidhu et al., 2009).

La technique de la TMS peut être utilisée tant au repos que lors de contractions musculaires volontaires. Lorsqu'elle est appliquée pendant une contraction musculaire volontaire maximale, également appelée stimulation surimposée, la TMS permet d'évaluer activation volontaire corticale (Goodall et al., 2009 ; Mileva et al., 2012; Sidhu et al., 2009). A l'instar de la technique de la secousse surimposée (voir 1.2.1.2 Fatigue centrale), un gain de force à la suite (Gandevia, 2001; Taylor et al., 2016; Tornero-Aguilera et al., 2022) d'une stimulation magnétique transcrânienne surimposée à la CMV révèle une sous-activation du pool de motoneurones α par le cortex moteur (Gandevia et al., 1996; Gruet et al., 2013).

La fatigue spinale

La fatigue spinale est un état de fatigue centrale résultant d'altérations des mécanismes neuronaux qui modifient l'excitabilité des motoneurones α et/ou leurs propriétés intrinsèques (Gandevia, 2001; Taylor et al., 2016; Tornero-Aguilera et al., 2022). L'investigation de la

fatigue spinale repose principalement sur deux techniques. La première, abordée précédemment dans la section sur la fatigue supraspinale (voir 1.2.1.2 Fatigue centrale - Fatigue supraspinale), implique l'analyse des paramètres du potentiel moteur évoqué au niveau cervicomédullaire (CMEP). Dans le cadre de l'évaluation de la fatigue neuromusculaire, l'amplitude du CMEP normalisée par l'onde Mmax (CMEP/Mmax) (Gandevia, 2001; Gruet et al., 2013; Kalmar, 2018; Martin et al., 2008; McNeil et al., 2013) est considéré comme l'indice le plus direct de l'excitabilité motoneuronale (Gandevia et al., 1999; Taylor et al., 2016).

La seconde technique est l'utilisation du réflexe de Hoffmann (i.e., réflexe H). Le réflexe de Hoffmann correspond à une réponse musculaire réflexe observable par électromyographie de surface en réponse à une stimulation électrique de faible intensité des fibres nerveuses sensorielles provenant des fuseaux musculaires (afférences Ia) (Palmieri et al. 2004). Initialement mis en évidence par Paul Hoffmann au début du XX^{ème} siècle, ce réflexe est considéré comme un outil permettant d'évaluer l'efficacité des afférences Ia activées à évoquer un potentiel d'action au niveau des motoneurones α (Palmieri-Smith et al. 2004; Theodosiadou et al. 2023). Parmi les paramètres mesurés, l'amplitude maximale du signal (Hmax) est le plus souvent utilisée pour évaluer l'excitabilité des voies neurales. Cependant, comme pour la MEP, ou la CMEP, la valeur Hmax obtenue doit être normalisée par rapport à la valeur maximale de l'onde M afin de limiter l'influence de facteurs périphériques (i.e., Hmax/Mmax).

Déterminants centraux de la fatigue controlatérale

Dans le cadre de la fatigue controlatérale, afin d'identifier des éventuelles altérations centrales, certaines études se sont intéressées à la diminution de l'activation volontaire du groupe musculaire non exercé. Une diminution du niveau d'activation a été documentée dans divers groupes musculaires tels que les extenseurs du genou (Doix et al., 2013; Halperin et al., 2014; Hedayatpour et al., 2018; Martin & Rattey, 2007; Sidhu et al., 2014), les fléchisseurs plantaires de la cheville (Kennedy et al., 2015; Marathamuthu et al., 2022; Todd et al., 2003) et le premier interosseux dorsal (Post et al., 2008) des membres controlatéraux non exercés.

En fonction de l'intensité, de la durée et du type d'exercice effectué, la dégradation des glucides, des lipides et parfois des protéines, indispensables à la production d'énergie pour les muscles actifs, peut perturber l'homéostasie de l'organisme et engendrer une sensation de fatigue (Ament & Verkerke, 2009). Cette perturbation est souvent accompagnée d'une accumulation de métabolites intramusculaires, lesquels intensifient l'activation des fibres afférentes nociceptives et métabosensibles, notamment les afférences des groupes III et IV (Kaufman et al., 2002). Cette intensification du flux d'informations afférentes pourrait altérer

l'excitabilité du cortex moteur et/ou des structures prémotrices, entraînant ainsi des mécanismes de fatigue centrale supraspinale et spinale (Gandevia et al., 1996; Taylor et al., 1996; Amann et al., 2008; Amann, 2012). Ces inhibitions du système nerveux central pourraient avoir des répercussions non seulement sur les performances du membre exercé, mais aussi sur celles d'autres muscles non sollicités (Amann et al., 2013; Sidhu et al., 2014; Martin et Rattey., 2007; Todd et al., 2003; Marathamuthu et al., 2022; Hedayatpour et al., 2018). Au niveau supraspinal, la possibilité d'une communication interhémisphérique a été suggérée à plusieurs reprises. Certains auteurs rapportent que l'altération de l'excitation des motoneurons du membre exercé pourrait influencer l'excitation des motoneurons du membre non sollicité de deux manières principales (Sambaher et al., 2016; Takahashi et al., 2009). D'une part, cela pourrait se produire via des interneurons commissuraux, qui sont des neurones situés dans le cerveau et la moelle épinière, établissant des connexions entre les deux côtés de la ligne médiane du système nerveux central. Ces interneurons agissent localement pour coordonner l'activité entre les deux côtés du corps, mais ils ne traversent pas nécessairement le corps calleux (Sambaher et al., 2016). D'autre part, cette influence peut également se faire par le biais de voies transcallosales, qui sont des fibres nerveuses traversant le corps calleux, la commissure interhémisphérique du cerveau, pour relier les aires corticales des deux hémisphères cérébraux. Ces voies permettent la communication directe entre les aires corticales homologues des deux côtés du cerveau (Takahashi et al., 2009, 2011). Cette interaction interhémisphérique et son influence sur l'activation d'un muscle controlatéral sont illustrées de manière intéressante dans l'étude de Ferbert et al. (1992). Lors d'une stimulation magnétique transcrânienne, il a été observé que le potentiel moteur évoqué d'un muscle de la main peut être supprimé si cette stimulation est précédée de 15 ms par une stimulation magnétique transcrânienne appliquée sur la région corticale motrice de l'hémisphère opposé (Ferbart et al., 1992). Les résultats issus de l'électroencéphalographie (EEG) haute résolution renforcent cette idée et suggèrent l'existence d'une connexion neurologique inter-hémisphérique de type « aire à aire » (Ilmoniemi et al., 1997). De plus, des connexions indirectes à partir de zones pré-motrices ou en amont du cortex moteur pourraient jouer un rôle dans le phénomène de fatigue controlatérale, bien que ces hypothèses nécessitent encore des études approfondies pour être confirmées. Enfin, les données de la littérature relative à l'effet interhémisphérique de la fatigue sur la facilitation ou l'inhibition intracorticale restent controversées. Certains travaux rapportent un effet inhibiteur de l'exercice unilatéral sur l'excitabilité corticospinale du membre homologue controlatéral (Baumer et al., 2002; Bonato et al., 1996; Takahashi et al., 2011), tandis que d'autres suggèrent un effet excitateur (Hess et al., 1986; Todd et al., 2003), et certaines études ne rapportent aucune

incidence significative (Samii et al., 1997; Aboodarda et al., 2019). Ces études fournissent des perspectives intéressantes, mais il convient de noter que les protocoles expérimentaux utilisés n'ont pas tous induit une fatigue controlatérale, rendant la comparaison des résultats de ces études délicate.

En outre, bien que les mécanismes de régulation de la fatigue controlatérale au niveau supraspinal aient souvent été mis en avant, les mécanismes spinaux pourraient également contribuer à la fatigue controlatérale comme cela a été suggéré dans plusieurs études de la littérature (Martin & Rattey, 2007; Todd et al., 2003; Marathamuthu et al., 2022; Hedayatpour et al., 2018). Les inhibitions spinales induites par les afférences musculaires, telles que les informations provenant des fuseaux musculaires et des afférences des groupes III et IV, résultant de la fatigue induite dans le membre sollicité, pourraient perturber l'excitation des motoneurons du membre controlatéral (Amann et al., 2013). Des études ont démontré qu'une tâche unilatérale peut réduire le réflexe H du muscle homologue controlatéral (Hortobágyi et al., 2003; Carson et al., 2004). Concernant les études qui se sont intéressées au réflexe H lors de l'induction d'une fatigue controlatérale, il n'existe qu'une étude qui avait pour but d'étudier la fatigue controlatérale des muscles fléchisseurs plantaires après deux CMV isométriques de 100 secondes (avec 60 secondes de récupération). Malheureusement dans cette étude, aucune fatigue controlatérale n'a été observée et le réflexe H n'a pas été modifié (Hadjizadeh et al., 2022). Ainsi, l'éventuelle fatigue centrale d'origine spinale expliquant la fatigue controlatérale reste à démontrer.

Points importants à retenir : Fatigue centrale et déterminants centraux de la fatigue controlatérale

La fatigue centrale correspond à une diminution progressive la capacité à activer volontairement un muscle au cours d'un exercice. Elle comprend une composante spinale et supra spinale.

L'évaluation de la fatigue centrale repose sur l'application de stimulations surimposées pendant une contraction volontaire, suivie de la comparaison des réponses mécaniques et électrophysiologiques obtenues à différents niveaux du tractus corticospinal.

La cause centrale est souvent invoquée pour expliquer le phénomène de fatigue controlatérale.

Les inhibitions du système nerveux central au niveau supra spinal ou spinal induites par l'activation des fibres de type III et IV en réponse à l'accumulation de métabolites intramusculaires dans le membre exercé, pourraient avoir des répercussions sur les performances musculaires du membre controlatéral.

1.2.2. Fatigue motrice perçue

La fatigue motrice perçue est définie comme une perception de diminution de la capacité à répondre aux exigences physiques (Micklewright et al., 2017). Elle se caractérise généralement par une perception temporaire de lassitude, de manque d'énergie ou d'épuisement (Skau et al., 2021; Vargas & Marino, 2014). Souvent, elle engendre un sentiment de besoin de repos ou un déséquilibre entre l'effort fourni et la performance effective (Skau et al., 2021).

Diverses échelles numériques sont utilisées pour évaluer cette perception. Dans le domaine de la physiologie de l'exercice, une échelle modifiée de Borg, appelée « Rating of Perceived Fatigue », est fréquemment employée. Cette échelle, dont la version française a été traduite et validée, permet de noter la fatigue perçue chez les individus en bonne santé, de 0 (absence de fatigue) à 10 (fatigue totale et épuisement) (Brownstein et al., 2021).

La perception de la fatigue motrice résulte de l'interaction complexe entre différents facteurs psychophysiologiques. Ces facteurs régulent les processus perceptuels (e.g., perception de l'effort, de la douleur ou de l'inconfort associés à l'exercice...), affectifs (e.g., valence affective, motivation...) et cognitifs (e.g., comportement d'auto-régulation, auto-contrôle, réflexion...) pendant une activité physique (Venhorst et al., 2018). Les changements induits par la tâche motrice dans les dimensions perceptives et affectives déterminent fortement les processus cognitifs liés à la décision d'intensifier, de modérer (comportement de régulation), voire de se retirer de l'exercice (Behrens et al., 2023). Ainsi, la fatigue motrice perçue pourrait influencer la performance motrice réalisée (Behrens et al., 2023).

Différents facteurs tels que l'augmentation de l'effort perçu ou de la douleur pourraient participer à l'augmentation de la fatigue perçue et ainsi influencer la performance motrice du membre exercé et inversement. La réalisation d'un exercice musculaire au-delà d'un certain seuil (Jones et al., 2019) peut entraîner l'accumulation de métabolites responsables du déclin de la fonction contractile musculaire (Cheng et al., 2018) (voir partie 1.2.1.1 Fatigue périphérique). Pour compenser ce déclin et maintenir la production de force nécessaire au maintien de l'activité, une augmentation de la commande motrice peut être requise. Cette dernière est souvent associée à une perception accrue de l'effort (de Morree et al., 2012; Pageaux, 2016). La perception de l'effort, est définie comme la perception consciente de la difficulté et de la pénibilité d'une tâche physique (Marcora & Staiano, 2010; Pageaux, 2016). Il est important de ne pas confondre la perception de l'effort, la perception de la fatigue avec

celle de la douleur et de l'inconfort induits par l'exercice bien que ces perceptions puissent interagir (Behrens et al., 2023; O'Connor & Cook, 2001; Pageaux, 2016). La douleur est définie par l'International Association for the Study of Pain (IASP) comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des dommages tissulaires réels ou potentiels » (Raja et al., 2020). Cette perception est couramment évaluée à l'aide d'une échelle numérique allant de 0 à 10, connue sous le nom d'échelle visuelle analogique (EVA). Les individus sont invités à noter l'intensité de leur douleur, offrant ainsi une mesure quantitative de son niveau. Dans le contexte de l'exercice physique, la douleur musculaire peut elle aussi résulter de l'accumulation de métabolites, mais également de l'augmentation de la pression intramusculaire et/ou de l'apparition de dommages tissulaires (Cook et al., 1997; Mense, 2009). Des recherches antérieures ont établi un lien entre la douleur musculaire induite par l'injection de solution saline hypertonique (Graven-Nielsen et al., 1997, 2002; Norbury et al., 2022a) ou de métabolites intramusculaires (Pollak et al., 2014) et l'augmentation de la fatigue de la performance motrice (i.e., baisse de la capacité maximale à générer de la force) au niveau du muscle étudié (Graven-Nielsen et al., 1997, 2002; Khan et al., 2011; Norbury et al., 2022a) et/ou une baisse de la performance d'endurance du muscle sollicité (Ciubotariu et al., 2004; et al., 2010; Smith et al., 2020).

Les mécanismes sous-jacents aux effets de la douleur sur la fatigue semblent être de nature neurophysiologique. L'augmentation de la stimulation des fibres afférentes III et IV pourrait: i) provoquer une diminution de l'excitabilité corticospinale, et/ou une augmentation de l'inhibition corticospinale responsable de la chute de force observée en condition douloureuse (Graven-Nielsen et al., 2002; Khan et al., 2011; Le Pera et al., 2001; Norbury et al., 2022a), ii) influencer la fatigue perçue grâce à l'envoi de signaux de douleur au cerveau, notamment au niveau du cortex cingulaire antérieur, de l'insula et du thalamus (Graven-Nielsen et al., 2002; O'Connor & Cook, 1999). Une fois que ces signaux de douleur atteignent le cerveau, ils pourraient interagir avec d'autres voies neuronales responsables de la perception de la fatigue et de l'effort (Arendt-Nielsen & Graven-Nielsen, 2008a; Graven-Nielsen & Arendt-Nielsen, 2010; Khan et al., 2011). Cette interaction pourrait altérer la perception de l'effort, rendant ainsi l'exercice plus difficile à tolérer. Enfin la sensation de douleur pourrait également activer des régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'humeur et de la motivation, telles que l'amygdale et le système de récompense (Mauger, 2013). Cela peut indirectement influencer la perception de la fatigue et de l'effort en modifiant l'état émotionnel et la motivation de l'individu pendant l'exercice. Par conséquent, la sensation de douleur

pendant l'exercice peut avoir un impact significatif sur la perception de l'effort et de la fatigue perçue, ce qui peut à son tour affecter la performance (Aboodarda et al., 2020).

Alors que les mécanismes de la fatigue liée à la performance motrice demeurent partiellement compris, ceux de la fatigue motrice perçue et leurs interactions avec la fatigue de la performance motrice ont été moins étudiés. Néanmoins, certains auteurs ont suggéré que ces deux aspects de la fatigue (c'est-à-dire la fatigue de la performance motrice et la fatigue motrice perçue) pourraient être interconnectés (Behrens et al., 2023), en particulier dans le contexte des populations souffrant de conditions pathologiques telles que la sclérose en plaques (Sheean et al., 1997) ou les troubles neuromusculaires (de Vries et al., 2010). Par ailleurs, certains auteurs rapportent que la rétroaction neuronale inhibitrice liée à l'augmentation de la douleur perçue provenant d'un groupe musculaire non directement impliqué dans une tâche pourrait modifier les performances de l'exercice et les réponses neuromusculaires des muscles testés (Amann et al., 2013; Johnson et al., 2014; Kennedy et al., 2013; Sidhu et al., 2014).

Déterminants psychophysiologiques de la fatigue controlatérale

À ce jour, l'évaluation de la fatigue motrice perçue sur le membre controlatéral non exercé n'a pas été étudiée. Parmi les facteurs susceptibles d'influencer son apparition (Behrens et al., 2023), seule la douleur perçue, est prise en considération dans la récente littérature relative à la fatigue controlatérale (Marathamuthu et al., 2022; Hedayatpour et al., 2018). Pour autant des études relatives à l'influence de l'effort perçu sur la fatigue motrice en situation de pré fatigue ou de douleur induite méritent également une attention particulière (Amann et al., 2013; Aboodarda et al., 2020).

Effort perçu et fatigue controlatérale

A l'instar d'une tâche cognitive fatigante, l'accomplissement d'une tâche physiquement fatigante pourrait augmenter la perception de l'effort et altérer les performances motrices en cours, mais également celles de la tâche à venir, même si elle est réalisée sur un muscle initialement non fatigué (Behm et al., 2021; Halperin et al., 2015). Il est admis dans la littérature scientifique que la réalisation de tâches cognitives mentalement fatigantes avant des exercices physiques (qu'ils soient répétés et/ou continus) peut compromettre la performance ultérieure dans ces activités (Graham et al., 2014; Martin et al., 2018; Pageaux et al., 2013). En effet, la fatigue mentale peut conduire les participants à percevoir la tâche physique suivante comme plus exigeante, entraînant souvent un arrêt prématuré de l'exercice (Marcora, 2009; Pageaux et al., 2013). Les activités physiques comportent elles-mêmes une composante cognitive,

impliquant notamment le maintien de l'attention requise pour leur réalisation, ainsi que l'inhibition de la réponse naturelle pour s'arrêter lorsque l'effort devient inconfortable (Venhorst et al., 2018). Ainsi, l'exécution d'une tâche fatigante unilatérale pourrait accroître la perception globale de l'effort et impacter la performance motrice future du membre initialement resté au repos. Cette hypothèse est corroborée par l'étude d'Amann et al. (2013), qui rapporte des scores de perception de l'effort plus élevés (+28% par rapport au groupe contrôle) pendant un exercice d'extension unilatérale du genou réalisé avec un niveau préexistant de fatigue des muscles extenseurs du genou du membre controlatéral. Cette étude ainsi que celle menée par Aboodarda et al. (2020) démontre, que l'état de fatigue préalablement induit compromet la capacité d'exercice des muscles extenseurs du genou controlatéraux et atténue la force volontaire maximale en fin d'exercice (Amann et al., 2013; Aboodarda et al., 2020).

La contribution de la fatigue pré-induite dans un membre à la tolérance à l'exercice du membre controlatéral pourrait se baser sur le concept de « limite de tolérance sensorielle » (Amann, 2011; Gandevia, 2001; Hureau et al., 2018, Millet, 2011). Selon Amann et al. (2013), lorsque les réponses inhibitrices des rétroaction neuronale (i.e., des afférences III et IV), ainsi que la décharge corollaire des commandes motrices centrales (i.e., rétroaction sensorielle comme le « rating of perceived exertion » [RPE] ou la régulation du mouvement) atteignent un seuil critique, l'exercice devient suffisamment désagréable pour conduire au désengagement d'un individu de la tâche en cours de réalisation. Dans l'étude d'Aboodarda et al. (2020), une augmentation des réponses perceptuelles (i.e., perception de l'effort, de la fatigue générale et la douleur) a été observée, à la fois au début et pendant toute la durée de l'exercice, lorsque les participants étaient soumis à une pré-fatigue controlatérale. Cette augmentation des réponses perceptuelles pourrait entraîner une atteinte précoce de la tolérance sensorielle, conduisant ainsi à un arrêt prématuré de l'exercice.

Douleur perçue et fatigue controlatérale

Différents chercheurs se sont intéressés à l'impact de la douleur sur la performance du muscle homologue controlatéral (Marathamuthu et al., 2022 ; Hedayatpour et al. 2018). Dans la littérature, selon les études considérées, les douleurs peuvent être provoquée par l'injection d'une solution saline (Norbury et al., 2022b), par l'ischémie induite (Aboodarda et al., 2020), ou résulter de douleurs musculaires retardées dues à un exercice du membre controlatéral (Marathamuthu et al., 2022; Hedayatpour et al., 2018). Deux études récentes s'intéressent à l'impact des douleurs musculaires retardées (DOMS) provoquées par un exercice unilatéral

excentrique sur la performance du membre controlatéral au repos. Ces deux études, menées respectivement sur les muscles extenseurs du genou (Hedayatpour et al., 2018) et les muscles fléchisseurs plantaires (Marathamuthu et al., 2022), ont rapporté une diminution de la performance tant du membre exercé que du membre non exercé, accompagnée d'une altération de l'activation volontaire ou du niveau d'activité électromyographique immédiatement après l'exercice et persistant jusqu'à 72 heures après. Dans l'étude d'Hedayatpour et al. (2018), la douleur perçue n'est documentée que pour le membre exercé. Cette dernière augmente significativement jusqu'à 48 heures après l'arrêt de l'exercice. Cette étude présente d'importantes limites, (e.g., absence d'évaluation des paramètres périphériques, absence de normalisation des données EMG par rapport à l'onde M lors de l'évaluation de la fatigue centrale, et surtout absence d'évaluation des DOMS sur le membre non exercé). Cependant, différentes hypothèses ont été avancées pour expliquer comment les DOMS rapportés sur le membre exercé pourraient contribuer à la diminution de la performance du membre controlatéral non exercé. D'une part, les lésions tissulaires générées par l'exercice excentrique pourraient amplifier l'activation des fibres nociceptives et réduire l'activation du cortex moteur du membre controlatéral. Une modification induite par la douleur dans la planification motrice et/ou un éventuel changement dans les voies de signalisation du côté controlatéral pourrait également réduire l'activation volontaire, impactant ainsi les performances du membre controlatéral. Ces hypothèses suggèrent que la douleur pourrait induire des modulations au niveau des voies neuronales dédiées au membre controlatéral, tant au niveau spinal que cortical, affectant ainsi ses performances motrices. La réduction de la capacité de génération de force par le membre non sollicité en réponse aux DOMS du membre opposé, via la réduction de l'activation volontaire pourrait avoir une raison fonctionnelle. En effet, elle pourrait être nécessaire pour compenser la force moindre du membre exercé, et réguler ainsi la coordination bilatérale entre les deux membres lors d'un exercice de haute intensité.

L'étude de Marathamuthu et al. (2022) rapporte également l'existence d'une fatigue controlatérale, une altération immédiate et prolongée de l'activation volontaire dans les muscles fléchisseurs plantaires controlatéraux non sollicités, et une augmentation de la douleur musculaire dans les membres sollicités et non sollicités. Cette étude suggère que la douleur générée sur le membre exercé pourrait altérer la performance du membre non exercé par des mécanismes centraux similaires à ceux évoqués dans l'étude d'Hedayatpour et al. (2018), notamment l'inhibition du cortex moteur et la modification de la planification motrice. Le transfert de douleur d'un membre fatigué à l'autre observé par Marathamuthu et al. (2022) est

en accord avec les observations de l'étude d'Aboodarda et al. (2020) constatant que l'exercice fatigant réalisé sur un membre augmenterait la douleur perçue au début et pendant l'exercice subséquent du membre controlatéral. Les mécanismes exacts sous-tendant cette observation ne sont pas clairement élucidés. Cependant, plusieurs explications peuvent être suggérées: i) la redistribution des métabolites circulants (e.g., lactate, H⁺, potassium) produits pendant l'exercice du membre gauche vers le membre non-exercé (droit) (Bangsbo et al., 1996; Nordsborg et al., 2003) aurait provoqué une sensibilisation des nocicepteurs locaux dans ces muscles pourtant resté initialement au repos, et ii) la projection des entrées afférentes de l'exercice fatigant précédent vers des processus au sein du système nerveux central a entraîné une sensibilisation des mécanismes neuronaux centraux intégrant la perception de la douleur pendant l'exercice subséquent. En effet, il existe un réseau complexe de connexions synaptiques collatérales au niveau de la moelle épinière et du tronc cérébral qui, en relation avec de multiples régions cérébrales, telles que le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex cingulaire antérieur, l'insula, et le cortex somatosensoriel primaire et secondaire produisent une perception consciente et subconsciente de la douleur pendant l'exercice (Arendt-Nielsen & Graven-Nielsen, 2008a; Graven-Nielsen & Arendt-Nielsen, 2010).

Dans le cadre d'une des conditions expérimentales étudiées par Aboodarda et al. (2020), visant à évaluer l'impact des douleurs induites dans un membre sur les performances du membre controlatéral, les participants ont été soumis à un exercice de cyclisme unilatéral jusqu'à l'échec de la tâche (effectué à 80 % de la puissance maximale), tout en maintenant l'occlusion du flux sanguin dans leur jambe controlatérale. L'ischémie prolongée est une procédure non pharmacologique pouvant être utilisée pour induire la sensation de douleur dans un groupe musculaire (Graven-Nielsen & Mense, 2001; Kennedy et al., 2015). En effet, la pression mécanique exercée par le brassard d'occlusion sanguine et l'accumulation de métabolites (e.g., K⁺, ATP, lactate et H⁺) résultant d'une disponibilité limitée en O₂ en aval du site d'occlusion peuvent activer les terminaisons nerveuses nociceptives des fibres nerveuses des groupes III/IV. Ces neurones afférents transmettent les informations nociceptives au cerveau où elles sont intégrées, afin de faire naître la perception de douleur (Arendt-Nielsen & Graven-Nielsen, 2008a; Rotto & Kaufman, 1988). Les conditions de douleur induite sur le membre controlatéral induisent une baisse de la performance du membre exercé par rapport à la situation contrôle (i.e., exercice unilatéral réalisé sans brassard d'occlusion controlatéral ou sans fatigue pré-induite). Le désengagement dans cette situation est dû à l'atteinte du seuil de douleur maximale dans le membre non exercé et non celui du membre exercé. Ce résultat

soutient l'idée que l'activation des afférences de groupe III/IV, même si elles proviennent de groupes musculaires controlatéraux, peut limiter les performances en endurance d'un autre groupe musculaire. Dans cette étude, bien que les rétroactions sensorielles neurales suscitées par les deux interventions proposées (i.e., fatigue pré-induite et douleur pré-induite) ne semblent pas moduler distinctement l'excitabilité corticospinale et l'activation volontaire, la fatigue induite par l'exercice unilatéral pourrait réduire l'inhibition corticospinale enregistrée dans les muscles du membre controlatéral (Aboodarda et al., 2020). Ces mécanismes méritent une investigation plus approfondie. D'autant plus que certaines études rapportent que les effets de la douleur sur la performance du membre non-exercé pourraient s'expliquer par une réduction de l'activation volontaire des muscles non locaux, constatée après un protocole fatigant, ainsi que par le maintien ultérieur de la stimulation afférente des groupes III/IV (et de la douleur) par ischémie (Kennedy et al., 2013, 2015 ; Finn et al., 2020).

Une autre étude corrobore une partie des résultats et des hypothèses explicatives émises dans l'étude d'Aboodarda et al. (2020). En effet, l'étude de Norbury et ses collègues (2022), explore l'influence de la douleur sur les performances du membre controlatéral. Les participants ont réalisé un exercice isométrique jusqu'à l'échec des muscles extenseurs du genou droit après une injection intramusculaire de solution saline hypertonique ou isotonique dans le vaste externe du côté gauche. L'induction de la douleur par l'injection de la solution hypertonique avant l'exercice dans les muscles extenseurs du genou modifie l'activation volontaire des muscles controlatéraux pendant et immédiatement après l'exercice fatigant. Cette douleur induite, cumulée aux sensations de fatigue et à la douleur croissante liées à l'exercice altère les performances en endurance du muscle controlatéral non injecté (i.e., droit), sans altérer sa capacité maximale d'activation volontaire. Cette altération des performances semble résulter de l'atteinte plus rapide de la limite de tolérance sensorielle, attribuable à une plus grande quantité de rétroaction sensorielle provenant du membre gauche douloureux, bien qu'il ne soit pas directement impliqué dans l'exercice. Le RPE plus élevé dans le groupe de participants ayant reçu l'injection hypertonique au sein de cette étude soutient également cette notion. La rétroaction sensorielle des muscles non directement impliqués dans l'exercice, ainsi que la décharge corollaire s'accumule jusqu'à atteindre un niveau intolérable, ce qui entraîne une diminution de l'activation volontaire et la cessation de l'exercice. Pour résumer, la douleur musculaire, l'activité nociceptive dans un membre controlatéral entraîne une réduction significative des performances en endurance. Cet effet est médié de manière centrale et semble

résulter d'une atteinte plus rapide de la limite de tolérance sensorielle en raison de niveaux élevés de rétroaction neurale sensorielle provenant des nocicepteurs du membre douloureux.

Points importants à retenir : Fatigue motrice perçue et déterminants psychophysologiques de la fatigue controlatérale

La fatigue motrice perçue correspond à une perception de diminution de la capacité à répondre aux exigences physiques.

La fatigue motrice perçue est influencée par des facteurs psychophysologiques interdépendants, comprenant des aspects perceptuels, affectifs et cognitifs.

La fatigue motrice perçue dans le cadre de la fatigue controlatérale n'a jusqu'à présent jamais été évaluée.

La perception de l'effort et la perception de la douleur pourraient contribuer à atteindre une limite de tolérance sensorielle, ce qui réduirait les performances du membre controlatéral non sollicité.

Problématique et programme de recherche

La réalisation d'un exercice musculaire unilatéral peut entraîner une altération des performances du groupe musculaire homologue controlatéral non exercé (Zijdewind et al., 1998). Ce phénomène de fatigue controlatérale constitue un sujet d'intérêt croissant dans le domaine de la santé et de la performance sportive. Malheureusement, la relation entre la fatigue induite sur un membre exercé et la réponse d'un membre non sollicité, ainsi que l'identification des facteurs d'influence potentiels et des mécanismes sous-jacents demeurent sujets à controverse (Halperin et al., 2015; Behm et al., 2021) ou n'ont pas suffisamment été investigués. La grande variabilité des protocoles expérimentaux (e.g., caractéristiques de la population étudiée ou du protocole de fatigue appliqué, modalités d'évaluation de la fatigue) combiné au nombre limité d'études actuellement disponibles sur le sujet ne permettent pas d'établir de consensus sur le phénomène de fatigue controlatérale. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour investiguer certains facteurs d'influence notamment le mode de contraction utilisé dans les protocoles d'exercice unilatéraux, le sexe des participants ainsi que le niveau de fatigue induit sur le membre exercé.

Parmi les études qui ont mis en évidence une fatigue controlatérale, celles qui s'intéressent à la fatigue de la performance motrice (i.e., baisse de la contraction isométrique volontaire maximale (MVIC)) rapportent généralement une origine centrale à ce phénomène (Doix et al., 2013; Halperin et al., 2014; Martin et Rattey, 2007; Sidhu et al., 2014; Hedayatpour et al., 2018; Kennedy et al., 2013 ; Todd et al., 2003; Marathamuthu et al., 2022). Cependant, certaines études (Post et al., 2008; Aboodarda et al., 2020) mettent également en évidence la possible implication de facteurs périphériques. Plus récemment, d'autres études se sont intéressées à la fatigue motrice perçue et suggèrent que des facteurs psychophysiologiques (e.g., augmentation de la perception de la douleur au niveau du membre exercé) pourraient également contribuer à la fatigue controlatérale en induisant des altérations centrales (Hedayatpour et al. 2018; Marathamuthu et al., 2022).

Par conséquent une approche intégrative comprenant l'évaluation de la fatigue de la performance motrice et de la fatigue motrice perçue, ainsi que de leurs déterminants respectifs, pourrait permettre de mieux comprendre le phénomène de fatigue controlatérale. Dans ce contexte, **les objectifs de ce travail doctoral étaient d'étudier : i) les effets d'un exercice unilatéral sur la fatigue du membre homologue controlatéral non exercé et, ii) d'identifier**

l'influence de certains facteurs sur la fatigue controlatérale et des mécanismes sous-jacents.

Quatre études expérimentales ont été conduites. Chacune d'elle comprenait une évaluation conjointe de la fatigue de la performance motrice du groupe musculaire exercé et de son homologue controlatéral ainsi que des mesures de la fatigue motrice perçue. Ces évaluations étaient menées avant, pendant et après la réalisation d'un exercice fatigant unilatéral. Les exercices comportaient des répétitions de contractions sous-maximales de groupes musculaires croisant l'articulation du genou. Afin de s'affranchir en partie de facteurs de variabilité des protocoles de fatigue unilatéraux proposés dans la littérature, toutes les études réalisées dans le cadre de ce travail doctoral visaient à induire une fatigue de la performance motrice similaire sur le membre exercé (i.e., une diminution de 20% de la MVIC). Pour l'étude investiguant l'influence de la sévérité de la fatigue, un second niveau de fatigue de la performance motrice a également été induit (i.e., une diminution de 40% de la MVIC). La **première étude** menée dans le cadre de ce programme de recherche doctoral avait pour but d'enrichir la littérature relative à l'effet d'un **exercice excentrique** unilatéral sur la fatigue controlatérale. En effet, bien que largement utilisé dans les programmes d'entraînement et en réadaptation, l'effet du mode de contraction excentrique sur la fatigue du membre controlatéral reste un sujet de débat au sein de la littérature scientifique (Grabiner et Owings, 1999; Miller et al., 2020; Hedayatpour et al., 2018; Marathamuthu et al., 2022). La variabilité de conception de ces différentes études, ne permet pas de clairement conclure sur l'existence de la fatigue controlatérale et des mécanismes sous-jacents à l'issue d'un exercice excentrique. Cependant, lorsque l'on considère les deux seules études mettant en évidence la fatigue controlatérale (Hedayatpour et al., 2018; Marathamuthu et al., 2022), une interaction entre des facteurs centraux (i.e., une réduction de l'activation volontaire ou de l'activité musculaire) et des perceptions subjectives (i.e., une augmentation de la douleur perçue) pourrait contribuer à la fatigue controlatérale observée dans le groupe musculaire homologue.

Afin d'accroître la compréhension du phénomène de fatigue controlatérale associé à la réalisation d'un exercice excentrique fatigant et des mécanismes impliqués, la première étude expérimentale mise en place dans ce travail doctoral visait à répondre aux questions suivantes :

- ***Quels sont les effets d'un exercice excentrique unilatéral sous-maximal des muscles fléchisseurs du genou sur la fatigue controlatérale ?***

- *Quels mécanismes sous-jacents peuvent être à l'origine de cette fatigue controlatérale ?*

Les trois études suivantes investiguaient successivement différents facteurs d'influence de la fatigue controlatérale : le mode de contraction, le sexe des participants et la sévérité du protocole proposé (i.e., niveau de fatigue induit sur le membre exercé) de l'exercice unilatéral proposé.

Ainsi, la deuxième étude réalisée dans ce travail de thèse visait à comparer **l'influence des modes de contraction** sur la fatigue controlatérale.

La majorité des protocoles expérimentaux mettant en évidence une fatigue controlatérale reposent sur des exercices unilatéraux isométriques (Doix et al., 2013; Arora et al., 2015; Halperin et al., 2014; Kennedy et al., 2015; Martin et Rattey, 2007; Paillard et al., 2010; Triscott et al., 2008), concentriques (Amann et al., 2013; Prieske et al., 2017; Kawamoto et al., 2014; Farrow et al., 2021) ou excentriques (Hedayatpour et al., 2018; Marathamuthu et al., 2022). Cependant, aucune étude ne s'est intéressée à l'influence des modes de contraction sur l'apparition de la fatigue controlatérale et son étiologie.

Le design expérimental de cette deuxième étude visait ainsi à répondre à la question suivante :

- *Le mode de contraction musculaire (i.e., isométrique, concentrique, excentrique) lors d'un exercice unilatéral des muscles fléchisseurs du genou influence-t-il l'apparition du phénomène de fatigue controlatérale et ses mécanismes sous-jacents ?*

Suite aux deux premières études expérimentales menées exclusivement sur une population masculine, la troisième étude de cette thèse doctorale s'est intéressée à l'influence du sexe des participants. L'analyse de la littérature suggère une possible influence du sexe sur la fatigue controlatérale, avec une tendance chez les hommes à être plus sujets à ce phénomène. Cependant, cette observation repose sur une seule étude, dont l'exercice fatigant unilatéral proposé est réalisé de manière isométrique, limitant ainsi la portée de cette conclusion (Martin et Rattey., 2007). Ainsi, nous avons entrepris d'explorer plus en détail ce facteur potentiel d'influence.

L'objectif de cette étude était de répondre à la question :

- ***Le sexe influence-t-il l'apparition du phénomène de fatigue controlatérale et ses mécanismes sous-jacents lors d'un exercice unilatéral excentrique des muscles extenseurs du genou ?***

Enfin, la quatrième et dernière étude expérimentale de ce travail avait pour objectif d'investiguer l'influence du niveau de fatigue induit sur le membre exercé sur la fatigue controlatérale et ses mécanismes sous-jacents. Pour ce faire, les effets de deux exercices excentriques unilatéraux des muscles extenseurs du genou ont été étudiés : l'un induisant une chute de la MVIC de 20%, l'autre une chute de la MVIC de 40%. À ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à ce facteur potentiel d'influence. Cependant, la littérature scientifique (Doix et al., 2013; Rattay et Martin, 2007) suggère une possible influence du niveau de fatigue induit sur le membre exercé sur la fatigue controlatérale.

L'objectif de cette étude était de répondre à la question :

- ***Le niveau de fatigue induit sur le membre exercé influence-t-il l'apparition du phénomène de fatigue controlatérale et ses mécanismes sous-jacents lors d'un exercice unilatéral excentrique des muscles extenseurs du genou?***

2^{ème} Partie :
CONTRIBUTIONS
SCIENTIFIQUES

CHAPITRE 1 : Méthodologie générale

1.1.1. Les participants

Pour chacune des études réalisées dans ce travail doctoral, le nombre de participants était défini au préalable sur la base d'un calcul de puissance statistique réalisé grâce au logiciel G*Power (version 3.1.9.4; Université de Kiel, Allemagne). Bien que tous les participants soient de jeunes adultes (18-35 ans) en bonne condition physique, les échantillons de participants inclus au sein des quatre études expérimentales réalisées sont différents (Tableau 1). Dans les études I, II seul des hommes étaient recrutés, tandis que des hommes et des femmes ont participé aux études III et IV. Certains critères d'inclusion spécifiques (e.g., l'absence de contre-indications médicales à l'activité physique, l'absence de troubles musculo-squelettiques, neurologiques ou orthopédiques au niveau des membres inférieurs pendant au moins six mois, etc.) ont été respectés lors du recrutement des participants. Le consentement écrit des participants était obtenu avant le début de chaque étude expérimentale, les études étant conduites en accord avec la dernière déclaration d'Helsinki (2013). Les études expérimentales ont été approuvées par un comité d'éthique national (Comité de Protection de Personnes Sud-Est III, numéro d'autorisation 2020-A02811-38) et/ou local.

	Sexe	Nombre	Âge (années)	Taille (cm)	Poids (kg)
Etude I	Hommes	17	23,8 ± 4,6	180,5 ± 3,9	77,2 ± 10,2
Etude II	Hommes	13	22,6 ± 2,9	180,5 ± 4,2	79,0 ± 10,6
Etude III	Femmes	10	20,1 ± 1,6	165,4 ± 4,9	65,9 ± 8,7
	Hommes	10	21,8 ± 3,4	176,5 ± 4,2	70,4 ± 7,6
Etude IV	Femmes	7	20,1 ± 1,7	166,6 ± 5,5	67,1 ± 11,1
	Hommes	8	22,3 ± 3,6	175,4 ± 3,9	69,8 ± 8,9

Tableau 1: Synthèse des caractéristiques anthropométriques des participants des quatre études expérimentales menées au cours de ce projet doctoral.

1.1.2. Présentation générale

Afin d'éviter toute redondance avec la partie « Contributions personnelles », les éléments-clés des différentes expérimentations sont présentés de façon résumée dans le Tableau ci-après (Tableau 2).

	Etude I	Etude II	Etude III	Etude IV
Objectif principal	Effet d'exercices excentriques unilatéraux sur la fatigue controlatérale	Effet d'exercices unilatéraux sur la fatigue controlatérale : Influence du mode de contraction	Effet d'exercices unilatéraux sur la fatigue controlatérale : Influence du sexe des participants	Effet d'exercices unilatéraux sur la fatigue controlatérale : Influence du niveau de chute de force
Muscles fatigués	Muscles fléchisseurs du genou (sur un ergomètre spécifique, Hamtech)		Muscles extenseurs du genou (sur un ergomètre isocinétique, Biodex)	
Exercice fatigant	Excentrique	Excentrique, Concentrique et Isométrique	Excentrique	Excentrique
Sessions	3 visites	9 visites (i.e., 3 pour chacun des modes de contraction)	3 visites	6 visites (i.e., 3 pour chacun des niveaux de chute de force)
Temps de mesure	PRE, POST et POST24H	PRE, POST et POST24H	PRE, POST, POST2min, POST5min, POST10min	PRE, POST, POST2min, POST5 min, POST10 min
Paramètres mesurés	- Fonction neuromusculaire du membre exercé et du membre non exercé - Fatigue globale perçue - Douleurs musculaires perçues sur le membre exercé et le membre non exercé	- Fonction neuromusculaire du membre exercé et du membre non exercé - Fatigue globale perçue - Douleurs musculaires perçues sur le membre exercé et le membre non exercé	- Fonction neuromusculaire du membre exercé et du membre non exercé - Fatigue globale perçue - Douleurs musculaires perçues sur le membre exercé et le membre non exercé	- Fonction neuromusculaire du membre exercé et du membre non exercé - Fatigue globale perçue - Douleurs musculaires perçues sur le membre exercé et le membre non exercé

Tableau 2 : Synthèse des éléments clés des différentes études expérimentales menées au cours de ce projet doctoral.

Pendant les études I, II et III, les exercices fatigants étaient interrompus dès qu'une diminution de 20% de la MVIC du membre exercé était constatée. Dans le cadre de l'étude IV, qui évalue l'influence de deux niveaux de chute de force sur la fatigue controlatérale, deux exercices fatigants étaient réalisés et ils ont été arrêtés suite à une diminution de 20% et de 40% de la MVIC du membre exercé, respectivement. Les détails des procédures expérimentales propres à chaque étude sont plus exhaustivement décrits dans les articles respectifs.

CHAPITRE 2 : Contributions personnelles

2.2.1. Etude I : Immediate crossover fatigue after unilateral submaximal eccentric contractions of the knee flexors involves peripheral alterations and increased global perceived fatigue.^{1,2,3}

L'objectif de cette première étude expérimentale était de répondre aux questions suivantes :

Quels sont les effets d'un exercice excentrique unilatéral, sous-maximal, des fléchisseurs du genou sur la fatigue controlatérale?

Quels mécanismes sous-jacents peuvent être à l'origine de cette fatigue controlatérale?

¹Cet article a été publié dans la revue PLoS ONE

Gioda, J., Da Silva, F., Monjo, F., Corcelle, B., Bredin, J., Piponnier, E., & Colson, S. S. (2024). Immediate crossover fatigue after unilateral submaximal eccentric contractions of the knee flexors involves peripheral alterations and increased global perceived fatigue. *PloS One*, 19(2), e0293417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293417>

²Cette étude a fait l'objet d'une communication orale :

Gioda J., Da Silva F., Corcelle B., Monjo F., Piponnier E., Bredin J., & Colson SS. (2023). Peripheral alterations and increased perceived fatigue contribute to acute crossover fatigue after a unilateral submaximal eccentric knee flexor exercise. Communication orale lors du congrès de l'European College of Sport Science (ECSS). Paris, France.

³Cette étude a fait l'objet d'un poster :

Gioda J., Da Silva F., Corcelle B., Monjo F., Piponnier E., Bredin J., & Colson S.S. (2022). Acute cross-over fatigue following unilateral eccentric exercise. 17^{ème} Journée de l'École Doctorale Sciences du Mouvement Humain, Nice (France). 2^{ème} prix du jury dans la catégorie « poster »

Etude I

Abstract

After a unilateral muscle exercise, the performance of the non-exercised contralateral limb muscle can be also impaired. This crossover fatigue phenomenon is still debated in the literature and very few studies have investigated the influence of eccentric contractions. This study was designed to assess neuromuscular adaptations involved in the crossover fatigue of the non-exercised contralateral knee flexor muscles.

Seventeen healthy young men performed a unilateral submaximal eccentric exercise of the right knee flexors until a 20% reduction in maximal voluntary isometric contraction torque was attained in the exercised limb. Before (PRE), immediately after exercise cessation (POST) and 24 hours later (POST24), neuromuscular function and perceived muscle soreness were measured in both the exercised limb and non-exercised limb. In addition, global perceived fatigue was assessed at each measurement time.

At POST, significant reductions in maximal voluntary isometric contraction were observed in the exercised limb (-28.1%, $p < 0.001$) and in the non-exercised limb (-8.5%, $p < 0.05$), evidencing crossover fatigue. At POST, voluntary activation decreased in the exercised limb only (-6.0%, $p < 0.001$), while electrically evoked potentiated doublet torque was impaired in both the exercised limb and the non-exercised limb (-11.6%, $p = 0.001$). In addition, global perceived fatigue significantly increased at POST ($p < 0.001$). At POST24, all measured variables returned to PRE values, except for perceived muscle soreness scores exhibiting greater values than PRE ($p < 0.05$).

A possible cumulative interaction between peripheral alterations and global perceived fatigue may account for the immediate crossover fatigue observed in the non-exercised limb.

Keywords

contralateral; performance fatigability; voluntary activation; perceived muscle soreness; electromyography

Introduction

After a strenuous unilateral exercise, a decline in muscle force or power production of the exercised muscle and/or an increase in subjective sensations (e.g., perceived fatigue, perceived muscle soreness) associated with the task performed is commonly reported. This reduced muscle force production defined as performance fatigability [1] is commonly attributed to interactions between peripheral and central factors including impairments of contractile function distal to the neuromuscular junction and adjustments within the central nervous system at the spinal and/or the supraspinal level [2]. Interestingly, during maximal or fatiguing unilateral contractions, involuntary increased electromyographic activity and force production are observed in the non-exercised contralateral homologous muscles [3,4]. In addition, after a fatiguing unilateral exercise, performance fatigability can occur in the non-exercised contralateral muscle, but this observation is still disputed in the literature [5].

Since the beginning of the millennium, numerous studies have sought to investigate the so-called “crossover” fatigue, defined here as the performance fatigability of a non-exercised contralateral homologous muscle following unilateral muscle exercise of the ipsilateral muscle [6]. Although evidenced many times [4,7-11], some studies have failed [12,13] to report crossover fatigue. A recent systematic review with meta-analysis [5] concluded that the conflicting literature neither supports the existence of crossover fatigue nor “non-local muscle fatigue” (i.e., fatigue occurring in any non-exercised heterologous muscle). The moderators that were examined (i.e., study design, age, sex, training status, homologous vs. heterologous muscles, upper body vs. lower body, type of outcome measure, time of measurement, fatigue severity) had trivial effects on crossover fatigue. However, this meta-analysis did not take the influence of the type of contraction (i.e., dynamic or isometric) into consideration. While most of the crossover fatigue studies implemented isometric contractions [4,7,10,11,14,15], only four studies have used eccentric contractions, yet providing conflicting results [8,9,13,16].

Eccentric contractions are known to generate performance fatigability of the exercised muscles that can be associated with contractile alterations [17–19], delayed muscle soreness and pain [8,9], as well as central drive alterations [9,17–19]. To date, after a unilateral eccentric exercise, increased [16], unchanged [13] or reduced force production [8,9] is reported in the non-exercised contralateral homologous muscle. Due to the variability of the study designs, it is extremely challenging to explain the discrepancies observed among these studies. Interestingly enough, however, when considering the two studies that have evidenced crossover fatigue [8,9], an interaction between central factors (i.e., reduced voluntary activation or muscle activity) and

subjective sensations (i.e., increased perceived pain) seemed to contribute to the performance fatigability observed in the contralateral homologous muscle.

In crossover fatigue studies, the performance fatigability of the contralateral homologous muscle is generally assumed to encompass complex fatigue-induced central adjustments [20,21] possibly leading to reduced central drive to the non-exercised muscle [7,9–11]. In addition, peripheral factors involving the dispersion of metabolites through the cardiovascular system and/or the presence of heat shock proteins in resting muscles have been assumed to account for the decreased performance of the non-exercised contralateral muscle [5,20]. As far as we know, only one study reported an impairment of the resting electrically evoked twitch associated with reduced performance of the contralateral first dorsal interosseous muscle [4]. Finally, subjective sensations such as pain, effort or increased perception of fatigue could also contribute to the altered performance of the contralateral homologous muscle [5,8,9,20], even though such measures were scarcely performed in crossover fatigue studies [8]. Consequently, even if the underlying mechanisms accounting for crossover fatigue are still debated, it has been proposed in a recent meta-analysis that a complex interaction between peripheral and central factors associated with increased subjective sensations is likely to occur [5]. This suggestion is in accordance with some of the results reported in the two crossover fatigue studies using unilateral eccentric exercise [8,9], although these two studies were not included in this meta-analysis [5].

To date, most of crossover fatigue studies were performed in the knee extensors or in the elbow flexors and the occurrence of crossover fatigue in the knee flexors is still unknown. In addition, recent studies investigating the etiology of neuromuscular fatigue of the knee flexors reported: i) conflicting results and, ii) differences in neuromuscular fatigue etiology between knee extensors and flexors [22,23]. More importantly, it has been suggested that there is a need to better understand knee flexor muscles fatigue [23]. In this context, this study investigated whether a unilateral submaximal eccentric exercise of the knee flexors could induce a crossover fatigue in the non-exercised contralateral homologous muscle. Concomitant assessment of neuromuscular function with measures of perceived fatigue and muscle soreness was intended to ascertain the influence of both peripheral and central factors and subjective sensations in crossover fatigue. Based on recent studies [8,9], we hypothesized that the submaximal eccentric fatiguing exercise would induce crossover fatigue, thus involving a cumulative central activation failure, peripheral alterations in both the exercised and non-exercised muscles and increases in perceived fatigue and muscle soreness. We also scrutinized the possible influence of involuntary increased electromyographic activity of the contralateral

non-exercised muscles during the exercise of the ipsilateral muscle on crossover fatigue. Finally, due to the well-acknowledged long-lasting effect of eccentric exercises on performance fatigability [8,9], the performance of both the exercised and contralateral non exercised muscles were assessed 24 hours after the exercise.

Methods

Participants

Based on a recent study reporting crossover fatigue after eccentric exercise [9], G*Power (version 3.1.9.4; Kiel University, Kiel, Germany) was used to estimate sample size a priori. The sample size determination led to the participation of ten individuals in a repeated-measure, within-between interaction analyses with a power set at 0.95. Seventeen healthy young men [mean \pm standard deviation (SD); age: 23.8 ± 4.6 ; body mass: 77.2 ± 10.2 kg; height: 180.5 ± 3.9 cm] recruited between March and September 2021 took part in this experimental study. A sensitivity power analysis ($\alpha = 0.05$, power = 0.95) led to a large effect of $f = 0.47$ for the sample size of the participants included in this study. In order to be part of the study, participants had to be involved in regular recreational sport activities, free of any medical contraindication to physical activity. Neither could they have experienced musculoskeletal, neurological, or orthopedic disorder in the lower limbs for at least six months. All volunteers were fully informed about all risks, discomforts, benefits of the study and each participant signed a written informed consent form before the beginning of the experiments. Individual anonymous data were collected by the investigators throughout the experimental procedures that were conducted in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki (2013). Approval was obtained from the Protection Committee of People for Biomedical Research Southeast III, France (Authorization Number 2020-A02811-38).

Experimental procedure

The participants were required to attend the laboratory in three occasions (Fig 1): i) a familiarization session, ii) a testing session including different measurements realized before (PRE) and immediately after (POST) the unilateral fatiguing exercise performed on the right lower limb (Session 1), and iii) a testing session performed 24 hours after the fatiguing exercise (POST24; Session 2).

One week prior to the testing session, participants were acquainted with the equipment, the experimental procedures, and the neuromuscular function assessment (see details below) on both limbs. During the familiarization session, a particular focus was put on the angular velocity

to be maintained (i.e., $10^{\circ} \cdot s^{-1}$ provided by real time feedback on a screen placed in front of the participants) during the unilateral eccentric contractions of the right exercised limb (EL). Once fully familiarized with all the procedures on both limbs, the 1 Repetition Maximum eccentric contraction (1RM ECC) of the EL was determined by adding loads until the participant could no longer control the angular velocity of $10^{\circ} \cdot s^{-1}$. Loads of 5kg were added during each trial according to the participant's individual responses. When approaching the 1RM ECC, lighter loads of 2kg and/or 1kg were used. Rest periods of 90s were allowed between trials. This familiarization procedure allowed a rapid 1RM ECC determination during the testing session starting from 90% of 1RM ECC.

The two testing sessions (i.e., Session 1 - PRE and Session 2 - POST24) started with the measures of rate of perceived fatigue (RPF) and perceived muscle soreness (PMS) scores. A standardized warm-up including the "Extender" (i.e., the leg was maintained in an extended position for 5s followed by 5s to relax and reach again the extended position) and the "Diver" (i.e., the position was attained in 3s followed by 1s to return to the starting position) exercises [24] and a single-leg bridges (i.e., 1s to reach the extension position, held 2s and 1s to return to the starting position) exercise were performed on both limbs for each exercise (i.e., 2 sets of 6 repetitions on each lower limb; one limb was exercised after each other). This was followed by 10 submaximal isometric contractions of both limbs in the isometric testing position. The intensity (i.e., in the percentage of perceived maximal force production) of the submaximal contractions interspaced with 30s of rest was progressively increased (i.e., ~30%, 4 contractions; ~50%, 3 contractions; ~70%, 2 contractions and ~90%, 1 contraction). Then, neuromuscular function was assessed as follows: i) two maximal voluntary isometric contractions (MVIC) with a 100-Hz superimposed (Dt_{100Hz} Sup) paired electrical stimulation delivered over the MVIC plateau, followed by potentiated stimulations elicited at rest at 2 (100Hz paired stimulus), 4 (10Hz paired stimulus) and 6 s (1Hz single stimulus), and ii) the determination of the 1RM ECC of the EL. The EL was always tested first followed by the non-exercised limb (NEL) measures. For the measurements performed immediately after the unilateral fatiguing exercise (i.e., POST), only one MVIC with superimposed and potentiated stimulations was assessed on both the EL and NEL, followed by the measure of RPF and PMS scores.

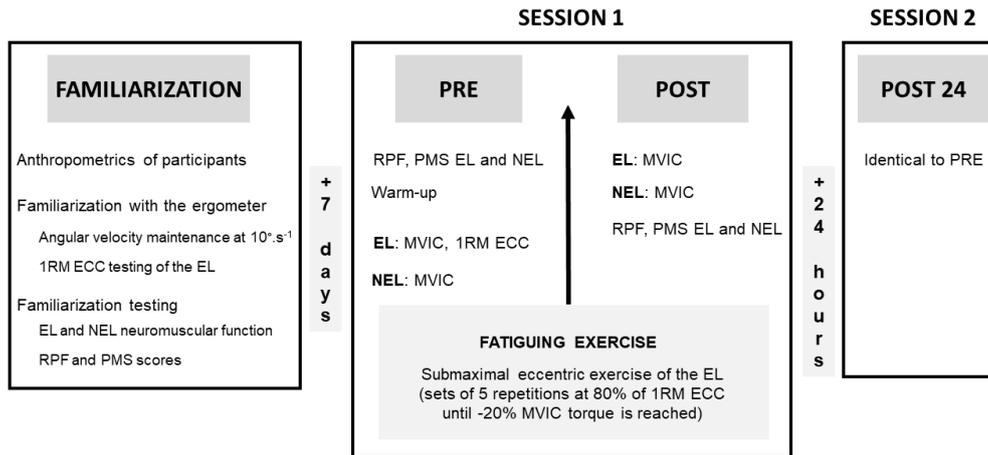


Fig1. Overview of the experimental procedure.

After a familiarization session, a first session (Session 1) assessed the neuromuscular function of both the EL (exercised limb) and the NEL (non-exercised limb), as well as global perceived fatigue (RPF) and perceived muscle soreness (PMS), before (PRE) and immediately after (POST) a unilateral submaximal fatiguing eccentric exercise of the EL knee flexors. A second session (Session 2) performed 24 hours after the exercise (POST24) was similar to PRE testing. Maximal voluntary isometric contraction (MVIC), 1 Repetition Maximum eccentric contraction (1RM ECC).

Unilateral fatiguing eccentric exercise

The fatiguing exercise involved repetitive sets of five unilateral eccentric contractions of the right EL knee flexors at 80% of the 1RM ECC measured in PRE. Contractions were performed at an angular velocity of $10^{\circ} \cdot s^{-1}$ (i.e., contraction duration: $\sim 5s$) starting from a position combining 65° of hip flexion and 90° of knee flexion to a ending position combining 40° of hip flexion and 30° of knee flexion (0° = full extension of the hip and the knee). After each contraction, participants were passively lifted into the starting position by experimenters, providing a 10-s rest period. A 25-s rest interspaced sets of submaximal eccentric contractions. A MVIC of the EL was performed at the end of each set to evaluate the level of force decrement. Sets were repeated until a 20% MVIC force decrement was reached on EL.

Measurements

Knee flexors' torque

A specific ergometer (Hamtech device, Human Kinematic, Carros, France) allowing reliable and reproducible measurements in isometric and dynamic conditions [25] was used to assess the unilateral force production of knee flexors of both lower limbs. Force of each lower limb was collected using force transducers (S-beam, LS02-s, Tech Co. Ltd, Shenzhen, China; capacity: 1000N) inserted into the frame of the ergometer. Each force transducer was connected to a lever arm that can move vertically to adapt the positioning according to the participants' anatomical characteristics. The contact point of this lever arm was positioned 5 cm above the external malleolus on the Achilles tendon. A Biopac MP 150 (Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, USA) was used to record force production at a sampling frequency of 1kHz. Force was converted into torque during offline data processing using participants' lever arms (i.e., distance between the lateral tibial condyle and contact point of the lever arm connected to the force transducer). The ergometer also included a potentiometer (P4500, Novotechnik U.S., Inc., Southborough, MA, USA) allowing measurements of angular velocity. To stabilize the participants' pelvis during force production, two elastic bands were positioned ~5cm above participants' sacroiliac joint and below the gluteal fold. Isometric contractions were measured on both lower limbs (EL and NEL) in a standardized position with the hip and the knee flexion angles set at 40° and 30°, respectively (0° = full extension). Dynamic eccentric contractions of the EL (i.e., 1 RM ECC and contractions performed during the unilateral fatiguing eccentric exercise) started from a position combining 65° of hip flexion and 90° of knee flexion to a final position combining 40° of hip flexion and 30° of knee flexion.

Knee flexors' surface electromyography

Surface electromyography of the biceps femoris (BF) muscles of both lower limbs was collected using pairs of surface electrodes (Ag-AgCl, diameter = 10mm; inter-electrode distance = 20mm; Contrôle-Graphique, Brie-Comte-Robert, France) placed in accordance with the SENIAM recommendations [26]. A reference electrode was placed on the lateral tibial condyle of the tested lower limb. Indelible ink marks ensured identical repositioning during the entire experiment. Low-resistance impedance (< 3kΩ) was obtained by shaving and slightly abrading the skin with emery paper. Electromyographic signals were recorded at a sampling frequency of 2kHz using the Biopac MP150 system (Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, USA; bandwidth frequency = 10 – 500Hz, common mode rejection ratio = 110dB, Z Input = 1000MΩ, gain = 1000).

Knee flexors' electrical stimulation

Percutaneous electrical myostimulation (400V and 1ms duration rectangular pulse) was delivered by an electrical stimulator (DS7, Digitimer Ltd., Hertfordshire, UK) through self-adhesive rectangular electrodes (5cm × 9cm - Stimex, Wetzlar, Germany) placed on the participants' lower limbs. The cathode was positioned on the hamstrings' proximal part (i.e., below the gluteal fold) and the anode was located at the popliteal fossa. Electrodes positions were marked on the skin to guarantee similar placement during the entire experimental procedure. The location of the stimulation electrodes was based on previous publications investigating neuromuscular function and neuromuscular fatigue of the knee flexors [23,27,28]. Maximal twitch force and maximal amplitude of the BF compound muscle action potential were determined at rest by progressive stimulation intensity increments on both lower limbs (i.e., starting at 10 mA, followed by 20 mA increments and adjusted with 5 mA changes when the twitch force plateaued). The stimulation intensity was further increased by 20% (EL: 142.1 ± 24.9 mA, NEL: 148.2 ± 31.0 mA) to warrant adequate assessment of knee flexors' neuromuscular function.

Ratings of global perceived fatigue and muscle soreness

The notion of perceived fatigue, which was explained to the participants as “a feeling of diminishing capacity to cope with physical stressors” [29] was assessed using the French translated and validated version of the Rating-of-Fatigue Scale [30]. Ratings of perceived fatigue (RPF) accounting for participants' global fatigue were scored from 0 to 10 (0, not fatigued at all; 10, total fatigue and exhaustion – nothing left).

Perceived muscle soreness (PMS) was measured in both lower limbs using a visual analog scale. A steady 25-N pressure was applied with a 0.5cm diameter cylindrical object just above and below surface electromyography electrodes of the BF on both the EL and NEL [31]. Participants had to score their pain perception from 0 to 10 (0, no pain; 10, worst pain).

Data analysis

For PRE, POST and POST24 measurements, the highest MVIC peak torque value produced by both lower limbs was retained for data analysis. Root mean square (RMS) values of BF surface electromyography signals were calculated during a 500-ms period over MVIC. BF RMS was normalized to the respective BF compound muscle action potential (i.e., BF RMS/M) recorded at each time point. Potentiated torques evoked by electrical paired stimuli at 100 Hz ($Dt_{100\text{Hz}}$) and 10 Hz ($Dt_{10\text{Hz}}$) were used as peripheral fatigue indicators. The ratio $Dt_{10\text{Hz}}/Dt_{100\text{Hz}}$ was

also computed to assess the possible occurrence of low-frequency fatigue [32]. Along with BF RMS/M, the maximal voluntary activation level (VA) and the central activation ratio (CAR) of the knee flexors were calculated and served as central fatigue indicators [33,34]. VA and CAR were computed according to the following formulas:

$$VA (\%) = \left(1 - \left(\frac{Dt_{100Hz} Sup}{Dt_{100Hz}} \right) \right) \times 100$$

$$CAR (\%) = \left(\frac{Voluntary\ torque\ before\ Dt_{100Hz} Sup}{Voluntary\ torque\ before\ Dt_{100Hz} Sup + Dt_{100Hz} Sup} \right) \times 100$$

During the unilateral fatiguing eccentric exercise, the number of contractions performed and the amount of total work calculated using torque-time integral (i.e., area under the torque-time curve) were collected. The amount of torque-time integral produced for each submaximal fatiguing eccentric contraction during each set was computed. According to the number of sets performed by each participant, the individual total duration of the submaximal fatiguing exercise was divided in four consecutive periods, each representing 25% of the total duration of the exercise. The MVICs performed at the end of each were not included in the torque-time integral calculation. These MVICs were expressed as a percentage of the initial MVIC value produced at PRE and were linearly interpolated between the nearest values at 25%, 50% and 75% of the individual total duration in order to describe the evolution of the participants' MVIC throughout the entire duration of the submaximal fatiguing exercise. Similarly, the BF RMS of both the EL and NEL measured during each eccentric contraction of the submaximal fatiguing exercise (computed over the entire 5s duration of the contraction) and expressed as a percentage of the initial value measured at PRE were linearly interpolated between the nearest values at 25%, 50% and 75% of individual total duration of the exercise. The MVIC and BF RMS values retained at 100% of the number of sets performed corresponded to the value measured after the last set of each participant.

Statistical analyses

The normality of the distribution of each variable was tested using the Kolmogorov–Smirnov test. The influence of the unilateral fatiguing eccentric exercise on the different variables measured was studied using generalized linear mixed-effect models (GLMMs) with linear distribution for normally distributed data. For non-normal distribution, the data was adjusted to the best fitting model in the GLMM. Models were tested with and without inclusion of a random effect (i.e., participant) using the Akaike information criterion (AIC) and the model with the

lowest score was retained [35]. The GLMMs comprised limb (EL and NEL) and time (PRE, POST and POST24) fixed effects for MVIC, VA, CAR, BF RMS/M values, BF compound muscle action potential values, Dt_{100Hz} , Dt_{10Hz} , $Dt_{10Hz-t0-Dt_{100Hz}}$ ratio, and PMS scores. RPF scores were tested with a fixed effect of time only. Throughout the fatiguing exercise, the time course of MVIC and torque-time integral values was analyzed with a fixed effect of time whereas BF RMS were studied with fixed effects of limb (EL and NEL) and time (25%, 50%, 75% and 100% of the exercise duration). Sidak adjusted pairwise comparisons were used when a significant interaction or main effect was observed. Pearson correlation analyses were performed in both the EL and NEL to assess the relation between PRE-POST MVIC reduction and the immediate alteration of central and peripheral fatigue indicators (i.e., VA, CAR, BF RMS/M values, BF compound muscle action potential values, Dt_{100Hz} , Dt_{10Hz}) as well as with changes in RPF and PMS scores. To test the possible inter-limb relation, Pearson correlations were done between MVIC reduction in the EL and MVIC reduction in the NEL, as well as between EL and NEL peripheral alterations. Correlation coefficient values were interpreted as recently proposed [36]. Significance was set at $p < 0.05$. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics software (IBM Corp., version 25 for Windows, Armonk, NY, USA). Cohen's d effect size (ES) were computed to determine the importance of significant results (i.e., $0.2 < \text{small} < 0.5$; $0.5 \leq \text{medium} < 0.8$; $\text{large} \geq 0.8$). Unless specified, data is expressed as mean \pm SD (standard deviation) in the manuscript, in the table and figures.

Results

Unilateral eccentric fatiguing exercise

The 1RM ECC determined for all participants was 177.31 ± 40.15 N.m. The number of contractions performed and the total torque-time integral produced were 37.65 ± 14.59 and 54.21 ± 21.03 kN.m.s, respectively.

Throughout the fatiguing exercise, a significant reduction of both the MVIC ($F_{(4,80)} = 43.57$; $p < 0.001$) and the torque-time integral ($F_{(3,64)} = 4.93$; $p = 0.004$) was observed. Lower MVIC values, expressed as a percentage of the initial value, were produced at 25%, 50%, 75% and at the end of the fatiguing exercise duration compared to PRE values ($p < 0.001$; Fig 2a). The MVIC value produced at the end of the fatiguing exercise was also lower than the values produced at 25%, 50% and 75% of exercise duration ($p < 0.001$; Fig 2a). The amount of torque-time integral achieved during the third and the fourth quarter of the fatiguing exercise duration was smaller than the one produced during the first quarter ($p = 0.042$ and $p = 0.003$,

respectively; Fig 2a). A significant main effect of the limb was noted for the BF RMS values during the fatiguing exercise ($F_{(1,128)} = 525.94$; $p < 0.001$; Fig 2b) with pooled mean values of the EL ($54.35 \pm 21.67\%$) greater than those of the NEL ($9.33 \pm 4.74\%$) regardless of the fatiguing exercise duration ($p < 0.001$).

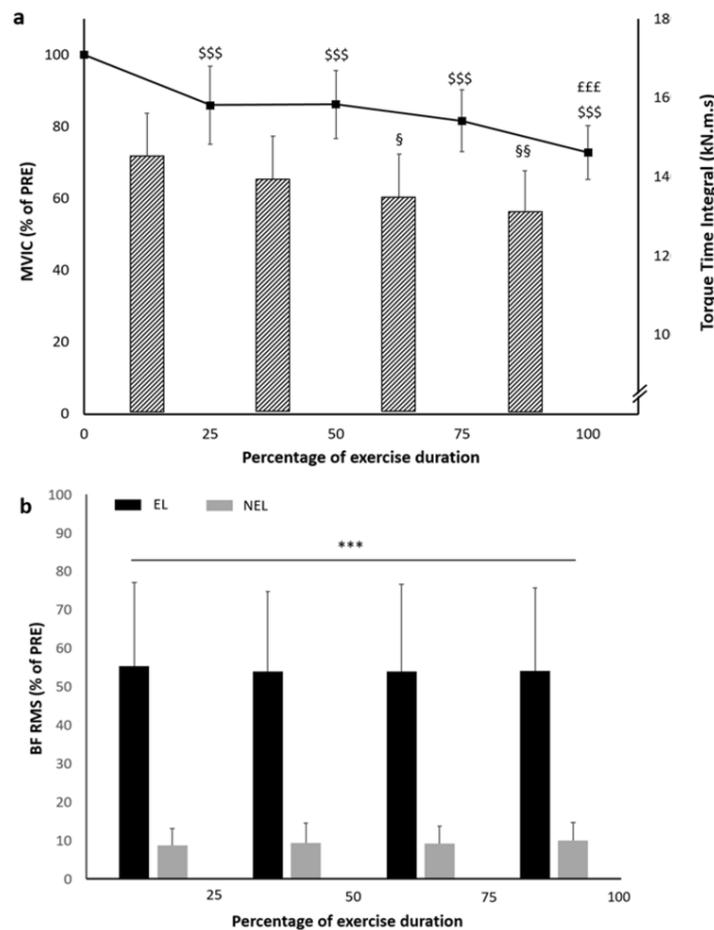


Fig 2. Measures analyzed during the unilateral submaximal eccentric exercise.

Panel a: MVIC expressed as a percentage of the initial value (black line) and torque-time integral (dashed bars; mean \pm standard error) of the exercised limb. Panel b: Surface electromyography of the biceps femoris muscle (BF RMS) expressed as a percentage of the initial value of both the EL (exercised limb; black bars) and the NEL (non-exercised limb; gray bars). $^{\$ \$ \$}$ MVIC significantly different from initial value at $p < 0.001$. $^{\text{£££}}$ MVIC significantly different from initial, 25%, 50% and 75% values at $p < 0.001$. $^{\$}$ and $^{\$ \$}$ Torque-time integral produced during the third and the fourth quarter of exercise duration significantly different from the first quarter at $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively. *** Pooled BF RMS values of the

EL significantly different from the NEL at $p < 0.001$. MVIC Maximal voluntary isometric contraction.

PRE, POST and POST24 measurements

MVICs

A significant limb \times time interaction was observed for MVIC ($F_{(2,96)} = 6.19$; $p = 0.003$). A significant reduction in MVIC was observed between PRE and POST in the EL (-28.09 ± 6.47 %; $p < 0.001$; ES = 1.19; Fig 3a) and in the NEL (-8.52 ± 16.16 %; $p = 0.032$; ES = 0.56; Fig 3a). No significant correlation was found between the MVIC reduction in the EL and the MVIC reduction in the NEL ($r = 0.16$; $p > 0.05$). MVIC torques measured at POST24 were no longer different from PRE values for both limbs ($p > 0.05$).

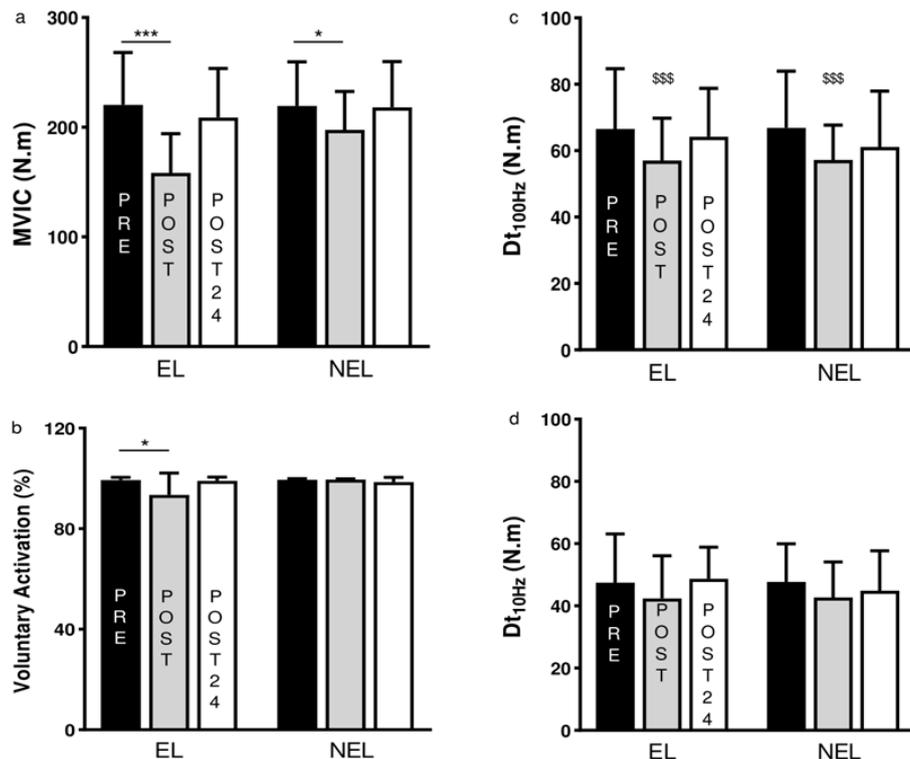


Fig 3. Effects of the unilateral submaximal eccentric exercise on knee flexor's neuromuscular function

Panel a: MVIC (Maximal voluntary isometric contraction). Panel b: voluntary activation. Panel c: Dt_{100Hz} (Potentiated torque evoked at 100 Hz). Panel d: Dt_{10Hz} (Potentiated torque evoked at 10 Hz). Measures realized before (PRE; black bars), immediately after (POST; gray bars) and 24 (POST24; white bars) hours after the exercise in both the EL (exercised limb) and the NEL (non-exercised limb). * and *** indicate significant differences between PRE and

POST at $p < 0.05$ and $p < 0.001$, respectively. ^{\$\$\$} pooled values of both the EL and the NEL measured at POST significantly different from pooled EL and NEL values measured at PRE at $p < 0.001$.

Central and peripheral fatigue indicators

A significant limb \times time interaction was observed for both VA ($F_{(2,96)} = 8.11$; $p = 0.001$) and CAR values ($F_{(2,96)} = 10.04$; $p < 0.001$). A significant decrease in VA (-6.00 ± 8.24 %; $p < 0.001$; ES = 0.87; Fig 3b) and CAR (-1.99 ± 2.48 %; $p < 0.001$; ES = 0.93; Table 1) was observed between PRE and POST in the EL, whereas no significant modification was noticed in the NEL. At POST, moderate significant correlations were observed in the EL between VA decrease and MVIC loss ($r = 0.49$, $p = 0.048$), as well as between CAR diminution and MVIC loss ($r = 0.48$, $p = 0.049$). At POST24, VA and CAR had returned to PRE values. No limb \times time interaction was found in the BF RMS/M ($F_{(2,95)} = 0.307$; $p = 0.737$) and BF compound muscle action potential ($F_{(2,96)} = 0.372$; $p = 0.691$) values in both limbs (Fig 3).

		PRE	POST	POST24
Central Activation Ratio (%)	EL	99.83 \pm 0.29	97.85 \pm 2.6***	99.76 \pm 0.32
	NEL	99.84 \pm 0.13	99.86 \pm 0.10	99.63 \pm 0.49
BF RMS/M (a.u.)	EL	0.18 \pm 0.14	0.17 \pm 0.17	0.15 \pm 0.08
	NEL	0.09 \pm 0.06	0.09 \pm 0.04	0.08 \pm 0.04
BF compound muscle action potential (mV)	EL	3.97 \pm 2.93	3.68 \pm 3.02	4.11 \pm 2.94
	NEL	4.25 \pm 2.38	3.74 \pm 1.93	3.94 \pm 2.32
PMS (0-10)	EL	0.00 (0.75)	0.25 (1.50)	0.75 (1.50)
	NEL	0.00 (0.50)	0.00 (0.75)	0.25 (1.00)
RPF (0-10)		0.00 (2.00)	7.00 (1.00)***	2.00 (2.00)

Table1. Effects of the unilateral submaximal eccentric exercise on knee flexor's of neuromuscular function and perceived muscle soreness (PMS) of both the EL (exercised limb) and the NEL (non-exercised limb) as well as global perceived fatigue (RPF).

Values in bold are statistically significant. *** Significantly different from PRE values at $p < 0.001$. ^{\$} PMS scores of both the EL and NEL significantly greater at POST24 compared to PRE

at $p < 0.05$. PMS and RPF scores are presented as median (interquartile range). BF Biceps Femoris, BF RMS/M Root Mean Square values of BF muscle normalized to the respective BF compound muscle action potential.

While no limb \times time interaction was noted, a significant time effect was observed for $Dt_{100\text{Hz}}$ ($F_{(2,96)} = 7.37$; $p = 0.001$; Fig 3c) and a tendency was also noted for $Dt_{10\text{Hz}}$ ($F_{(2,96)} = 2.86$; $p = 0.06$; Fig 3d). Regardless of the limb, $Dt_{100\text{Hz}}$ decreased between PRE and POST ($-11.56 \pm 17.94\%$; $p = 0.001$; ES = 0.62). At POST, in the EL, the $Dt_{100\text{Hz}}$ impairment was moderately correlated with the MVIC loss ($r = 0.57$, $p = 0.018$). POST24 values were not different from PRE values ($p > 0.05$). No interaction nor main effect was found ($F_{(2,96)} = 0.593$; $p = 0.555$) for the $Dt_{10\text{Hz}}$ -to- $Dt_{100\text{Hz}}$ ratio. No significant correlation was evidenced between $Dt_{100\text{Hz}}$ alterations and MVIC reduction measured in the NEL at POST ($r = 0.31$; $p > 0.05$). In addition, no correlation was observed between the immediate peripheral alterations of the EL and NEL ($r = 0.02$; $p > 0.05$).

Perceived fatigue and muscle soreness scores

A significant time effect was found for RPF scores ($F_{(2,48)} = 77.45$; $p < 0.001$). RPF scores significantly increased at POST compared to PRE ($p < 0.001$; ES = 1.75; Table 1). RPF scores measured at POST24 were no longer different from PRE values ($p > 0.05$). At POST, no significant correlation was noted for increased RPF scores and MVIC reductions observed in the EL ($r = 0.001$; $p > 0.05$) and NEL ($r = 0.20$; $p > 0.05$). In addition, no significant correlation was found between the immediate increase in RPF scores and $Dt_{100\text{Hz}}$ alterations reported in both the EL ($r = 0.02$; $p > 0.05$) and NEL ($r = 0.40$; $p > 0.05$).

Regardless of the limb, a significant time effect was noted for PMS scores ($F_{(2,96)} = 3.95$; $p = 0.022$; Table 1) with greater scores at POST24 compared to PRE ($p = 0.034$; ES = 0.57).

Discussion

This is the first study that highlights the occurrence of crossover fatigue on the knee flexors. With an exercise-induced MVIC reduction of -28% in the EL, the main findings of this study observed immediately after the fatiguing exercise (POST) were: i) a MVIC decrease of -8.5% in the contralateral NEL, ii) the MVIC reduction in the EL was related to central and peripheral alterations, iii) only an impaired contractile function was noted in the NEL, and iv) global perceived fatigue was increased. Significant greater perceived muscle soreness values were also observed 24 hours after the exercise while all measured variables had returned to baseline

values. In addition, during the fatiguing exercise of the ipsilateral EL, involuntary electromyographic activity of the contralateral NEL did not exceed 10% of its maximal electromyographic activity.

To date, no study has investigated the effects of a unilateral exercise on the performance fatigability of the knee flexors of the exercised limb and its influence on performance fatigability of the contralateral homologous muscles. The immediate 28% MVIC decrease of the EL observed in the current investigation after an eccentric exercise is in line with the previous studies performed on other muscle groups showing MVIC impairment ranging from 16 to 50% [8,9,13]. Eccentric exercise is known to impair muscle contractile function, generally assessed through the measure of electrically evoked torques, immediately and/or during many days after the exercise [9,17,18]. Accordingly, we observed an immediate (i.e., between PRE and POST) reduction of $Dt_{100\text{Hz}}$ (-12%) in the EL with no modification of the $Dt_{10\text{Hz}}\text{-to-}Dt_{100\text{Hz}}$ ratio. Since the BF compound muscle action potential values were unaffected by the eccentric exercise (i.e., sarcolemma excitability unchanged), the reduction of electrically evoked torques was a possible consequence of excitation-contraction coupling failure including increased intramuscular metabolites concentrations leading to impaired calcium release and/or decreased calcium sensitivity [37,38]. Here, contrary to a previous study performed on the knee flexors [39], no modification of perceived muscle soreness was observed immediately after our unilateral eccentric exercise. This contradictory observation might be ascribable to the smaller amount of MVIC decrease observed here in comparison with Paschalis et al.'s [39] study (i.e., -28% vs -45%). Consequently, and considering the correlation between MVIC reduction and $Dt_{100\text{Hz}}$ impairment, the knee flexors performance fatigability in the EL is due to an impaired muscle contractile function involving excitation-contraction coupling failure.

In addition to the above peripheral alterations, the presence of immediate central alterations in the EL was underlined by significant decreases in knee flexors' VA (-6%; large ES = 0.87) and CAR (-2%; large ES = 0.93). Moreover, these central alterations (i.e., VA and CAR decreases) were significantly correlated with MVIC decreases in the EL. Previous experiments [27,28] report non-significant changes ranging from 1.6 to 4.5% of the knee flexors' voluntary activation after ecologically induced fatigue (i.e., simulated soccer match and repeated sprints). Conflicting results were also reported after intermittent isometric contractions of the knee flexors with a study failing to evidence voluntary activation impairment [23] whereas another showing a 8.5% reduction in voluntary activation [22]. To date, like the present investigation, only one recent study investigating crossover fatigue performed on the plantar flexor muscles [9] reported a significant decrease of voluntary activation (i.e., ~7%) immediately after a

unilateral submaximal eccentric exercise. However, in contrast to our investigation, these authors did not observe central activation ratio modification. Although the muscle group assessed could partly account for these conflicting observations, the measures of voluntary activation and central activation ratio do not allow dissociating spinal from supraspinal changes [2,40] implying that central alterations observed here may have occurred at both levels. The possible rise in intramuscular metabolites concentration associated with fatiguing exercises is known to increase the inhibitory actions from groups III-IV afferents which are highly activated during eccentric contractions [41,42]. Groups III and IV afferents can modulate the descending central drive at both spinal (i.e., H-reflex studies) [43–45] and supraspinal level (i.e., corticospinal excitability studies) [19,41,45] after eccentric exercises on other muscle groups. However, it is extremely challenging to ascertain the exact origin of this modulation due the conflicting results reported in these studies. Central alterations were also assessed through the changes in the electromyographic activity (i.e., RMS/M) of the BF muscle, but no change was observed. However, only BF muscle activity was measured, which does not represent the entire descending central drive sent to the hamstrings. Along with central alterations, another interesting and original result of the present study that can be noted is the significant augmented RPF scores observed immediately after the exercise. A recent study also reported similar observations on the knee extensors after a submaximal fatiguing eccentric exercise [18]. Then, we can put forward the hypothesis that our submaximal eccentric exercise of the knee flexors is likely to induce to a global feeling of fatigue. To summarize, we originally observed that a unilateral submaximal eccentric exercise induced an immediate impaired performance fatigability of the EL knee flexors (including peripheral and central alterations) and an increase in global perceived fatigue. Although no significant correlation was observed between performance fatigability of the EL and perceived fatigue, our results may account for the possible interaction between performance fatigability and perceived fatigability [46].

Along with the immediate 28% MVIC decrease observed on the EL, a significant 8.5% MVIC drop was reported in the contralateral NEL (medium ES of 0.56), evidencing crossover fatigue in the knee flexors for the first time. Our result agrees with MVIC impairments of -13.7% and -7% reported after a unilateral eccentric exercise in the contralateral knee extensors and plantar flexors, respectively [8,9]. The involuntary increases of electromyographic activity and force production reported in the non-exercised contralateral homologous muscle during maximal or fatiguing unilateral contractions of the ipsilateral muscle [3,4] could partly contribute to crossover fatigue. Although observed in the first dorsal interosseous muscle, progressive increases of the electromyographic activity up to 38% of the maximal activity were reported

with a crossover effect of ~10% [4]. Here though, the BF electromyographic activity of the NEL remained stable throughout the fatiguing exercise and corresponded to ~9% of its maximal electromyographic activity recorded during MVIC at PRE. Consequently, this level of activity is highly unlikely to have contributed to the MVIC reduction of the NEL.

Nevertheless, and to the same extent as in the EL, the Dt_{100Hz} (-12%) in the NEL was reduced immediately after the exercise. To the best of our knowledge, impaired electrically evoked torque in the contralateral homologous muscle (~ -20%) was only reported once in the literature after unilateral isometric exercises of the first dorsal interosseous muscle [4]. In addition, in a study investigating “non-local muscle fatigue”, impaired potentiated resting twitch of the elbow flexor muscles was also observed after one hour of downhill running [47]. In contrast, even if Marathamuthu et al. [9], recently observed a crossover fatigue in the non-exercised muscle group after a submaximal eccentric exercise, the resting twitch did not change. Due to the heterogeneity of the experimental designs between these studies and the present investigation, it is very challenging to explain such discrepancies. Nevertheless, muscle groups studied and/or methodological (i.e., single non-potentiated resting twitch vs. double potentiated twitch) differences could account for these divergent observations. A first explanation for the electrically evoked torque alterations of the present study could be related to an altered spinal excitability due to presynaptic inhibition of Ia afferent fibers through group III and IV afferents [43]. As mentioned above, considering that groups III-IV afferents are highly activated during eccentric contractions [41,42] and modulate central drive through spinal projections [48], an impaired spinal excitability could have occurred. However, to the best of our knowledge, no study has yet investigated the influence of a unilateral eccentric exercise on the H-reflex response of the contralateral non-exercised muscle. Second, the metabolites accumulation induced by the exercise performed in the EL may spread to the NEL via the cardiovascular system. Although speculative here, such observations were evidenced in lower limbs following an intense upper limb muscles exercise [49,50]. Third, in an animal study, the expression of heat shock proteins increased in the homologous contralateral muscle but also in other remote resting muscles immediately following a fatiguing exercise of the ipsilateral muscle induced by electrical stimulation [51]. Thanks to their experimental design, these authors concluded that both the sympathetic system and the neural system (e.g., through group III and IV afferents activation regulating the circulatory response during fatiguing muscle exercise [52] contributed to their observations. Taken together, it may be assumed that our submaximal eccentric exercise of the knee flexors led to a systemic adaptation possibly involving cardiovascular and neural systems. However, future studies should clearly investigate the occurrence of these systemic

adaptations in human contralateral homologous muscles. In this regard, a recent study has suggested that a systemic adaptation could explain eccentric-induced crossover fatigue [9]. In this study, greater muscle soreness was reported immediately after the exercise and the authors argued that pain perception contributed to their significant 3.5% reduction of voluntary activation observed on the non-exercised contralateral muscles. As opposed to that, in our study, the PMS scores, voluntary activation and central activation ratio in the NEL remained unchanged immediately after the exercise (i.e., at POST). However, and although the significant increases in RPF scores were not correlated to MVIC decrease in the NEL, it cannot be ruled out that a general feeling of fatigue can contribute to a global systemic adaptation accounting for the immediate crossover fatigue reported in our investigation. Therefore, the peripheral alterations observed in our NEL knee flexors and the greater global perceived fatigue reinforce the possible influence of a cumulative adaptation [5] after the submaximal eccentric exercise performed here.

Recent crossover fatigue studies involving eccentric exercise have shown force impairment in the contralateral muscles that can last up to 48 hours [8,9]. We therefore assessed both EL and NEL 24 hours after the exercise (POST24), but performance fatigability of the knee flexors in both limbs and global perceived fatigue had been fully recovered. Then, our observations conflict with these previous studies showing prolonged performance fatigability in the non-exercised contralateral muscles. Although the muscle groups tested and the fatiguing exercise differed from the present investigation, these two studies reported significant muscle pain up to 48 hours [8] and even 72 hours [9] in the contralateral limbs after their eccentric exercise, which could account for the performance fatigability observed in their non-exercised muscle groups. Here, performance fatigability of the knee flexors in both limbs was not significantly impaired anymore at POST24, despite the likely presence of muscle soreness indicated by the increase in PMS scores. Consequently, considering that the performance fatigability of the non-exercised plantar flexor muscles reported by Marathamuthu et al. [9] was similar (i.e., -7%) to the present investigation (i.e., -8.5%), it might be suggested that the muscle group assessed could partly explain these discrepancies. Future studies should ascertain the long lasting effects of an identical eccentric exercise on crossover fatigue performed on different muscle groups. Although the present study evidenced interesting results concerning crossover fatigue in the non-exercised contralateral knee flexors, it is noteworthy to underline some limitations. First, the familiarization session including multiple isometric and eccentric contractions may have attenuated the possible occurrence of muscle damage [53,54]. Second, the range of motion chosen during our unilateral submaximal eccentric exercise was not realized until full knee

extension. Then, the eccentric contractions were not performed at long muscle length, possibly minimizing the incidence of muscle damage [55]. Third, the methodological approach used in the present investigation did not allow for the identification of the exact mechanism explaining the peripheral alterations observed in the NEL. Finally, considering that only male participants were included in this investigation, the generalization of our results to female participants should be tested in future studies.

Conclusion

Unilateral submaximal eccentric hamstring exercise undeniably induced immediate crossover fatigue. The decrease in force production observed in both limbs has a different etiology. On the one hand, central activation failure and peripheral alterations (i.e., performance fatigability) can account for the exercise-induced fatigue in the EL but an increased global perceived fatigue (i.e., perceptions of fatigue) was also evidenced. On the other hand, the crossover fatigue observed in the NEL may be ascribable to a more complex interaction involving peripheral alterations and possibly a contribution of the increased global perceived fatigue observed. Interestingly, we observed that electrically evoked torques were impaired similarly in both limbs, but the exact mechanism accounting for this result in the NEL has still to be further investigated. Finally, a compensatory mechanism involving an involuntary increase of the electromyographic activity in the NEL does not seem to contribute to the crossover fatigue.

References

1. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*. 2013; 80(4): 409-16.
2. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiological Reviews*. 2001; 81(4): 1725-89.
3. Zijdwind I, Kernell D. Bilateral interactions during contractions of intrinsic hand muscles. *Journal of Neurophysiology*. 2001; 85(5): 1907-13.
4. Post M, Bayrak S, Kernell D, Zijdwind I. Contralateral muscle activity and fatigue in the human first dorsal interosseous muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2008; 105(1): 70-82.
5. Behm DG, Alizadeh S, Hadjizedah Anvar S, Hanlon C, Ramsay E, Mahmoud MMI, et al. Non-local muscle fatigue effects on muscle strength, power, and endurance in healthy individuals: a systematic review with meta-analysis. *Sports Medicine*. 2021; 51(9): 1893-1907.
6. Zijdwind I, Zwarts MJ, Kernell D. Influence of a voluntary fatigue test on the contralateral homologous muscle in humans? *Neuroscience Letters*. 1998; 253(1): 41-4.
7. Doix ACM, Lefèvre F, Colson SS. Time course of the cross-over effect of fatigue on the contralateral muscle after unilateral exercise. *PLoS One*. 2013; 8(5): e64910.

8. Hedayatpour N, Izanloo Z, Falla D. The effect of eccentric exercise and delayed onset muscle soreness on the homologous muscle of the contralateral limb. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 2018; 41: 154-9.
9. Marathamuthu S, Selvanayagam VS, Yusof A. Contralateral effects of eccentric exercise and DOMS of the plantar flexors: evidence of central involvement. *Research Quarterly for Exercise and Sport*. 2022; 93(2): 240-249
10. Martin PG, Rattey J. Central fatigue explains sex differences in muscle fatigue and contralateral cross-over effects of maximal contractions. *Pflügers Archiv*. 2007; 454(6): 957-69.
11. Halperin I, Copithorne D, Behm DG. Unilateral isometric muscle fatigue decreases force production and activation of contralateral knee extensors but not elbow flexors. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2014; 39(12): 1338-44.
12. Kennedy DS, Fitzpatrick SC, Gandevia SC, Taylor JL. Fatigue-related firing of muscle nociceptors reduces voluntary activation of ipsilateral but not contralateral lower limb muscles. *Journal of Applied Physiology*. 2015; 118(4): 408-18.
13. Miller W, Jeon S, Ye X. An examination of acute cross-over effects following unilateral low intensity concentric and eccentric exercise. *Sports Medicine and Health Science*. 2020; 2(3):141-52.
14. Rattey J, Martin PG, Kay D, Cannon J, Marino FE. Contralateral muscle fatigue in human quadriceps muscle: evidence for a centrally mediated fatigue response and cross-over effect. *Pflügers Archiv*. 2006; 452(2): 199-207.
15. Doix ACM, Wachholz F, Marterer N, Immler L, Insam K, Federolf PA. Is the cross-over effect of a unilateral high-intensity leg extension influenced by the sex of the participants? *Biology of Sex Differences*. 2018; 9(1): 29.
16. Grabiner MD, Owings TM. Effects of eccentrically and concentrically induced unilateral fatigue on the involved and uninvolved limbs. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 1999; 9(3): 185-89.
17. Skurvydas A, Brazaitis M, Venckunas T, Kamandulis S, Stanislovaitis A, Zuoza A. The effect of sports specialization on musculus quadriceps function after exercise-induced muscle damage. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2011; 36(6):873-80.
18. Da Silva F, Monjo F, Zghal F, Chorin F, Guérin O, Colson SS. Altered position sense after submaximal eccentric exercise-inducing central fatigue. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2021; 53(1): 218-27.
19. Garnier YM, Paizis C, Lepers R. Corticospinal changes induced by fatiguing eccentric versus concentric exercise. *European Journal of Sport Science*. 2019; 19(2):166-76.
20. Halperin I, Chapman DW, Behm DG. Non-local muscle fatigue: effects and possible mechanisms. *European Journal of Applied Physiology*. 2015; 115(10): 2031-48.
21. Miller W, Kang M, Jeon S, Ye X. A meta-analysis of non-local heterologous Muscle Fatigue. *Journal of Trainology*. 2019;8(1): 9–18.
22. Coratella G, Grosprêtre S, Gimenez P, Mourot L. Greater fatigability in knee-flexors vs. knee-extensors after a standardized fatiguing protocol. *European Journal of Sport Science*. 2018; 18(8): 1110-18.
23. Massamba A, Hucteau E, Mallard J, Ducrocq GP, Favret F, Hureau TJ. Exercise-induced fatigue in hamstring versus quadriceps muscles and consequences on the torque-duration relationship in men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2022; 54(12): 2099-2108.

24. Askling CM, Tengvar M, Thorstensson A. Acute hamstring injuries in Swedish elite football: A prospective randomised controlled clinical trial comparing two rehabilitation protocols. *British Journal of Sports Medicine*. 2013; 47(15): 953-9.
25. Corcelle B, Morin JB, Gerus P, Giacomo JP, Piponnier E. New field ergometer to reproducibly measure maximum strength and rate of force development of hamstrings. *Science & Sports*. 2022; 37(8): 802.e1-802.e8.
26. Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 2000; 10(5): 361-74.
27. Marshall PWM, Lovell R, Jeppesen GK, Andersen K, Siegler JC. Hamstring muscle fatigue and central motor output during a simulated soccer match. *PLoS One*. 2014; 9(7): e102753
28. Baumert P, Temple S, Stanley JM, Cocks M, Strauss JA, Shepherd SO, et al. Neuromuscular fatigue and recovery after strenuous exercise depends on skeletal muscle size and stem cell characteristics. *Scientific Reports*. 2021; 11(1): 7733.
29. Micklewright D, St Clair Gibson A, Gladwell V, al Salman A. Development and validity of the rating-of-fatigue scale. *Sports Medicine*. 2017; 47(11): 2375-93.
30. Brownstein CG, Rimaud D, Singh B, Fruleux-Santos LA, Sorg M, Micklewright D, et al. French translation and validation of the rating-of-fatigue scale. *Sports Med Open*. 2021; 7(1): 25.
31. Proske U, Gregory JE, Morgan DL, Percival P, Weerakkody NS, Canny BJ. Force matching errors following eccentric exercise. *Human Movement Science*. 2004; 23(3-4): 365-78.
32. Edwards RH, Hill DK, Jones DA, Merton PA. Fatigue of long duration in human skeletal muscle after exercise. *Journal of Physiology*. 1977; 272(3): 769-78.
33. Millet GY, Martin V, Martin A, Vergès S. Electrical stimulation for testing neuromuscular function: from sport to pathology. *European Journal of Applied Physiology*. 2011; 111(10): 2489-500.
34. Place N, Millet GY. Quantification of neuromuscular fatigue: what do we do wrong and why? *Sports Medicine*. 2020; 50(3): 439-47.
35. Barr DJ, Levy R, Scheepers C, Tily HJ. Random effects structure for confirmatory hypothesis testing: Keep it maximal. *Journal of Memory and Language*. 2013, 68(3): 255-78.
36. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesthesia and Analgesia*. 2018; 126(5): 1763-68.
37. Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiological reviews*. 2008; 88(1): 287-332.
38. Place N, Yamada T, Bruton JD, Westerblad H. Muscle fatigue: from observations in humans to underlying mechanisms studied in intact single muscle fibres. *European Journal of Applied Physiology*. 2010; 110(1): 1-15.
39. Paschalis V, Nikolaidis MG, Giakas G, Jamurtas AZ, Owolabi EO, Koutedakis Y. Position sense and reaction angle after eccentric exercise: The repeated bout effect. *European Journal of Applied Physiology*. 2008; 103(1): 9-18.
40. Dotan R, Woods S, Contessa P. On the reliability and validity of central fatigue determination. *European Journal of Applied Physiology*. 2021; 121(9): 2393-411.
41. Löscher WN, Nordlund MM. Central fatigue and motor cortical excitability during repeated shortening and lengthening actions. *Muscle Nerve*. 2002; 25(6): 864-72.

42. Martin V, Dousset E, Laurin J, Gondin J, Gautier M, Decherchi P. Group III and IV muscle afferent discharge patterns after repeated lengthening and shortening actions. *Muscle Nerve*. 2009; 40(5): 827-37.
43. Vangsgaard S, Nørgaard LT, Flaskager BK, Sogaard K, Taylor JL, Madeleine P. Eccentric exercise inhibits the H reflex in the middle part of the trapezius muscle. *European Journal of Applied Physiology*. 2013; 113(1): 77-87.
44. Oza PD, Dudley-Javoroski S, Shields RK. Dynamic fatigue does not alter soleus H-reflexes conditioned by homonymous or heteronymous pathways. *Motor Control*. 2017; 21(3): 345-58.
45. Škarabot J, Ansdell XP, Temesi J, Howatson G, Goodall S, Durbaba R. Neurophysiological responses and adaptation following repeated bouts of maximal lengthening contractions in young and older adults. *Journal of Applied Physiology*. 2019; 127(5): 1224-37.
46. Enoka RM, Duchateau J. Translating fatigue to human performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2016; 48(11): 2228-38.
47. Ye X, Benton RJ, Miller WM, Jeon S, Song JS. Downhill running impairs peripheral but not central neuromuscular indices in elbow flexor muscles. *Sports Medicine and Health Science*. 2021; 3(2): 101-9.
48. Degtyarenko AM, Kaufman MP. Spinoreticular neurons that receive group III input are inhibited by MLR stimulation. *Journal of Applied Physiology*. 2002; 93(1): 92-98.
49. Bangsbo J, Madsen K, Kiens B, Richter EA. Effect of muscle acidity on muscle metabolism and fatigue during intense exercise in man. *Journal of Physiology*. 1996; 495(2): 587-96.
50. Johnson MA, Mills DE, Brown PI, Sharpe GR. Prior upper body exercise reduces cycling work capacity but not critical power. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2014; 46(4): 802-8.
51. Jammes Y, Steinberg JG, By Y, Brerro-Saby C, Condo J, Olivier M, et al. Fatiguing stimulation of one skeletal muscle triggers heat shock protein activation in several rat organs: The role of muscle innervation. *Journal of Experimental Biology*. 2012; 215(22): 4041-8.
52. Kaufman MP, Hayes SG. The exercise pressor reflex. *Clinical Autonomic Research*. 2002; 12(6): 429-39.
53. Nosaka K, Newton M, Sacco P. Delayed-onset muscle soreness does not reflect the magnitude of eccentric exercise-induced muscle damage. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 2002; 12(6): 337-46.
54. Hyldahl RD, Chen TC, Nosaka K. Mechanisms and mediators of the skeletal muscle repeated bout effect. *Exercise and Sport Science Review*. 2017; 45(1): 24-33.
55. Nosaka K, Sakamoto K. Effect of elbow joint angle on the magnitude of muscle damage to the elbow flexors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2001; 33(1): 22-9.

Synthèse de l'étude I

Objectif : L'objectif de cette étude était d'évaluer les adaptations neuromusculaires et psychophysiologiques impliquées dans la fatigue controlatérale des muscles fléchisseurs du genou suite à la réalisation d'un exercice excentrique unilatéral.

Méthode : Les participants (i.e., 17 hommes) ont réalisé des séries de 15 répétitions unilatérales excentriques sous-maximales sur ergomètre (i.e., Hamtech) jusqu'à l'obtention d'une diminution de 20% du moment maximal volontaire isométrique du membre exercé. La fonction neuromusculaire a été évaluée au travers des contractions musculaires volontaires et évoquées réalisées sur les membres exercé et non exercé. La fatigue globale ainsi que les douleurs musculaires perçues sur les deux membres étaient également évaluées. Les mesures étaient effectuées avant, immédiatement après (POST) ainsi que 24 heures (POST24) après l'exercice excentrique.

Résultats : Une diminution du moment de force maximale à POST était observée sur le membre exercé (-28,1 %, $p < 0,001$) et sur le membre non exercé (-8,5 %, $p < 0,05$), témoignant d'une fatigue controlatérale. À POST, l'activation volontaire avait diminué uniquement dans le membre exercé (-6,0 %, $p < 0,001$), tandis que le couple doublet potentiellement évoqué électriquement était altéré à la fois dans le membre exercé et dans le membre non exercé (-11,6 %, $p = 0,001$). De plus, la fatigue globale perçue avait augmenté de manière significative ($p < 0,001$). À POST24, toutes les variables mesurées sont revenues aux valeurs de PRE, à l'exception des scores de douleur musculaire perçue qui présentaient des valeurs plus élevées que PRE ($p < 0,05$).

Conclusion : Une fatigue controlatérale était constatée suite à la réalisation d'un exercice excentrique unilatéral, sous-maximal, des muscles fléchisseurs du genou. Nos résultats suggèrent une possible interaction cumulative entre des altérations périphériques et la fatigue perçue globale pour expliquer la fatigue controlatérale immédiate observée dans le membre non exercé.

2.2.2. Etude II : Muscle contraction type does not influence the etiology of the immediate crossover fatigue evidenced after submaximal unilateral exercises of knee flexor muscles ^{1,2}

L'objectif de cette deuxième étude expérimentale était de répondre à la question suivante :

Le mode de contraction musculaire effectué lors d'un exercice unilatéral des fléchisseurs des genoux influence-t-il l'apparition du phénomène de fatigue controlatérale et ses mécanismes sous-jacents ?

¹Cet article est en révision dans la revue Heliyon (2^{nde} révision renvoyée le 06/08/2024).

²Cette étude a fait l'objet d'une communication orale :

Gioda J., Da Silva F., Corcelle B., Monjo F., Piponnier E., Bredin J., & Colson SS. (2023). Effet d'exercices unilatéraux des muscles ischio-jambiers sur la fatigue des muscles homologues controlatéraux : Influence du mode de contraction.

Abstract

Motor performance fatigue can occur in a non-exercised muscle following a unilateral exercise performed with the contralateral homologous muscle. While many studies have investigated this crossover fatigue phenomenon, the influence of muscle contraction type is unsettled. This study examined the occurrence and etiology of crossover fatigue after submaximal isometric (ISO), concentric (CONC) or eccentric (ECC) contractions of the knee flexors (KF). In separate sessions, thirteen participants performed unilateral ISO, CONC or ECC KF exercises inducing a 20% reduction in maximal voluntary isometric contraction (MVIC) of the exercised limb (EL). Motor performance fatigue (i.e., MVIC, voluntary activation [VA], electrically evoked muscle responses [Pt100Hz and Pt10Hz]) and perceived muscle soreness (PMS) of both EL and non-exercised limb (NEL) were assessed before (PRE), immediately (POST), and 24 hours post-exercise (POST24). Global perceived motor fatigue (PMF) was also measured. At POST, significant reductions in MVIC were observed for both EL (-27.7%; $p < 0.001$) and NEL (-8.5%; $p < 0.01$) indicating the presence of crossover fatigue. At POST, Pt100Hz (-7.5%; $p < 0.05$) and Pt10Hz (-5.9%; $p < 0.01$) were impaired in both limbs whereas VA was altered in the EL only (-2.6%; $p < 0.001$). PMF was increased at POST only ($p < 0.001$). Finally, PMS scores were greater at POST ($p < 0.01$) and POST24 ($p < 0.001$) than PRE values regardless of the limb considered. At POST24, MVIC, Pt100Hz, Pt10Hz, VA and PMF had returned to PRE values. Muscle contraction type did not influence crossover fatigue of the KF nor its etiology.

Keywords: contralateral; motor performance fatigue; perceived motor fatigue; torque-time integral

Introduction

After engaging in unilateral muscle exercise, the non-exercised contralateral homologous muscle may experience a decrease in maximal voluntary force production (i.e., defined here as motor performance fatigue) [1]. This phenomenon known as “crossover fatigue” [2] remains a topic of ongoing debate. A recent systematic review with meta-analysis suggested that the existence of crossover fatigue on the contralateral homologous muscle is trivial [3]. The controversy surrounding crossover fatigue may stem from the significant variability in study designs, including factors such as age, sex, training status, upper body versus lower body muscles exercised, outcome measures, and severity of induced fatigue [3,4]. Although these factors may play a role in crossover fatigue, there is a lack of information regarding the influence of muscle contraction type performed during the unilateral exercise. To the best of our knowledge, only two studies have compared the possible occurrence of crossover fatigue after concentric versus eccentric contractions [5,6]. Unfortunately, none has evidenced crossover fatigue in the non-exercised contralateral homologous muscle. Therefore, the influence of muscle contraction type performed during a unilateral exercise on crossover fatigue has yet to be determined.

Other studies that the above-mentioned have evidenced crossover fatigue immediately after a unilateral exercise [7-10]. More precisely, reduced voluntary activation in the non-exercised contralateral homologous muscle was reported after isometric [7,10] or eccentric exercises [8,9], suggesting the involvement of central fatigue. More surprisingly, two studies have observed peripheral fatigue supported by impairments of the potentiated resting twitch of the non-exercised contralateral homologous muscle after isometric exercises [7,11]. For example, a ~20% decrease of the resting twitch was observed in the non-exercised contralateral first dorsal interosseous muscle [11]. In Post et al. study [11] during the unilateral isometric exercise of the ipsilateral muscle, the electromyographic activity of the non-exercised contralateral first dorsal interosseous muscle progressively increased up to 38% of its maximal activity, possibly contributing to the 10% crossover fatigue observed (i.e., decrease in maximal voluntary isometric force production). This associated involuntary contraction in the non-exercised contralateral muscle during ipsilateral muscle exercise has been suggested to participate to the crossover fatigue phenomenon [11,12]. However, in Doix et al. study [7], although a crossover fatigue of ~10.5% (i.e., decrease in maximal voluntary isometric force production) was reported, only a ~2% decrease of the potentiated doublet twitch torque was reported in the non-exercised contralateral knee extensors. In addition, in a recent study, although a ~7% decrease

in maximal voluntary isometric force of the non-exercised plantar flexors was reported, no significant resting single twitch decrease was observed after a unilateral eccentric exercise [9]. Unfortunately, in these later studies [7,9] the electromyographic activity of the non-exercised contralateral muscle was not controlled. Although muscle groups studied and/or experimental procedures could account for these conflicting observations, the influence of muscle contraction type performed during the unilateral exercise on central and peripheral fatigue mechanisms involved in the occurrence of crossover fatigue is unsettled. To date, in crossover fatigue studies, central fatigue was observed in the non-exercised contralateral limb after isometric [7,10] and eccentric [8,9] exercises but inconsistent observations were reported regarding peripheral fatigue for these two contraction types [7,9,11]. In addition, to the best of our knowledge, no study has investigated the effects of a unilateral concentric exercise on central and peripheral fatigue in the non-exercised contralateral limb. In some studies investigating motor performance fatigue in the ipsilateral limb after different muscle contraction type, conflicting results were reported regarding central and peripheral fatigue [13,14]. For example, in a study inducing the same level of motor performance fatigue in the knee extensors after maximal concentric and eccentric exercises, central fatigue occurred after the eccentric exercise only, whereas peripheral fatigue was similar after both types of exercise [13]. In contrary, in the only study comparing maximal isometric, concentric and eccentric fatiguing exercises in the knee extensors, peripheral fatigue was greater after the eccentric exercise, whereas central fatigue was similar after all contraction types inducing comparable motor performance fatigue [14]. Taken together, these conflicting observations emphasize the need to examine the influence of muscle contraction type on both motor performance fatigue and crossover fatigue-induced central and peripheral alterations.

Along with the possible central and/or peripheral fatigue alterations, it has been suggested that an increased in subjective perceived fatigue induced by the unilateral exercise performed (i.e., defined here as perceived motor fatigue) [1] may play a role in the altered performance of the contralateral homologous muscle [3,4]. Perceived motor fatigue comprises discomfort and/or pain perception associated with the exercise [1]. To the best of our knowledge, only two crossover fatigue studies evaluated pain perception through the measurement of perceived muscle soreness after unilateral eccentric exercise of knee extensors [8] and plantar flexors [9]. Increased pain perception of the exercised knee extensor muscles was observed at 24 and 48 hours after the exercise [8]. However, in the exercised plantar flexors, greater pain perception was reported immediately after the exercise, lasting up to 72 hours [9](Marathamuthu et al.,

2020). In these two studies, the authors argued that ascending pathways mediating nociceptive information may have inhibit motor cortex areas related to the contralateral homologous muscle and/or that a global pain-induced alteration in cerebral motor planning led to the decreased motor performance of the non-exercised muscle. Interestingly, and although non-exercised, pain perception was also reported (i.e., immediately and lasting until 72 hours) in the contralateral homologous muscle after the exercise of the ipsilateral plantar flexors [9]. Although pain perception associated with the exercise could participate to the crossover fatigue phenomenon, the influence of muscle contraction type on perceived motor fatigue in crossover fatigue studies is unknown.

Despite recent advancements in understanding crossover fatigue, more research is necessary to explore the influence of muscle contraction type. In light of this knowledge gap, the present investigation aimed to compare the effects of unilateral submaximal isometric (ISO), concentric (CONC), and eccentric (ECC) exercises of the knee flexor muscles on the occurrence of crossover fatigue and its underlying mechanisms. Based on the current conflicting literature, it is extremely challenging to formulate a sound hypothesis regarding the influence of muscle contraction type on crossover fatigue. However, irrespective of the contraction type, this investigation was design to induce a similar motor performance fatigue in the exercised limb (EL). Consequently, we hypothesized that crossover fatigue in the non-exercised limb (NEL) would similarly occur immediately after ISO, CONC and ECC exercises. Concomitant assessments of motor performance fatigue and perceived motor fatigue were conducted to explore the underlying mechanisms involved in the crossover fatigue phenomenon. In addition, the level of electromyographic activity of the contralateral non-exercised muscles was monitored during the fatiguing exercises of the ipsilateral muscles. We assumed that a cumulative effect of central and peripheral fatigue alterations as well as increased perceived motor fatigue, encompassing perceived muscle soreness, would contribute to the crossover fatigue in the NEL.

Materials and methods

Participants

Sample size was determined a priori using G*Power (version 3.1.9.6; Kiel University, Kiel, Germany) based on a recent study evidencing crossover fatigue after a submaximal eccentric

exercise performed at 80% of the maximal voluntary contraction [9] like the present investigation. The minimum sample size obtained was ten participants in a repeated-measure, within-between interaction analyses (power set at 0.95) with two times of measure. Thirteen healthy young males regularly involved in recreational sport activities [mean \pm standard deviation (SD); age: 22.6 ± 2.85 ; body mass: 79 ± 10.63 kg; height: 180.5 ± 4.23 cm] took part in this investigation. The power analysis sensitivity ($\alpha = 0.05$, power = 0.80) computed with the participants' sample size enrolled in the present investigation led to a large effect size of $f = 0.43$. Participants were free from lower limbs injuries and did not experience lower limbs surgery (i.e., at least for six months). The experiments as well as risks, discomforts and benefits of the investigation were explained to each participant. An individual written informed consent was obtained before the start of the experiments. Experimental procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki latest version (2013). The investigation was approved by an Ethics Committee (Authorization Number 2020-A02811-38).

Experimental design

Throughout a 6-week period, participants were required to visit the laboratory on 9 occasions (Figure 1): three times for each muscle contraction type (ISO, CONC and ECC). Each muscle contraction type assessment followed the same experimental design including: i) a familiarization session (visit 1), ii) a testing session comprising measurements taken before (PRE) and immediately after (POST) a unilateral fatiguing exercise (visit 2), and iii) a testing session conducted 24 hours after the unilateral fatiguing exercise (POST24; visit 3). ECC was always assessed first while ISO and CONC testing were randomized (Figure 1). A minimum interval of one week was set between each muscle contraction type testing.

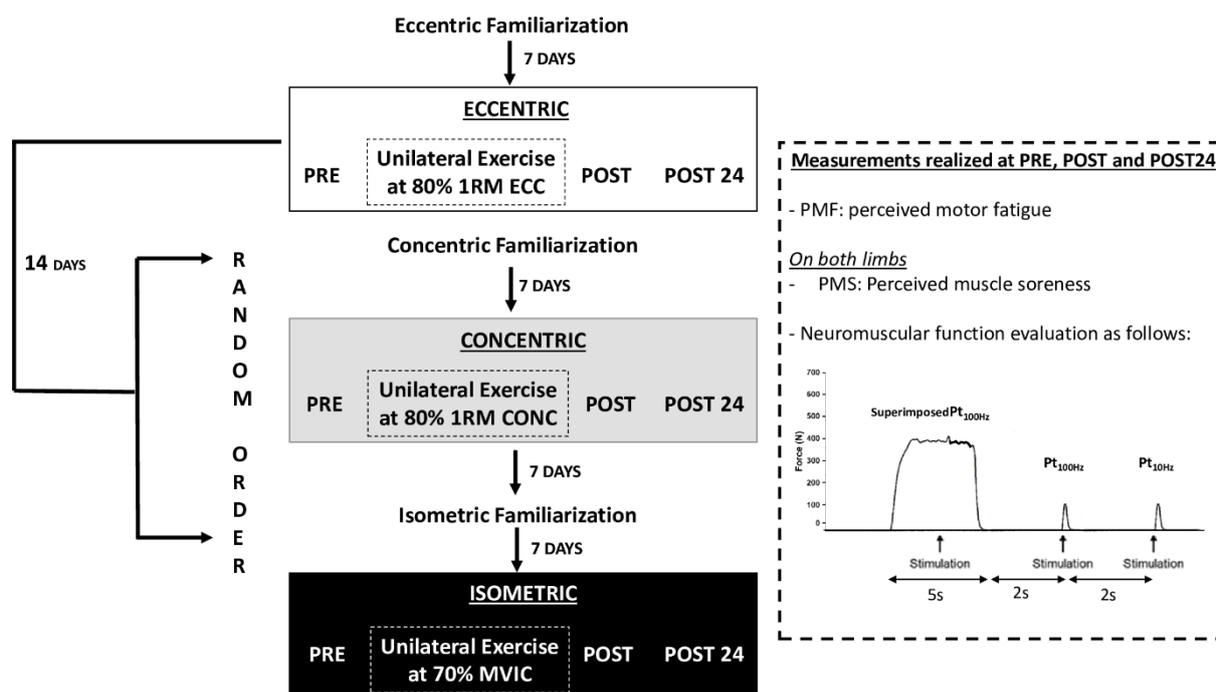


Fig. 1. Experimental procedure.

After an eccentric (ECC) familiarization session, participants realized the ECC testing session including measurements in the right EL (exercised limb) and the left NEL (non-exercised limb) realized before (PRE); immediately after (POST) and 24 hours after (POST24) the unilateral submaximal exercise performed at 80% of 1 Repetition Maximum eccentric contraction (1RM ECC). Then, in a random order following a respective familiarization session, participants carried out a concentric (CONC) at 80% of 1 Repetition Maximum concentric contraction (1RM CONC) or an isometric (ISO) testing session at 70% of MVIC. Pt_{100Hz} and Pt_{10Hz} : potentiated paired twitch torques electrically evoked at 100Hz and 10Hz, respectively.

During the familiarization sessions, participants were accustomed with the materials and the experimental procedures used to assess knee flexors (KF) motor performance in both the right EL and the left NEL (see details below). During, CONC and ECC familiarizations, participants were acquainted with the angular velocity to maintain during the right EL knee flexions and extensions (i.e., $10^{\circ}.s^{-1}$). Once familiarized with all procedures, the 1 Repetition Maximum concentric or eccentric contraction (1RM CONC and 1RM ECC, respectively) of the EL was measured by adding loads (e.g., progressively reduced from 5kg to 1kg) until the participant could not maintain the targeted angular velocity. Trials were interspaced by 90s rest periods. In these dynamic familiarization sessions, participants were also accustomed with the unilateral fatiguing exercise to perform (i.e., 5 submaximal ISO or CONC or ECC contractions) in the

right EL. In the ISO familiarization session, maximum voluntary isometric contraction (MVIC) of the KF was determined to familiarize the participants with the unilateral submaximal fatiguing isometric exercise. These familiarization procedures allowed for a quick determination of 1RM CONC, 1RM ECC or MVIC during the respective testing session.

At the beginning of the testing sessions (i.e., PRE, POST24), participants rated their perceived muscle soreness on each lower limb and their perceived motor fatigue for each muscle contraction type (i.e., ISO, CONC, ECC). Then, a specific warm-up comprising “Extender” and “Diver” exercises [15] and single-leg bridges movements performed (two sets of six repetitions for each exercise in the EL and NEL). During the “Extender”, the lower limb was maintained in an extended position for 5s followed by a 5-s rest and before reaching the extended position again. During the “Diver”, the position was reached over a 3-s period followed by a 1-s return. For single-leg bridges, the participants had 1s to reach the extension position, which was maintained for 2s and followed by 1s to return to the starting position. After this, the participants were installed on the ergometer to complete the warm-up by performing submaximal isometric contractions in the testing position. The intensity (in the percentage of their perceived MVIC) of these contractions interspaced by 30-s rest periods was progressively increased from ~30% (4 contractions) ~50% (3 contractions), ~70% (2 contractions) to ~90% (1 contraction). Once the warm-up ended, KF motor performance was assessed with the right EL always tested first, followed by the motor performance measurements in the left NEL. KF motor performance comprised two MVICs superimposed with a paired electrical stimulation (100 Hz). Potentiated stimulations were delivered at 2 s (100 Hz paired stimulus), 4 s (10 Hz paired stimulus) and 6 s (1 Hz single stimulus) after each MVIC. Following this, the 1RM CONC or 1RM ECC of the right EL was determined in the CONC and ECC testing session, respectively. After the unilateral fatiguing exercises (POST), only one MVIC associated with superimposed and potentiated stimulations was performed in the EL and NEL. Then, the participants had to rate their perceived muscle soreness in the EL and NEL and their perceived motor fatigue (Fig. 1).

Unilateral fatiguing exercises

Depending on the fatiguing exercise implemented in the right EL, the exercise intensity was fixed at 70% of the MVIC for ISO, at 80% of the 1RM CONC for CONC [14] and at 80% of the 1RM ECC for ECC [9], respectively. During the fatiguing exercises, participants performed sets (separated by 25-s of rest) of five unilateral ISO or CONC or ECC contractions (i.e., at an

angular velocity of $10^{\circ} \cdot s^{-1}$), separated by 10-s of rest. Whatever the contraction type performed, each contraction duration was ~ 5 s. At the end of each set, a MVIC was performed to evaluate the decline of KF motor performance. The sets of contractions was repeated until a 20% drop in MVIC compared to PRE was reached on EL. Submaximal isometric contractions were performed at a position combining 40° of hip flexion and 30° of knee flexion (0° = full extension of the hip and the knee). Submaximal concentric contractions started from this position combining 40° of hip flexion and 30° of knee flexion to an ending position combining 65° of hip flexion and 90° of knee flexion. Starting and ending positions were reversed for submaximal eccentric contractions and participants were passively lifted into the starting position by experimenters. During the fatiguing exercises, participants were asked to relax the NEL.

Measures

Torque production of the knee flexors

In order to evaluate the unilateral force production of the KF in both lower limbs, we utilized a recently developed ergometer (Hamtech device, Human Kinematic, France) [16]. Participants were positioned in a prone lying position and secured to the ergometer (i.e., two elastic bands were placed approximately 5 cm above the sacroiliac joint and below the gluteal fold). Unilateral isometric force production of the KF was measured in a standardized position for both EL and NEL, with the hip flexed at 40° and the knee flexed at 30° . Force transducers inserted into the frame of the ergometer (S-beam, LS02-s, Tech Co. Ltd, Shenzhen, China; capacity: 1kN) allowed for force production measurement of each lower limb. Each force transducer connected to a lever arm was adjusted vertically according to the participants' anatomical characteristics. A distance of 5 cm above the external malleolus on the Achilles tendon was used to place the contact point of the lever arm. The force signal was recorded using a Biopac MP 150 (Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, USA) at a sampling frequency of 1000 Hz. During offline data processing, the force measurements were converted into torque by considering the lever arms of the participants, which refers to the distance between the lateral tibial condyle and the force transducer. Additionally, the ergometer was equipped with a potentiometer (P4500, Novotechnik U.S., Inc., Southborough, MA, USA) that allowed measurement of angular velocity. During dynamic muscle contractions, participants received direct feedback on the angular speed through a screen placed in front of them.

Surface electromyography (sEMG) of the knee flexors

Following the SENIAM guidelines [17], we utilized Ag-AgCl pairs (Contrôle-Graphique, Briec-Comte-Robert, France) of sEMG electrodes (diameter of 10 mm and an inter-electrode distance of 20 mm) for the biceps femoris (BF) muscles in both EL and NEL. A reference electrode was positioned on the lateral tibial condyle on each lower limb. To achieve low-resistance impedance ($< 3 \text{ k}\Omega$), the participants' skin was shaved, and a gentle abrasion was applied using emery paper before placing the electrodes. Indelible ink marks were applied to the skin to ensure consistent and precise repositioning of the electrodes throughout the entire experiment. sEMG signals were sampled at a frequency of 2kHz, amplified with a bandwidth frequency of 10-500 Hz, a common mode rejection ratio of 110 dB, a Z input of 1000 M Ω , and a gain of 1000. The Biopac MP150 system (Biopac Systems, Inc. in Goleta, CA, USA) was used to record the sEMG signals.

Myostimulation of the knee flexors

Two self-adhesive rectangular electrodes (5cm x 9cm - Stimex, Wetzlar, Germany) were placed on both EL and NEL. The cathode was positioned on the hamstrings' proximal part (i.e., below the gluteal fold) and the anode was located at the popliteal fossa. Electrodes positions were marked on the skin to guarantee similar placement across sessions. Percutaneous electrical stimulations of 1-ms duration and 400V maximal output voltage were delivered through those electrodes via an electrical stimulator (type DS7 Digitimer, Hertfordshire, UK). Maximal amplitude of the BF compound muscle action potential (BF M_{\max}) and maximal twitch force were determined at rest with progressive increments of the stimulation intensity. To ensure maximal spatial recruitment of motor units during the myostimulation of the KF at PRE, POST and POST24, the stimulation intensity was set at 120% of the stimulation intensity eliciting single maximal twitch force and BF M_{\max} [18].

Measures of perceived motor fatigue and perceived muscle soreness

Perceived motor fatigue has been defined as “a feeling of diminishing capacity to cope with physical stressors” [19]. During the current experiment, participants had to estimate their perceived motor fatigue (PMF) on the French translated and validated version of the Rating-of-Fatigue Scale [20], from 0 (no fatigue) to 10 (total fatigue and exhaustion – nothing left).

Perceived muscle soreness (PMS) was assessed by applying a steady 25-N pressure with a 0.5 cm diameter cylindrical object underneath and above BF sEMG electrodes on both the EL and NEL [21]. Participants had to grade their muscle soreness using a visual analog scale from 0 (no pain) to 10 (worst pain). The two obtained values (i.e., taken underneath and above the electrodes) were averaged for analysis.

Data analysis

For both EL and NEL, for all submaximal fatiguing exercises (ISO, CONC, ECC) at any time measurements (PRE, POST, POST 24), the greatest MVIC peak torque was kept for data analysis. The sEMG activities of the BF muscles in the EL and NEL were quantified by root mean square (RMS) values calculated over a 500-ms period around MVIC peak torque. BF RMS values obtained were normalized to the respective BF M_{\max} recorded at each time measurements (i.e., BF RMS/ M_{\max}). Potentiated paired twitch torques electrically evoked at 100 Hz ($Pt_{100\text{Hz}}$) and 10 Hz ($Pt_{10\text{Hz}}$) associated with the greatest MVIC were retained for analysis as well as the corresponding $Pt_{10\text{Hz}}$ -to- $Pt_{100\text{Hz}}$ ratio to examine the possible existence of low frequency fatigue [22]. These values were considered as peripheral fatigue measures. Central fatigue measures comprised the BF RMS/ M_{\max} values and the maximal voluntary activation level (VA) of the KF quantified according to Merton et al.'s formula [23]:

$$VA (\%) = \left(1 - \left(\frac{\text{Superimposed } Pt_{100\text{Hz}}}{Pt_{100\text{Hz}}} \right) \right) \times 100$$

The number of contractions achieved during the unilateral ISO, CONC and ECC fatiguing exercises were collected and the total torque-time integral (TTI) was computed from the area under the torque-time curve. The TTI produced during each set of the fatiguing exercises was calculated for each contraction type (excluding the MVICs realized at the end of each set). Considering the number of sets performed by the participants, each individual total duration of the exercises was divided in three periods accounting for 1/3 of the total duration of the submaximal fatiguing exercises performed. The MVICs performed between sets were linearly interpolated to the nearest values at 33% and 66% of the individual total duration. These MVICs were expressed as a relative percentage from the MVIC value produced at PRE. Likewise, RMS values of the BF muscles of the EL and NEL quantified over the entire duration of each contraction of the submaximal exercises and linearly interpolated to the nearest values (i.e.,

33% and 66% of the individual total duration) were expressed as a relative percentage of the initial value measured at PRE. The MVIC and BF RMS values kept for analysis at the end (i.e., 100%) of the sets achieved corresponded to the values assessed after the last set of each participant.

Statistical analyses

Analyses were realized using version 26 of IBM SPSS Statistics software for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the normality of the distribution of each variable. The comparison of the unilateral fatiguing exercises (ISO, CONC and ECC) was carried out using generalized linear mixed-effect model (GLMM) analyses with linear distribution when the normality of the distribution was confirmed. When the normality of the distribution was not observed, the data were adjusted to the best GLMM fitting model. Models with and without inclusion of a random variable (i.e., participant) were tested using the Akaike information criterion (AIC) and the model showing the smallest score was kept for the analysis [24]. The GLMM analyses performed for MVIC, VA, BF RMS/ M_{\max} , BF M_{\max} , $Pt_{100\text{Hz}}$, $Pt_{10\text{Hz}}$, $Pt_{10\text{Hz-to-Pt}_{100\text{Hz}}$ ratio, and PMS scores included the following fixed effects: limb (EL and NEL), muscle contraction type (ISO, CONC and ECC) and time (PRE, POST, POST24). The analysis of PMF scores comprised muscle contraction type and time fixed effects. During the unilateral fatiguing exercises, TTI and %MVIC values were analyzed with fixed effects of muscle contraction type and percentage of exercise duration (33%, 66% and 100%) whereas BF RMS were studied with fixed effects of limb, muscle contraction type and percentage of exercise duration. The number of repetitions performed during the exercises was tested with a fixed effect of muscle contraction type only. When the model displayed significant interaction or main effects ($p < 0.05$), Sidak adjusted pairwise comparisons were used. To determine the meaningfulness of significant results, Cohen's d effect sizes (ES) were computed (i.e., $0.2 < \text{small} < 0.5$; $0.5 \leq \text{medium} < 0.8$; $\text{large} \geq 0.8$). When significant outcomes were observed, Pearson correlation analyses were done to assess the relation between the immediate relative MVIC reduction (POST-PRE) and the relative changes in central and peripheral fatigue measures (i.e., VA, BF RMS/ M_{\max} , BF M_{\max} , $Pt_{100\text{Hz}}$, $Pt_{10\text{Hz}}$, $Pt_{10\text{Hz-to-Pt}_{100\text{Hz}}$ ratio) as well as with PMF and PMS scores relative changes. The r values of the correlation coefficient obtained were interpreted according to a recent proposal [25]. Unless specified, in the manuscript, in the tables and figures, data are expressed as mean \pm standard deviation.

Results

Unilateral fatiguing exercises

The 1RM CONC and the 1RM ECC measured for all participants was 214.4 ± 55.7 N.m and 177.2 ± 41.6 N.m, respectively. A significant muscle contraction type effect was found for the number of repetitions performed between fatiguing exercises ($F_{(2,36)} = 8.46$; $p = 0.001$) with greater repetitions during ECC (40.4 ± 12.7) compared to ISO (28.1 ± 16.4 ; $p < 0.05$) and CONC (25.8 ± 8.4 ; $p < 0.01$). However, no significant muscle contraction type effect was observed for the total TTI between the fatiguing exercises ($F_{(2,36)} = 2.56$; $p = 0.092$). The total TTI produced was 55.9 ± 28 , 46.8 ± 18.8 and 59.2 ± 21 kN.m.s for ISO, CONC and ECC, respectively.

During the exercises, a significant percentage of exercise duration effect was observed for %MVIC values ($F_{(3,144)} = 133.18$; $p < 0.001$). In comparison to baseline, %MVIC values were significantly reduced at 33% ($-13.94 \pm 7.66\%$; $p < 0.001$), 66% ($-18.85 \pm 8.36\%$; $p < 0.001$) and at the end ($-27.31 \pm 7.31\%$; $p < 0.001$) of the fatiguing exercises duration (Table 1). In addition, %MVIC values at 66% were significantly lower than 33% ($p = 0.001$), and %MVIC values at the end of the exercise duration were significantly smaller than those produced at 33% and 66% ($p < 0.001$; Table 1). A significant limb \times muscle contraction type interaction ($F_{(2,216)} = 20.95$; $p < 0.001$) was noted for the BF RMS values during the fatiguing exercises. Regardless of muscle contraction type and percentage of exercise duration, BF RMS values of the EL were greater ($57.74 \pm 16.26\%$; $p < 0.001$; $ES = 1.73$; Table 1) than values of the NEL ($10.81 \pm 10.26\%$). In addition, irrespective of time, BF RMS values produced during ECC in the EL were lower than ISO and CONC values ($p < 0.001$). Irrespective of the percentage of exercise duration, in the NEL, BF RMS values produced during CONC were higher than the ones produced during ISO ($p = 0.001$) and ECC ($p = 0.02$).

Table 1. Maximal voluntary isometric contraction (MVIC), torque-time integral (TTI) and electromyographic activity of the biceps femoris (BF RMS) measured during the unilateral submaximal isometric, concentric and eccentric exercises.

	Percentage of exercise duration	MVIC (%)	TTI (kN.m.s)	BF RMS (%)	
				EL	NEL
ISOMETRIC	33%	86.7 ± 6.3 ^{***}	19.32 ± 9.32	67.1 ± 19.1	6.2 ± 5.7 [£]
	66%	80.1 ± 7.9 ^{***,###}	18.46 ± 9.36	66.2 ± 18.4	7.9 ± 6.8 [£]
	100%	72.4 ± 8.0 ^{***,###,SS\$}	17.84 ± 9.49	62.6 ± 13.1	8.3 ± 7.7 [£]
CONCENTRIC	33%	83.8 ± 4.2 ^{***}	16.44 ± 6.36	62.5 ± 13.7	14.6 ± 14.8
	66%	78.6 ± 5.5 ^{***,###}	15.16 ± 6.14	61.1 ± 14.7	16.0 ± 15.8
	100%	72.1 ± 6.6 ^{***,###,SS\$}	15.33 ± 6.86	61.1 ± 15.2	14.9 ± 15.4
ECCENTRIC	33%	87.6 ± 11.0 ^{***}	20.49 ± 7.41	46.3 ± 11.5^{SS\$}	9.6 ± 4.8 [£]
	66%	84.7 ± 10.4 ^{***,###}	17.96 ± 6.33	46.7 ± 10.4^{SS\$}	10.0 ± 4.7 [£]
	100%	73.6 ± 7.8 ^{***,###,SS\$}	20.72 ± 8.37	46.0 ± 11.6^{SS\$}	9.9 ± 5.0 [£]

*Irrespective of muscle contraction type, MVIC values (expressed as a percentage of the initial value for each muscle contraction type) measured at 33%, 66% and at the end (100%) of the fatiguing exercises duration were significantly lower from the pre-exercise MVIC (^{***} $p < 0.001$); measured at 66% and 100% were significantly lower from 33% (^{###} $p < 0.001$); and measured at 100% were significantly lower from 66% (^{SS\$} $p < 0.001$);*

In bold ($p < 0.001$), BF RMS values (expressed as a percentage of the maximal BF RMS value of the respective limb) were significantly greater in the exercised limb (EL) compared to the non-exercised limb (NEL).

^{SS\$} Irrespective of time, BF RMS values measured during ECC in the EL were lower than ISO and CONC values ($p < 0.001$).

^{££} and [£] Irrespective of the percentage of exercise duration, BF RMS values measured during ISO ($p < 0.01$) and ECC ($p < 0.05$) in the NEL were lower than CONC values.

MVIC at PRE, POST and POST24

A significant limb × time interaction was observed for MVIC ($F_{(2,216)} = 16.17$; $p < 0.001$). MVIC measured at PRE in the EL and NEL did not differ between contraction types ($p > 0.05$). Regardless of the muscle contraction type, a significant reduction in MVIC was reported between PRE and POST in the EL ($-27.73 \pm 6.75\%$; $p < 0.001$; ES = 1.23; Fig. 2) and in the NEL ($-8.53 \pm 11.05\%$; $p = 0.003$; ES = 0.47; Fig. 2). For both limbs, MVIC measured at POST24 was not different from PRE values ($p = 0.09$) whatever the muscle contraction type. No significant correlation was noted between MVIC reduction observed in the EL and MVIC reduction evidenced in the NEL ($p > 0.05$).

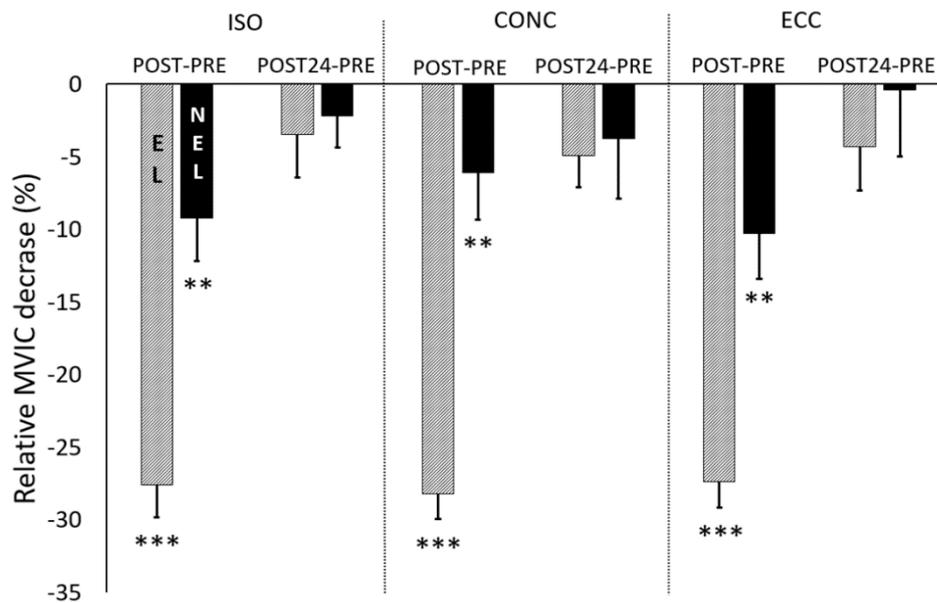


Fig. 2. Relative maximal voluntary isometric contraction (MVIC; mean \pm standard error) decrease in the exercised limb (EL; grey hatched bars) and non-exercised limb (NEL; black bars) after the unilateral submaximal isometric (ISO), concentric (CONC) and eccentric (ECC) exercises. POST-PRE: difference between before and immediately after the exercises. POST24-PRE: difference between before and 24 hours after the exercises. *** and ** Irrespective of muscle contraction type, significant MVIC decrease in the EL ($p < 0.001$) and NEL ($p < 0.01$) respectively.

Peripheral fatigue parameters assessed at PRE, POST and POST24

A significant main time effect was observed for the $Pt_{100\text{Hz}}$ ($F_{(2,216)} = 5.08$; $p = 0.007$) and the $Pt_{10\text{Hz}}$ ($F_{(2,216)} = 4.82$; $p = 0.009$). $Pt_{100\text{Hz}}$ and $Pt_{10\text{Hz}}$ measured at PRE in both the EL and NEL did not differ between contraction types ($p > 0.05$). Regardless of the limb or the muscle contraction type, both $Pt_{100\text{Hz}}$ ($-7.46 \pm 17.20\%$; $ES = 0.37$; $p = 0.005$; Fig. 3) and $Pt_{10\text{Hz}}$ ($-5.85 \pm 16.44\%$; $ES = 0.38$; $p = 0.007$; Fig. 3) significantly decreased between PRE and POST. At POST, a significant weak correlation was observed in the EL between $Pt_{100\text{Hz}}$ decreases and MVIC losses ($r = 0.39$, $p = 0.014$), whereas no significant correlation was found between $Pt_{100\text{Hz}}$ or $Pt_{10\text{Hz}}$ decreases and MVIC loss in the NEL ($p > 0.05$). At POST24, $Pt_{100\text{Hz}}$ and $Pt_{10\text{Hz}}$ had returned to PRE values. No limb \times muscle contraction type \times time interaction was reported on $Pt_{10\text{Hz}}$ -to- $Pt_{100\text{Hz}}$ ratio ($F_{(4,216)} = 0.18$; $p = 0.95$; Table 2). No limb \times muscle contraction type \times time interaction was observed for the BF M_{max} values ($F_{(4,216)} = 0.02$; $p = 1.00$; Table 2).

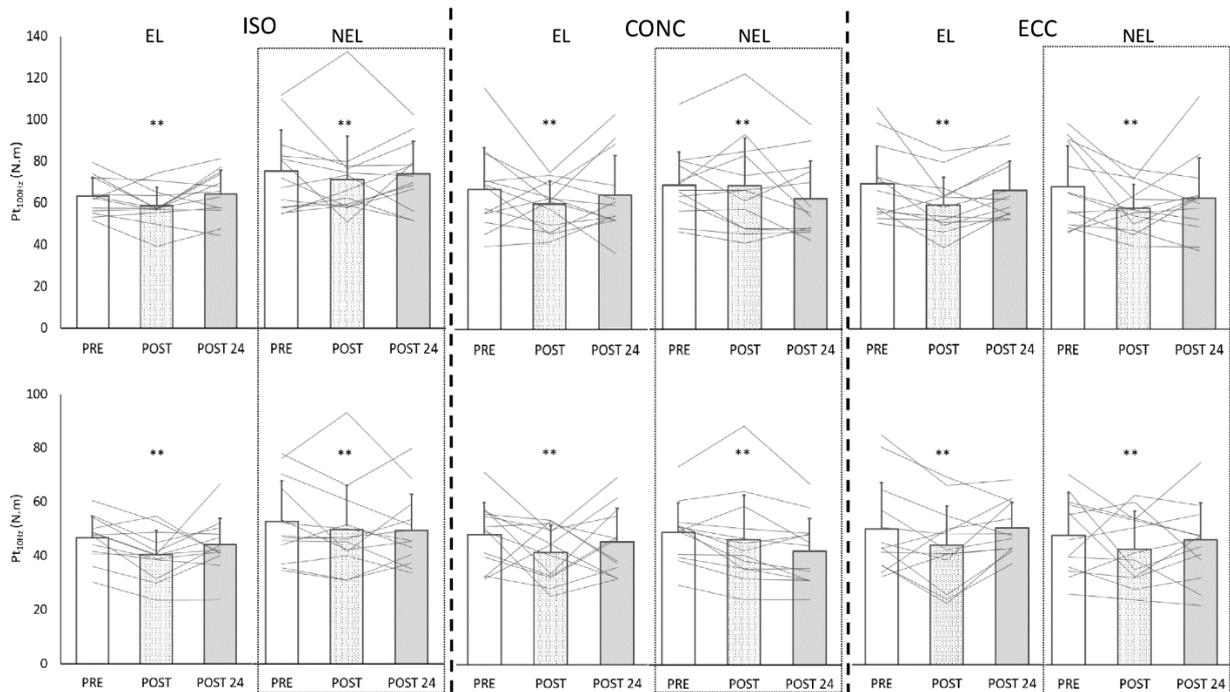


Fig. 3. Potentiated paired twitch torques electrically evoked at 100Hz and 10Hz (respectively Pt_{100Hz} and Pt_{10Hz}) of the EL (exercised limb) and the NEL (non-exercised limb) measured before (PRE; white bars), immediately after (POST; white bars with black dots) and 24 hours after (POST24; grey bars) the unilateral submaximal isometric (ISO), concentric (CONC) and eccentric (ECC) exercises. Grey lines represent individual data. *** Irrespective of muscle contraction type and limb, Pt_{100Hz} and Pt_{10Hz} were lower at POST compared to PRE ($p < 0.01$).

Table 2. Knee flexors' neuromuscular function of the EL (exercised limb) and the NEL (non-exercised limb) measured before (PRE), immediately after (POST) and 24 hours after (POST24) the unilateral submaximal isometric, concentric and eccentric exercises.

		ISOMETRIC			CONCENTRIC			ECCENTRIC		
		PRE	POST	POST24	PRE	POST	POST24	PRE	POST	POST24
BF RMS/ M_{\max} (a.u.)	EL	0.14 ± 0.07	0.12 ± 0.06	0.15 ± 0.08	0.17 ± 0.12	0.13 ± 0.11	0.16 ± 0.11	0.24 ± 0.18	0.30 ± 0.25	0.29 ± 0.23
	NEL	0.02 ± 0.04	0.02 ± 0.02	0.02 ± 0.04	0.01 ± 0.01	0.02 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.10 ± 0.07	0.09 ± 0.04	0.08 ± 0.03
BF M_{\max} (mV)	EL	3.54 ± 1.81	3.35 ± 1.82	3.86 ± 2.20	3.82 ± 2.43	3.66 ± 2.42	3.60 ± 2.00	4.63 ± 3.04	4.34 ± 3.16	4.92 ± 2.89
	NEL	2.97 ± 1.93	2.86 ± 1.19	2.76 ± 1.37	4.91 ± 3.65	4.61 ± 3.50	4.06 ± 3.48	4.51 ± 2.56	3.99 ± 2.12	4.29 ± 2.57
Pt _{10Hz} -to- Pt _{100Hz} ratio	EL	0.74 ± 0.09	0.69 ± 0.11	0.69 ± 0.10	0.73 ± 0.10	0.69 ± 0.10	0.72 ± 0.12	0.72 ± 0.17	0.73 ± 0.15	0.76 ± 0.10
	NEL	0.70 ± 0.12	0.69 ± 0.10	0.66 ± 0.08	0.71 ± 0.08	0.68 ± 0.12	0.67 ± 0.09	0.71 ± 0.11	0.76 ± 0.20	0.71 ± 0.09

Root Mean Square values of Biceps Femoris muscle normalized to the respective BF compound muscle action potential (BF RMS/ M_{\max}); Biceps Femoris compound muscle action potential BF M_{\max} ; Pt_{100Hz} to Pt_{10Hz} ratio.

Central fatigue parameters assessed at PRE, POST and POST24

A significant limb \times time interaction was observed for VA ($F_{(2,216)} = 14.05$; $p < 0.001$). No significant difference in VA was noted at PRE between contraction types ($p > 0.05$) in both EL and NEL. In the EL, irrespective of the muscle contraction type, a significant decrease in VA was noted between PRE and POST ($-2.60 \pm 3.92\%$; $ES = 0.85$; $p < 0.001$; Fig. 4), while VA had returned to PRE values at POST24. No significant modification of VA values was noticed in the NEL. No limb \times muscle contraction type \times time interaction was observed for the BF RMS/ M_{\max} values ($F_{(4,216)} = 0.53$; $p = 0.72$; Table 2).

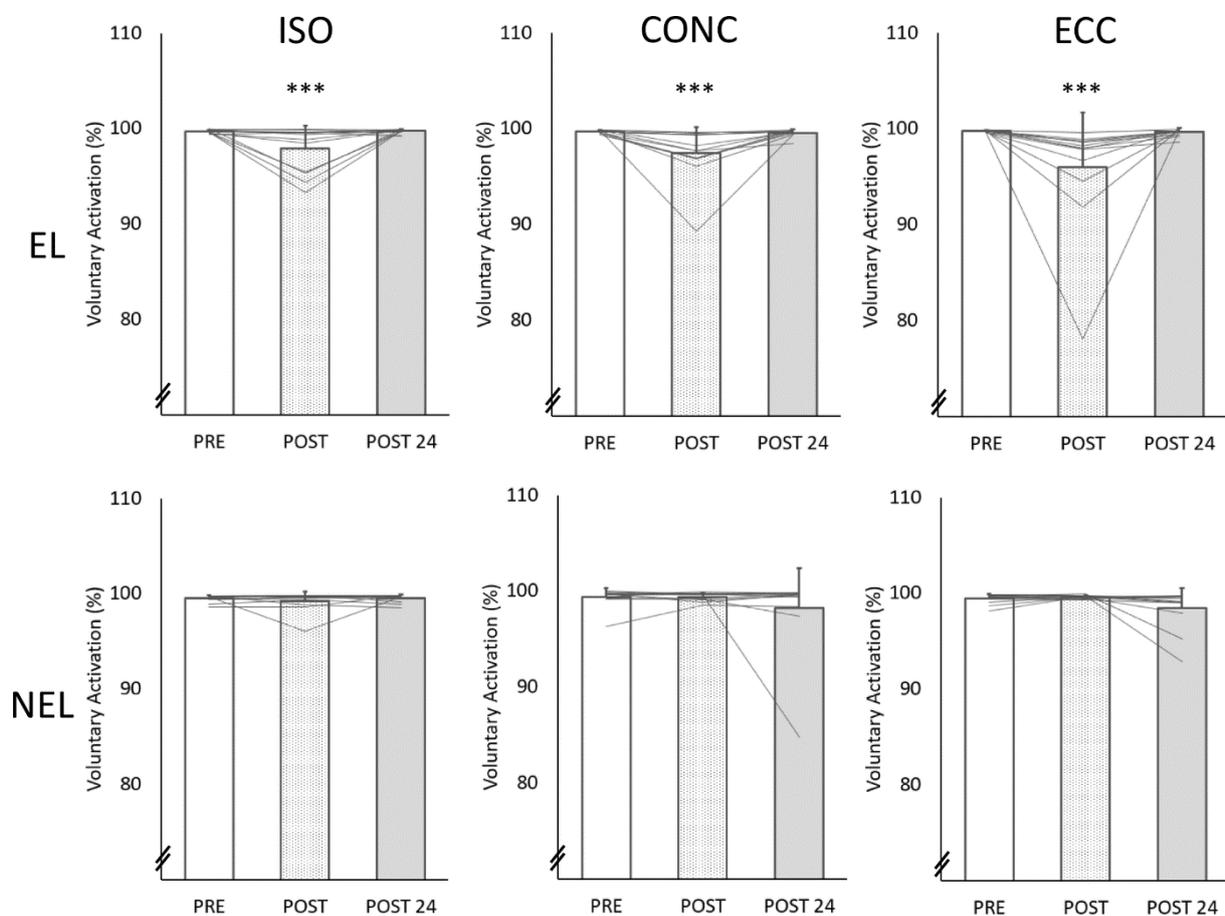


Fig. 4. Voluntary activation (VA) of the EL (exercised limb) and the NEL (non-exercised limb) measured before (PRE; white bars), immediately after (POST; white bars with black dots) and 24 hours after (POST24; grey bars) the unilateral submaximal isometric (ISO), concentric (CONC) and eccentric (ECC) exercises. Grey lines represent individual data. *** Irrespective of muscle contraction type, VA at POST was lower than PRE in the EL ($p < 0.001$).

Perceived fatigue assessed at PRE, POST and POST24

A significant time effect was found for the PMF scores ($F_{(2,108)} = 86.37$; $p < 0.001$) with increased PMF scores at POST compared to PRE ($p < 0.001$; $ES = 1.77$; Fig. 5) regardless of the muscle contraction type. No significant correlation was observed between increased PMF scores and MVIC reduction in the EL or NEL ($p > 0.05$).

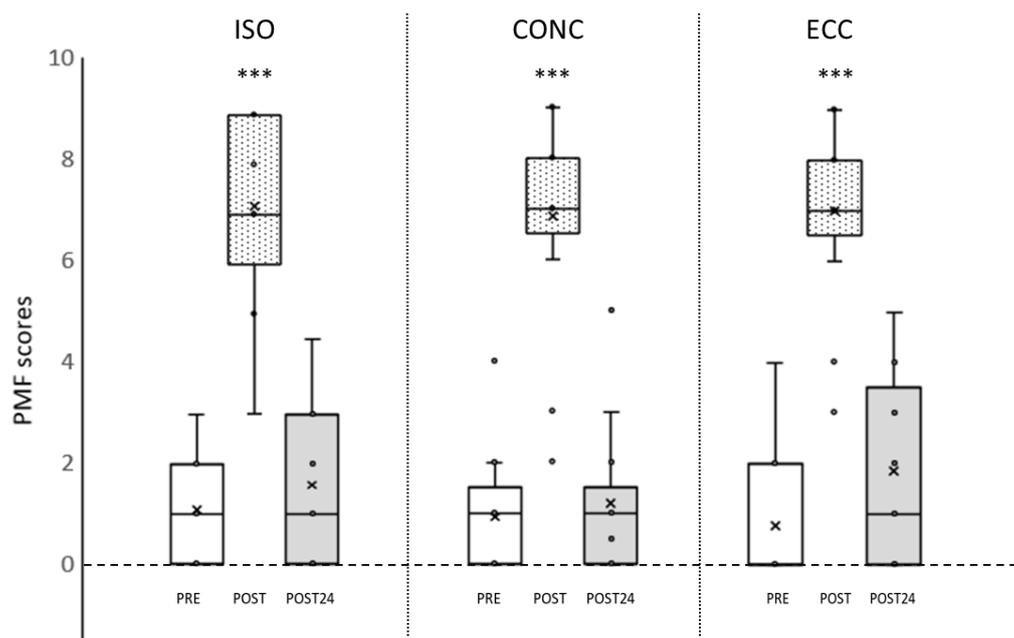


Fig. 5. Perceived motor fatigue (PMF) assessed before (PRE; white bars), immediately after (POST; white bars with black dots) and 24 hours after (POST24; grey bars) the unilateral submaximal isometric (ISO), concentric (CONC) and eccentric (ECC) exercises. Data are presented as median and interquartile range.

*** Irrespective of muscle contraction type, PMF scores at POST were greater than PRE ($p < 0.001$).

Perceived muscle soreness assessed at PRE, POST and POST24

Although no limb \times muscle contraction type \times time interaction was noted for PMS scores, significant main effects of limb ($F_{(1,216)}=6.73$; $p = 0.01$), muscle contraction type ($F_{(2,216)}=4.66$; $p = 0.01$) and time ($F_{(2,216)}=7.60$; $p = 0.001$) were observed. PMS scores reported in the EL were significantly greater than the NEL ($p = 0.01$; $ES = 0.27$; Fig. 6). In addition, PMS scores reported after ECC were significantly higher than ISO exercises ($p = 0.024$; $ES = 0.31$) and CONC ($p = 0.024$; $ES = 0.31$). Finally, irrespective of the limb or the muscle contraction type considered, PMS scores at POST ($p = 0.004$; $ES = 0.57$; Fig. 6) and at POST 24 ($p = 0.001$; ES

= 0.56; Figure 6) were significantly greater than PRE values. At POST, the increase in PMS scores of the EL was correlated with Pt_{100Hz} alterations (weak correlation, $r = 0.34$, $p = 0.033$) and tended to be correlated with MVIC loss (weak correlation, $r = 0.31$, $p = 0.058$).

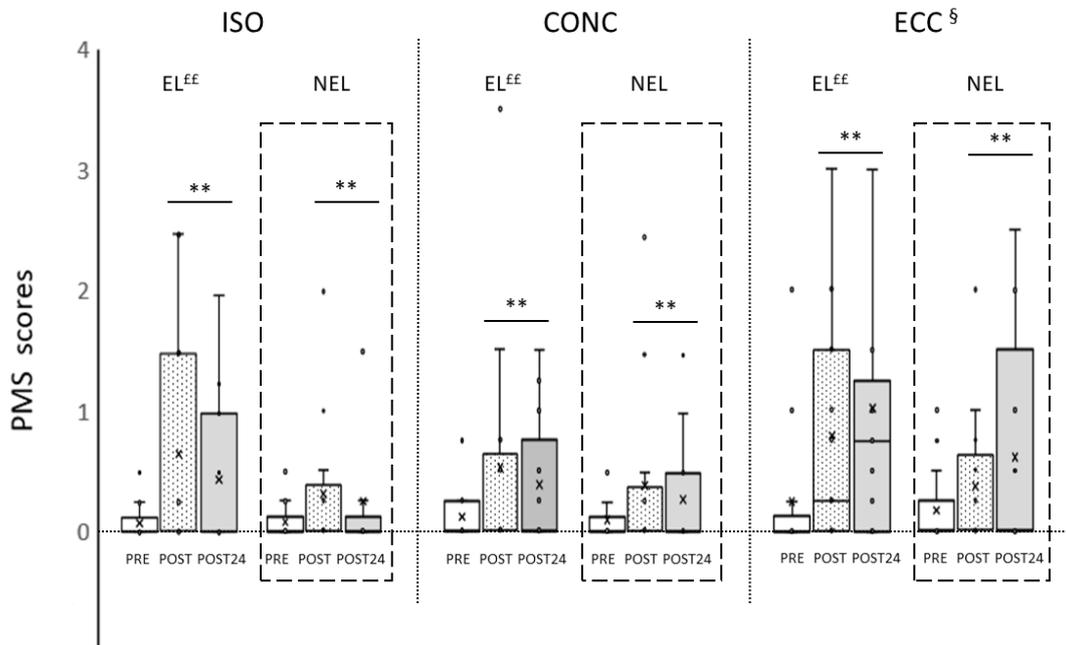


Fig. 6. Perceived muscle soreness (PMS) of the EL (exercised limb) and the NEL (non-exercised limb) measured before (PRE; white bars), immediately after (POST; white bars with black dots) and 24 hours after (POST24; grey bars) the unilateral submaximal isometric (ISO), concentric (CONC) and eccentric (ECC) exercises. Data are presented as median and interquartile range.

** Irrespective of muscle contraction type and limb, PMS scores were greater at POST and POST24 compared to PRE ($p < 0.01$).

§ Irrespective of muscle contraction type and time, PMS scores for ECC contractions were greater than ISO and CONC.

^{EE} Irrespective of muscle contraction type and time, PMS scores in the EL were greater than in the NEL ($p < 0.01$).

Discussion

This is the first study examining the effects of unilateral ISO, CONC and ECC exercises on the occurrence of crossover fatigue and its underlying mechanisms. The results showed that: i) a targeted motor performance fatigue of the EL led to a similar TTI produced during the ISO, CONC and ECC unilateral exercises and, ii) muscle contraction type (ISO, CONC or ECC) performed during the unilateral fatiguing exercises in the EL did not affect any of the measured variables. Along with the ~28% MVIC decrease observed in the EL immediately after the exercises, a significant MVIC decline of ~8.5% was reported in the NEL at POST evidencing crossover fatigue regardless of muscle contraction type (ISO, CONC and ECC). An overall impaired contractile function was evidenced immediately after all unilateral fatiguing exercises in the EL and the NEL. In contrast, central alteration (i.e., voluntary activation) was only observed in the EL irrespective of muscle contraction type. Finally, an increase in perceived motor fatigue was reported immediately after all unilateral fatiguing exercises (ISO, CONC and ECC). Greater perceived muscle soreness was also reported immediately and 24 hours after the unilateral fatiguing exercises.

In this study, the unilateral fatiguing exercises of the EL were stopped when the MVIC was decreased by 20% for each participant, regardless of the muscle contraction type mode (ISO, CONC and ECC). To reach this goal, a greater number of contractions was achieved in ECC in comparison with ISO and CONC but the total amount of TTI produced during the unilateral fatiguing exercises was not statistically different between muscle contraction types. In the present investigation, the amount of immediate MVIC decrease set in the EL knee flexors was in agreement with a recent study performed on knee extensor muscles [14]. In line with their impaired MVIC reported after isometric, concentric and eccentric exercises (i.e., -17.0%, -21.7% and -26.2%, respectively), we observed MVIC decrements of $-27.6 \pm 15.0\%$, $-28.2 \pm 7.0\%$ and $-27.4 \pm 6.5\%$ after our ISO, CONC and ECC exercises, respectively. These authors also reported that muscle contraction type (i.e., ISO, CONC and ECC) did not influence the motor performance fatigue of the exercised knee extensor muscles after fatiguing exercises matched for the same TTI. However, to date, no study had compared the influence of ISO, CONC and ECC fatiguing exercises on crossover fatigue of the contralateral homologous muscle. Here, a significant MVIC reduction in the NEL was observed at POST only (i.e., overall decrease of 8.5%; medium ES of 0.47) irrespective of muscle contraction type (i.e., $-9.2 \pm 8.8\%$, $-6.1 \pm 11.1\%$ and $-10.3 \pm 11.2\%$ after ISO, CONC and ECC exercises, respectively).

Consequently, we evidenced a crossover fatigue phenomenon immediately post-exercise after all unilateral exercises. The crossover fatigue magnitudes observed in the current investigation agree with previous studies that have implemented: i) unilateral isometric exercises of the first dorsal interosseous muscle [11] or the knee extensors [7,26] ii) concentric exercises of the knee extensors [27,28] and, iii) eccentric exercises of the knee extensors [8] or the plantar flexors [9]. However, to date, the two studies that have compared the influence of muscle contraction type (i.e., CONC versus ECC) on motor performance fatigue of the non-exercised limb did not evidence crossover fatigue, even though significant MVIC decreases ranging from -13% to -55% were observed in the exercised limbs [5,6]. Consequently, the present investigation performed on the KF demonstrated for the first time that crossover fatigue occurred irrespective of the muscle contraction type (ISO, CONC or ECC), although the muscle group studied and/or the fatiguing exercise realized could account for the discrepancy observed with these previous studies [5,6]. (Grabiner & Owings, 1999; Miller et al., 2020)

In the present investigation, the MVIC decreases reported in both EL and NEL might be partly ascribable to peripheral fatigue, as evidenced by the immediate (i.e., at POST) impairment of electrically evoked contractions (i.e., -7.5% for Pt_{100Hz} and -5.9% for Pt_{10Hz} ; small $ES < 0.4$). In the EL, the Pt_{100Hz} and Pt_{10Hz} evoked at POST dropped by -9.5% and -10.7%, respectively. These results differ with the 41-46% immediate alterations of Pt_{100Hz} reported in the knee flexors after isometric exercises [29,30]. The fatiguing exercise performed leading to greater maximal voluntary contraction impairment ranging from 27 to 51% and/or the position adopted by the participants in these studies (i.e., seated on a chair) could partly explained the difference with the present study where unilateral exercises induced ~28% MVIC decreases and were performed in a prone lying position. However, in these previous studies, the influence of muscle contraction type on knee flexors' peripheral fatigue was not investigated. To date, the influence of muscle contraction type (ISO, CONC and ECC) on peripheral fatigue was only assessed recently in the knee extensors [14]. These authors reported a greater decrement of the potentiated doublet twitch and the Pt_{10Hz} -to- Pt_{100Hz} ratio immediately after the fatiguing eccentric exercise in comparison with the isometric one [14]. Here, although potentiated doublet twitches were impaired immediately after the fatiguing exercises, no significant difference was noted between muscle contraction types. In addition, we did not observe Pt_{10Hz} -to- Pt_{100Hz} ratio alterations. The muscle group studied could account for these discrepant observations as evidenced by the lower decrease of single twitch and Pt_{10Hz} -to- Pt_{100Hz} ratio reported in the knee

flexors than in the knee extensors [30]. Considering the small ES reported for $Pt_{100\text{Hz}}$ loss and the weak correlation observed between the immediate MVIC reduction and $Pt_{100\text{Hz}}$ impairment, the immediate knee flexors motor performance fatigue reported in the EL was partly due to an impaired muscle contractile function.

In the NEL, immediate reductions (i.e., at POST) of $Pt_{100\text{Hz}}$ and $Pt_{10\text{Hz}}$ (i.e., -5.4% and -5.9%, respectively) that did not significantly differ from those of the EL were evidenced. In addition, we noted that muscle contraction type (ISO, CONC and ECC) did not influence the peripheral fatigue in the NEL. To our knowledge, an impaired electrically evoked twitch in a contralateral non-exercised homologous muscle was only observed after isometric exercises [7,11]. While considered marginal (i.e., ~2%) in the knee extensors [7], single twitch impairment of ~20% was observed in the first dorsal interosseous muscle [11]. In this latter study, the involuntary augmentation of electromyographic activity (i.e., up to 38% of the maximal activity) and force production (i.e., up to 28% of the maximal voluntary contraction) in the non-exercised contralateral muscle noted during the ipsilateral muscle fatiguing exercise may have contributed to the impaired electrically evoked twitch. However, in the present study, and although only the biceps femoris muscle was recorded, the BF RMS values of the NEL measured during all unilateral fatiguing exercises (ISO, CONC and ECC) did not exceed ~11% of its maximal activity. Although we cannot exclude a possible influence of such small involuntary electromyographic activity in our $Pt_{100\text{Hz}}$ and $Pt_{10\text{Hz}}$ impairments in the NEL, it is highly unlikely that it fully contributed to the ~5.7% decreases. Indeed, during the fatiguing exercises, the level of electromyographic activity of the EL reached 58% of its maximal activity and only a ~10% decrease of $Pt_{100\text{Hz}}$ and $Pt_{10\text{Hz}}$ was observed. It is extremely challenging to explain $Pt_{100\text{Hz}}$ and $Pt_{10\text{Hz}}$ alterations observed in our NEL. Previous studies have, for example, suggested that the cardiovascular system could spread the metabolic by-products accumulated in the EL to the NEL [31,32]. In addition, a recent study reported elevated baseline muscle concentration in inorganic phosphate in a resting limb subsequent to a contralateral fatiguing exercise [33]. However, none of these studies provided sound scientific evidence to demonstrate the exact physiological implication of these proposed mechanisms in the reduced performance of the contralateral limb. Another possible explanation for the decreased $Pt_{100\text{Hz}}$ and $Pt_{10\text{Hz}}$ in the NEL could be related to unpotentiated testing conditions at POST in comparison with PRE. Indeed, PRE measurements were performed after warming up the NEL, whereas measures at POST were realized after a period of rest due to the duration of the unilateral exercise on the EL. It is known that electrically evoked twitches are potentiated after a conditioning exercise (e.g., like

our warm up) and return to control values within approximately 10 min [34]. In addition, it has been reported that twitch potentiation is not influenced by the contraction type [35]. Then, considering that the average duration of the exercises performed on the EL was ~9.5 min, it is likely that the NEL was tested in unpotentiated conditions. Future studies should ascertain the influence of unilateral exercise on the electrically evoked twitches of the contralateral non-exercised homologous muscle and to systematically monitor the possible influence of involuntary contraction of the NEL during the ipsilateral fatiguing exercise.

In contrast to peripheral fatigue occurring in both EL and NEL, central fatigue was observed in the EL only, as highlighted by the immediate significant impairment of VA. Moreover, the muscle contraction type (ISO, CONC and ECC) did not influence the decrease of VA (-2.6%; ES = 0.85; large effect). This result is in line with a previous study comparing muscle contraction types on the knee extensors' motor performance fatigue [14]. Although no prior study compared the influence of muscle contraction type, knee flexors' voluntary activation was significantly reduced by 8.4% [29] or remained unchanged [30] after isometric exercises. In the present study, central fatigue was also examined through the measure of BF RMS/ M_{max} values and no significant modification was found. Consequently, and although the BF muscle does not represent the entire KF muscles' involved in knee flexion, the central alterations observed in the EL may have occurred at both spinal and supraspinal levels since the measurement of VA does not allow for the distinction between these two levels [36,37]. Indeed, sensory neurons of groups III-IV afferents projecting from the musculoskeletal system to the central nervous system can modulate the descending central drive at both spinal and supraspinal levels to limit peripheral fatigue [38]. Their inhibitory actions originating from an altered muscle homeostasis (i.e., exercise-induced increase of metabolites), evidenced by the Pt_{100Hz} and Pt_{10Hz} alterations, may have contributed to the development of central fatigue observed in the EL. However, no correlation between MVIC reduction and VA decrease evidenced at POST in the EL was observed in the present investigation. In the NEL, no significant modification of VA was observed. This result contradicts with voluntary activation impairments ranging from ~3.5% to ~15% reported in the non-exercised contralateral homologous knee extensors after isometric fatiguing exercises [7,26] and in the plantar flexors after an eccentric fatiguing exercise [9]. Both fatiguing exercises performed and/or muscle groups studied may account for these conflicting results with our investigation. Therefore, within the limits of the central fatigue

parameters examined in the present investigation (i.e., voluntary activation and BF RMS/ M_{\max} values), the motor performance fatigue in the NEL did not seem driven by central fatigue.

In the present investigation, significant greater PMS scores were observed immediately after the exercises (medium ES of 0.57), irrespective of the muscle contraction type and the limb. Our observation contradicts with a study performed on the knee extensors showing that a maximal unilateral eccentric exercise induced greater muscle soreness on the exercised muscle than isometric and concentric exercises matched for the same TTI [14]. Although the muscle group studied could account for these conflicting observations, it has been highlighted that muscle pain can reduce maximal force production [39,40] as well as voluntary activation [40] of the painful muscle immediately after a fatiguing exercise. Moreover, Norbury et al. [40] emphasized that muscle pain was strongly correlated to both force and voluntary activation alterations supporting that the decrease in performance and central fatigue were mediated by perceived pain. Consequently, an increased perceived pain within a muscle contributes to the force production impairment of the tested muscle through adjustments within the central nervous system. Here, although PMS scores were enhanced in both EL and NEL at POST, we failed to evidence correlations between VA impairments and augmented PMS scores of each limb, but VA was altered in the EL. This observation contradicts with previous studies [39,40] but the induction and the measurement of pain in these studies (i.e., hypertonic saline injection) differed from the present investigation (i.e., exercise-induced muscle soreness). However, we observed that increased PMS scores at POST: i) tended to be significantly correlated to MVIC decrease in the EL (i.e., weak correlation, $p = 0.058$), and ii) were significantly correlated with $Pt_{100\text{Hz}}$ impairment in the EL (i.e., weak correlation). Therefore, we cannot fully exclude that the impaired MVIC in the EL could not be ascribable to a possible influence of pain-related neural adaptation. In another interesting experimental approach, evoking pain through hypertonic saline injection in the knee extensors altered the voluntary activation of the contralateral muscles throughout and immediately after a fatiguing exercise [41]. In a recent crossover fatigue study, immediate and prolonged impaired voluntary activation was also reported in the non-exercised contralateral plantar flexors along with an increased muscle soreness evidenced in both exercised and non-exercised limbs [9]. In contrast, and although augmented PMS scores were observed in the present investigation, we failed to demonstrate significant VA alteration in the NEL immediately after all the unilateral exercises. This difference could be partly due to the level of muscle pain reported (i.e., 4.6 ± 2.2) in Norbury

et al.'s study [41] in comparison with the low PMS scores rated in the present investigation (i.e., 0.5 ± 0.8), and/or to the different experimental designs (i.e., hypertonic saline injection versus exercise-induced muscle soreness). Consequently, and although the exact mechanism cannot clearly be evidenced in the present investigation, the impaired MVIC in the EL could be ascribed to pain-related neural adaptation. In contrast, in the NEL, it seems that different factors (i.e., pain-related central fatigue and possibly peripheral fatigue) may account for the -8.5% crossover fatigue evidenced.

Another interesting result of the present investigation is the significant increase in PMF scores (large ES of 1.77) observed immediately after all the fatiguing exercises. To the best of our knowledge, no previous study has compared the influence of muscle contraction type on perceived motor fatigue. Although PMF scores do not permit to distinguish perceived motor fatigue between the EL and the NEL, the unilateral fatiguing exercises have induced a global feeling of fatigue. Considering the possible interaction between perceived motor fatigue and motor performance fatigue [1,19,42], this global feeling of fatigue might contribute to the crossover fatigue phenomenon reported here, although no correlation was observed between PMF scores and MVIC decreases in both EL and NEL. Consequently, like pain perception, exercise-induced perceived motor fatigue may provide valuable information contributing to the MVIC impairments observed in both EL and NEL.

In few crossover fatigue studies, it has been shown that motor performance fatigue of the contralateral homologous muscles could be observed 24 hours after a concentric exercise [28] and up to 48 hours after eccentric exercises [8,9]. In the present investigation, measurements were performed 24 hours after the fatiguing exercises to assess the possible occurrence of prolonged crossover fatigue. In contrast to these studies reporting prolonged crossover fatigue, motor performance fatigue in the present investigation was no longer observed in the EL and NEL at POST24. In addition, PMF scores had returned to PRE values at POST24. At POST24, only a significant increase in PMS scores for both EL and NEL was noted. Although this observation agrees with recent observations involving eccentric exercise [8,9], motor performance fatigue was still present in both the exercised and non-exercised limbs of these studies, which was not the case in the present investigation. Considering that the immediate amount of crossover fatigue reported in these two studies [8,9] was comparable to the present investigation, we assumed that the muscle group examined account for the difference observed in the occurrence of prolonged crossover fatigue.

Some limitations of the present investigation should be pointed out. First, it is important to consider that the present outcomes may be influenced by the muscle group assessed. In fact, a recent study evidenced that knee flexors exhibited different motor performance fatigue magnitude and etiology compared to knee extensors [30]. Second, only sEMG activity of the BF muscle was measured and neural adaptations within other KF muscles (i.e., semitendinosus or semimembranosus) could have occurred. In this context, a study evidenced that high activation imbalance between hamstring muscle heads influenced the time to task failure of a submaximal isometric exercise [43]. In addition, a recent study using shear wave elastography measures demonstrated that the biceps femoris long head was more fatigued than both the semitendinosus and the semimembranosus muscles during eccentric contractions whereas opposite results were reported during concentric contractions [44]. Third, our experimental design involved familiarization sessions composed of numerous isometric and eccentric contractions possibly participating to the low levels of muscle soreness reported here [45]. Finally, the variability of the individual responses to the different fatiguing exercises may participate to the uncertainty of the underlying mechanisms explaining the crossover fatigue in the NEL.

Conclusion

For a similar relative decrease in force production in the EL following unilateral submaximal KF exercises, an immediate crossover fatigue was observed irrespective of muscle contraction type (i.e., ISO, CONC and ECC). In this context, this study provide new evidence that muscle contraction type may not be a confounding factor participating to the controversy reported in crossover fatigue studies due to the variability in study designs [3,4]. The etiology of motor performance fatigue observed in the EL and in the NEL differed between limbs. Immediate motor performance fatigue in the EL arose from peripheral and central fatigue. In contrary, immediate motor performance fatigue in the NEL was not mediated by central fatigue. Interestingly, our findings may suggest the contribution of perceived motor fatigue (i.e., encompassing perceived muscle soreness) in the immediate motor performance fatigue of the EL and possibly in the immediate crossover fatigue phenomenon evidenced in the NEL. Collectively, and although future studies are needed to elucidate some of the underlying mechanisms proposed, our observations may participate to the possible interaction proposed between motor performance fatigue and perceived motor fatigue [1].

References

- [1] M. Behrens, M. Gube, H. Chaabene, O. Prieske, A. Zenon, K.C. Broscheid, L. Schega, F. Husmann, M. Weippert, Fatigue and Human Performance: An Updated Framework. *Sports Med.* 53 (2023) 7–31, <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01748-2>
- [2] I. Zijdwind, M. J. Zwarts, D. Kernell, Influence of a voluntary fatigue test on the contralateral homologous muscle in humans? *Neurosci Lett.* 253 (1998) 41–44, [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(98\)00609-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(98)00609-0)
- [3] D. Behm, G. Alizadeh, S. Hadjizedah Anvar, S. Hanlon, C. Ramsay, E. Mahmoud, M. M. I. Whitten, J. Fisher, J. P. Prieske, O. Chaabene, H. Granacher, U., J. Steele, Non-local Muscle Fatigue Effects on Muscle Strength, Power, and Endurance in Healthy Individuals: A Systematic Review with Meta-analysis. *Sports Med.* 51 (2021) 1893–1907, <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01456-3>
- [4] I. Halperin, D. W. Chapman, D. G. Behm, Non-local muscle fatigue: effects and possible mechanisms. *Eur J Appl Physiol.* 115 (2015) 2031–2048, <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3249-y>
- [5] M. D. Grabiner, T. M. Owings, Effects of eccentrically and concentrically induced unilateral fatigue on the involved and uninvolved limbs. *J Electromyogr Kinesiol.* 9 (1999) 185–189, [https://doi.org/10.1016/s1050-6411\(98\)00031-5](https://doi.org/10.1016/s1050-6411(98)00031-5)
- [6] W. Miller, S. Jeon, X. Ye, An examination of acute cross-over effects following unilateral low intensity concentric and eccentric exercise. *Sports Med Health Sci.* (2020) 141–152, <https://doi.org/10.1016/j.smhs.2020.08.002>
- [7] A. C. M. Doix, F. Lefèvre, S. S. Colson, Time Course of the Cross-Over Effect of Fatigue on the Contralateral Muscle after Unilateral Exercise. *PLoS One.* 8 (2013) e64910, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064910>
- [8] N. Hedayatpour, Z., Izanloo, D. Falla, The effect of eccentric exercise and delayed onset muscle soreness on the homologous muscle of the contralateral limb. *J Electromyogr Kinesiol.* 41 (2018) 154–159, <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2018.06.003>
- [9] S. Marathamuthu, V. S. Selvanayagam, A. Yusof, Contralateral Effects of Eccentric Exercise and DOMS of the Plantar Flexors: Evidence of Central Involvement. *Res Q Exerc Sport.* 93(2022) 240–249, <https://doi.org/10.1080/02701367.2020.1819526>
- [10] J. Rattey, P. Martin, G. D. Kay, J. Cannon, F. E. Marino, Contralateral muscle fatigue in human quadriceps muscle: Evidence for a centrally mediated fatigue response and cross-over effect. *Pflugers Arch.* 452 (2006) 199–207, <https://doi.org/10.1007/s00424-005-0027-4>
- [11] M. Post, S. Bayrak, D. Kernell, I. Zijdwind, Contralateral muscle activity and fatigue in the human first dorsal interosseous muscle. *J Appl Physiol.* 105 (2008) 70–82, <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01298.2007>
- [12] I. Zijdwind, D. Kernell, Bilateral Interactions During Contractions of Intrinsic Hand Muscles. *J Neurophysiol.* 85 (2001) 1907–1913, <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.5.1907>.
- [13] R. Souron, K. Nosaka, M. Jubeau, Changes in central and peripheral neuromuscular fatigue indices after concentric versus eccentric contractions of the knee extensors. *Eur J Appl Physiol.* 118 (2018) 805–816, doi: 10.1007/s00421-018-3816-0.
- [14] N. Royer, K. Nosaka, V. Doguet, M. Jubeau, Neuromuscular responses to isometric, concentric and eccentric contractions of the knee extensors at the same torque-time integral. *Eur J Appl Physiol.* 122 (2022) 127–139,

- doi: 10.1007/s00421-021-04817-y.
- [15] C. M Askling, M. Tengvar, A. Thorstensson, Acute hamstring injuries in Swedish elite football: A prospective randomised controlled clinical trial comparing two rehabilitation protocols. *Br J Sports Med.* 47 (2013) 953–959, <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092165>
- [16] J. P. Giacomo, J. Lahti, A. Hegyi, P. Gerus, J. B. Morin, A new testing and training device for hamstring muscle function. *Sport Perform Sci Rep.* 40 (2018).
- [17] H. J. Hermens, B. Freriks, C. Disselhorst-Klug, G. Rau, Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol.* 10 (2000) 361-374.
- [18] D. Neyroud, A. Vallotton, G. Y. Millet, B. Kayser, N. Place, The effect of muscle fatigue on stimulus intensity requirements for central and peripheral fatigue quantification. *Eur J Appl Physiol.* 114 (2014) 205–215, <https://doi.org/10.1007/s00421-013-2760-2>
- [19] D. Micklewright, A. St Clair Gibson, V. Gladwell, A. Al Salman, Development and Validity of the Rating-of-Fatigue Scale. *Sports Med.* 47 (2017) 2375–2393, <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0711-5>.
- [20] C. G Brownstein, D. Rimaud, B. Singh, L. A. Fruleux-Santos, M. Sorg, D. Micklewright, G. Y. Millet, French Translation and Validation of the Rating-of-Fatigue Scale. *Sports Med Open,* 7 (2021), <https://doi.org/10.1186/s40798-021-00316-8>
- [21] U. Proske, J. E. Gregory, D. L. Morgan, P. Percival, N. S. Weerakkody, B. J Canny, Force matching errors following eccentric exercise. *Hum Mov Sci.* 23 (2004) 365–378, <https://doi.org/10.1016/j.humov.2004.08.012>
- [22] R. H. T. Edwards, D.K Hill, D. A. Jones, P.A. Merton, Fatigue of long duration human skeletal muscle after exercise. *J Physiol.* 272 (1977) 769-778
- [23] P. A. Merton, Voluntary strength and fatigue. *J Physiol.* 123 (1954) 553-564
- [24] D. J. Barr, R. Levy, C. Scheepers, H. J. Tily, Random effects structure for confirmatory hypothesis testing: Keep it maximal. *J Mem Lang.* 68(2013) 255–278, <https://doi.org/10.1016/j.jml.2012.11.001>
- [25] P. Schober, L. A. Schwarte, Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation. *Anesth Analg.* 126 (2018) 1763–1768, <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>
- [26] P. G. Martin, J. Rattey, Central fatigue explains sex differences in muscle fatigue and contralateral cross-over effects of maximal contractions. *Pflugers Arch.* 454 (2007) 957–969, <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0243-1>
- [27] J.E Kawamoto, S. J. Aboodarda, D. G. Behm, Effect of Differing Intensities of Fatiguing Dynamic Contractions on Contralateral Homologous Muscle Performance. *J Sports Sci Med.* 13 (2014) 836-845.
- [28] J. Farrow, J. Steele, D. G. Behm, M. Skivington, J. P. Fisher, Lighter-Load Exercise Produces Greater Acute- and Prolonged-Fatigue in Exercised and Non-Exercised Limbs. *Res Q Exerc Sport.* 92 (2021) 369–379, <https://doi.org/10.1080/02701367.2020.1734521>
- [29] G. Coratella, S. Grosprêtre, P. Gimenez, L. Mourot, Greater fatigability in knee-flexors vs. knee-extensors after a standardized fatiguing protocol. *Eur J Sport Sci.* 18 (2018) 1110–1118, <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1469674>
- [30] A. Massamba, E. Hucteau, J. Mallard, G. P. Ducrocq, F. Favret, T. J. Hureau, Exercise-Induced Fatigue in Hamstring versus Quadriceps Muscles and Consequences on the Torque-Duration Relationship in Men. *Med Sci Sports Exerc.* 54 (2022) 2099–2108, <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000003007>

- [31] J. Bangsbo, K. Madsen, B. Kiens, E. A. Richter, Effect of muscle acidity on muscle metabolism and fatigue during intense exercise in man. *J Physiol.* 495 (1996) 587–596, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021618>
- [32] M. A. Johnson, D. E. Mills, P. I. Brown, G. R. Sharpe, Prior upper body exercise reduces cycling work capacity but not critical power. *Med Sci Sports Exerc.* 46 (2014) 802–808, <https://doi.org/10.1249/MSS.000000000000159>
- [33] P. T. Morgan, S. J. Bailey, R. A. Banks, J. Fulford, A. Vanhatalo, X. Andrew, M. Jones, Contralateral fatigue during severe-intensity single-leg exercise: influence of acute acetaminophen ingestion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 317 (2019) R346–R354, <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00084.2019>.
- [34] M.E. Houston, R.W. Grange, Myosin phosphorylation, twitch potentiation, and fatigue in human skeletal muscle. *Can J Physiol Pharmacol.* 68 (1990) 908–913, <https://doi.org/10.1139/y90-139>
- [35] S. Baudry, J. Duchateau, Postactivation potentiation in human muscle is not related to the type of maximal conditioning contraction. *Muscle Nerve* 30 (2004) 328–36, <https://doi.org/10.1002/mus.20101>.
- [36] R. Dotan, S. Woods, P. Contessa, On the reliability and validity of central fatigue determination. *Eur J Appl Physiol.* 121 (2021) 2393–2411, <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04700-w>
- [37] S. C. Gandevia, Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Phys Rev.* 81 (2001) 1725–1789, <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1725>
- [38] T. J. Hureau, L. M. Romer, M. Amann, The ‘sensory tolerance limit’: A hypothetical construct determining exercise performance? *Eur J Sport Sci.* 18 (2018) 13–24, <https://doi.org/10.1080/17461391.2016.1252428>
- [39] T. Graven-Nielsen, H. Lund, L. Arendt-Nielsen, B. Danneskiold-Samsøe, H. Bliddal, Inhibition of maximal voluntary contraction force by experimental muscle pain: A centrally mediated mechanism. *Muscle Nerve* 26 (2002), 708–712, <https://doi.org/10.1002/mus.10225>
- [40] R. Norbury, S. A. Smith, M. Burnley, M. Judge, A. R. Mauger, The effect of elevated muscle pain on neuromuscular fatigue during exercise. *Eur J Appl Physiol.* 122 (2022) 113–126, <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04814-1>
- [41] R. Norbury, S. A. Smith, M. Burnley, M. Judge, A. R. Mauger, The effect of hypertonic saline evoked muscle pain on neurophysiological changes and exercise performance in the contralateral limb. *Exp Brain Res.* 24 (2022b) 1423–1434, <https://doi.org/10.1007/s00221-022-06342-6>
- [42] R. M. Enoka, J. Duchateau, Translating fatigue to human performance. *Med Sci Sports Exerc.* 48 (2016) 2228–2238, <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000929>
- [43] S. Avrillon, X. G. Guilhem, A. Barthelemy, F. Hug, Coordination of hamstrings is individual specific and is related to motor performance. *J Appl Physiol.* 125 (2018), 1069–1079, <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00133.2018>
- [44] P. E. Evangelidis, X. Shan, S. Otsuka, C. Yang, T. Yamagishi, Y. Kawakami, Fatigue-induced changes in hamstrings’ active muscle stiffness: effect of contraction type and implications for strain injuries. *Eur J Appl Physiol.* 123 (2023) 833–846, <https://doi.org/10.1007/s00421-022-05104-0>
- [45] R. D. Hyldahl, T. C. Chen, K. Nosaka, Mechanisms and Mediators of the Skeletal Muscle Repeated Bout Effect. *Exerc Sport Sci Rev.* 45 (2017) 24–33, <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000095>

Synthèse de l'étude II

Objectif : Cette étude a été réalisée afin d'évaluer l'influence du mode de contraction musculaire sur la fatigue controlatérale des muscles fléchisseurs du genou et ses mécanismes sous-jacents.

Méthode : Treize participants réalisaient un exercice unilatéral des ischio-jambiers visant à induire une chute du moment maximal volontaire isométrique du membre exercé de 20%, via des séries de contractions isométriques, concentriques, ou excentriques. Trois visites étaient dédiées à chacun des modes de contraction. La fonction neuromusculaire (i.e., contractions isométriques volontaires maximales, l'activation volontaire et les réponses musculaires évoquées par une stimulation périphérique), ainsi que la douleur musculaire perçue étaient mesurées sur le membre exercé et sur le membre non exercé. La fatigue globale perçue était également évaluée. Pour tous les modes de contractions ces mêmes mesures étaient effectuées avant (PRE), immédiatement après l'arrêt de l'exercice (POST) et 24 heures plus tard (POST24).

Résultats : Aucun effet du mode de contraction musculaire n'avait été observé sur les variables considérés. A POST, quel que soit le mode de contraction considéré, une réduction significative du moment maximal volontaire isométrique du membre exercé (-27,7% ; $p < 0,001$) et du membre non exercé (-8,5% ; $p < 0,05$) avait été observée. L'activation volontaire avait diminué (-2,6 ; $p < 0,001$) dans le membre exercé uniquement, tandis que les doublets potentiellement évoqués électriquement étaient altérés dans les deux membres (ie., Dt100Hz : -7,5% ; $p < 0,05$) et le Dt10Hz (-5,9 % ; $p < 0,05$). La fatigue globale perçue avait augmenté de manière significative ($p < 0,001$) et, quel que soit le membre considéré, les scores douleur perçus à POST ($p < 0,05$) et à POST 24 ($p = 0,001$) étaient significativement supérieurs à ceux renseignés en PRE.

Conclusion : Dans cette étude, la réalisation d'exercices unilatéraux sous-maximaux de flexion du genou induisait une fatigue controlatérale immédiate. Cependant, à chute de force égale, aucune influence du mode de contraction n'était observée sur ce phénomène et son étiologie. Nos observations suggèrent une possible interaction entre la fatigue de la performance motrice (médiée par des altérations périphériques et/ou une interaction complexe entre différents facteurs) et la fatigue motrice perçue (englobant la douleur musculaire perçue) afin d'expliquer le phénomène de fatigue controlatérale.

2.2.3. Etude III : Does sex influence immediate crossover fatigue and recovery after unilateral eccentric exercise?

Jennifer Gioda, Flavio Da Silva, Quentin A. Serrano, Fanny Herpson, Serge S. Colson

L'objectif de cette troisième étude expérimentale était de répondre à la question suivante :

- *Le sexe influence-t-il l'apparition du phénomène de fatigue controlatérale et ses mécanismes sous-jacents lors d'un exercice unilatéral excentrique des muscles extenseurs du genou ?*

Abstract

Purpose: After exercising one muscle group, motor performance fatigue can also manifest in the rested contralateral homologous muscle group (i.e. crossover fatigue). However, the effect of sex on crossover fatigue has received limited research attention. This study aims to explore the impact of sex on the occurrence, early recovery, and etiology of crossover fatigue following a submaximal unilateral eccentric exercise of the knee extensors.

Methods: Twenty participants (10 females and 10 males) undertook a unilateral eccentric exercise performed at 80% of their maximal voluntary eccentric contraction until a 20% reduction in maximal voluntary isometric contraction (MVIC) was attained in the exercised limb (EL). Motor performance fatigue (i.e., MVIC, voluntary activation [VA], electrically evoked muscle responses [Dt 100Hz and Dt 10Hz]) was assessed in the EL and in the non-exercised limb (NEL) at baseline (PRE), immediately post-exercise (POST), 2 minutes (POST2), 5 minutes (POST5), and 10 minutes (POST10) thereafter. Perceived motor fatigue (PMF) and perceived muscle soreness (PMS) of both limbs were evaluated at PRE and either at POST or POST10, respectively.

Results: Regardless of sex, a significant decrease in MVIC was noted between PRE and POST (-24.1%, $p < 0.001$) in the EL and in the NEL (-6.7%, $p = 0.001$), indicating muscle fatigue in the EL and crossover fatigue. Furthermore, MVIC values were still altered in the EL and the NEL compared to pre values at POST2 (-15.1%, $p < 0.001$; -8.3%, $p < 0.001$), POST5 (-13.4%, $p < 0.001$; -8.0%, $p < 0.001$) and POST 10 (-14.2%, $p < 0.001$; -6.8%, $p = 0.001$). No sex effect was observed in the EL regarding peripheral indicators, but a general reduction was evident at POST for the Dt10Hz and Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio ($p < 0.001$) and persisted until POST10 for the Dt10Hz, DT100Hz and Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio assessments ($p < 0.001$). In the EL, VA was significantly reduced in both females and males immediately post-exercise (-7.4%, and -6.9%, $p = 0.001$) but this reduction persisted until POST10 in males. In contrast, no significant modifications in central and peripheral indicators were noted in the NEL at any measurement time. Regardless of limb or sex, PMF scores and PMS scores were significantly increased following the fatigue exercise at POST and POST10, respectively.

Conclusion: Sex was found to have no effect on crossover fatigue of the knee extensors in response to the current submaximal unilateral eccentric exercise.

Keywords: contralateral; motor performance fatigue; perceived motor fatigue; sex

Introduction

Motor performance fatigue, characterized by a decline in force-generating capacity, commonly follows strenuous exercise (Gandevia et al., 2001). While various mechanisms and determinants contribute to motor performance fatigue, recent research has highlighted the potential influence of sex on neuromuscular responses to exercise-induced fatigue. Some studies have suggested that females may experience less neuromuscular fatigue compared to males (Hunter et al., 2001; Hunter et al., 2016).

Disparities in muscle fatigue between sexes are often attributed to differences in muscle strength, task intensity, muscle blood flow, contraction speed, and specific muscle groups involved (Hunter, 2014; Hunter et al., 2016). The underlying mechanisms for these differences likely stem from both peripheral and central aspects of the motor pathway. Females' lower fatigue may be linked to a higher proportion of type I muscle fibers, possessing greater oxidative capacity (Hunter et al., 2016). In contrast, males, with larger muscle size, generate higher contraction forces, leading to increased blood vessel compression within active muscles, thereby reducing blood perfusion and promoting metabolic by-product accumulation (Hunter et al., 2016). Muscle afferents of small diameter groups III and IV provide crucial feedback on muscle strain and metabolic changes (Ellaway et al., 1982 ; Kaufman & Rybicki., 1987) by acting as a negative feedback loop at central levels (Bigland-Ritchie et al., 1986). Consequently, due to lower muscle mass in females, muscle perfusion is higher and intramuscular blood flow pressure lower compared to males, possibly diminishing the influence of muscle afferents on female muscle performance (Barry & Enoka., 2007). Therefore, females showed better preservation of voluntary activation compared to males (Martin & Rattey, 2007, Hunter et al., 2001). However, it is essential to acknowledge that these earlier studies predominantly focused on submaximal isometric or concentric fatigue exercises (Hunter et al., 2014; Hunter et al., 2016) and the mechanisms influencing sex-related fatigue responses during eccentric exercise might diverge from those observed during concentric and isometric exercises (Hunter et al., 2014).

Few studies have examined how sex influences knee extensor muscle fatigue after isometric (Maughan et al., 1986, Clark et al., 2005, Martin & Rattey, 2007, Solianik et al., 2017; Ansdell et al., 2017, Ye et al., 2018, Doix et al., 2018), concentric (Davis et al., 2018) and eccentric exercises (Lee et al., 2017; Hicks et al., 2018). Unlike concentric and isometric exercise, regardless of the muscle group considered, some studies have suggested a sex-related advantage for males exhibiting less fatigue following eccentric exercise in comparison to females

(Sewright et al., 2008). In contrast, others have demonstrated no sex-related effect (Rinard et al., 2000; Hubal et al., 2008; Lee et al., 2007; Hicks et al., 2016; Hill et al., 2018; Bruce et al., 2021). However, the investigation of sex-related differences in response to a unilateral exercise on the motor performance of the non-exercised contralateral homologous muscle is scarce.

Following unilateral muscle exercise, the motor performance of the non-exercised contralateral homologous muscle may also be affected. This phenomenon is known as crossover fatigue (Zijdewind et al., 2001). To date, the effect of sex on contralateral muscle groups has received limited research attention. Only three studies have directly investigated the sex-related crossover fatigue effect (Martin & Rattey, 2007; Doix et al., 2018; Ye et al., 2018). The study by Doix et al. (2018) failed to demonstrate any sex effect on the phenomenon of cross-transfer during a high-intensity isometric leg extension exercise. Furthermore, in this study, crossover fatigue has not been induced by the unilateral exercise lasting 30s. Conversely, although greater crossover fatigue in the knee extensors was observed for males compared to females, this result was obtained after combining two fatiguing exercises (i.e., one performed with the knee extensors and one with the elbow flexors) (Ye et al., 2018). Then, to date, only the research conducted by Martin & Rattey (2007), involving a-100s unilateral isometric fatiguing exercise of knee extensors revealed significant crossover fatigue in males but not in females. In this study, the authors attributed sex-based differences observed in crossover fatigue, at least partially, to greater central alterations for males than females. Therefore, sex-related differences in crossover fatigue remain poorly understood and require further investigations.

This study aimed to investigate the influence of sex on the occurrence, early recovery and underlying mechanisms of crossover fatigue following a submaximal unilateral eccentric exercise of the knee extensors. We hypothesized that: i) crossover fatigue would occur after the eccentric exercise (Marathamuthu et al., 2022; Gioda et al., 2024), ii) males would demonstrate greater crossover fatigue due to higher voluntary activation impairment compared to females.

Methods

Participants

The sample size was pre-determined using G*Power (version 3.1.9.6; Kiel University, Kiel, Germany) based on a study evidencing sex influence on crossover fatigue after an isometric exercise (Martin & Rattey, 2007). With a power set at 0.8, the minimum sample size required for repeated-measures, within-between interaction analyses, was sixteen participants. Therefore, this study included twenty participants (10 males, age $21,8 \pm 3,4$ years, body mass $70,4 \pm 7,6$ kg, height $176,5 \pm 4,2$ and 10 females, age $20,1 \pm 1,6$ years, body mass $65,9 \pm 8,5$ kg, height $165,4 \pm 4,9$ cm).

Participants had to be free of musculoskeletal, neurological, or orthopedic issues in their lower limbs for at least six months. Participants received a detailed explanation of the experimental protocol, its objectives and potential risks. They provided informed written consent before the first experimental session. A local ethics committee approved the study and the procedures complied with the latest version of the Declaration of Helsinki (2013).

Study design

Participants engaged in one familiarization session to acquaint themselves with the experimental procedures used to assess knee extensors (KE) motor performance in both the right exercised limb (EL) and the left non-exercised limb (NEL). One week after they realized a unique experimental session. After being prepared with surface electromyography (sEMG) electrodes they underwent a general warm-up involving 30 squats followed by a specific warm-up performed on both limbs on the dynamometer comprising 4 contractions at ~30% of their perceived maximal voluntary isometric contraction (MVIC), 3 contractions at ~50%, 2 contractions at ~70%, and 1 contraction at ~90% (30s of rest between contractions). Thereafter, neuromuscular function in both the EL and NEL was assessed before (PRE), immediately after (POST), and at 2 (POST2), 5 (POST5), and 10 (POST10) minutes after the unilateral fatiguing exercise. Maximal voluntary eccentric contraction (MVEC) was also determined in the EL at PRE, only. Perceived muscle soreness (PMS) was evaluated in both limbs before the general warm up and at POST10. Perceived motor fatigue (PMF) was assessed before the general warm up and at POST (Figure 1).

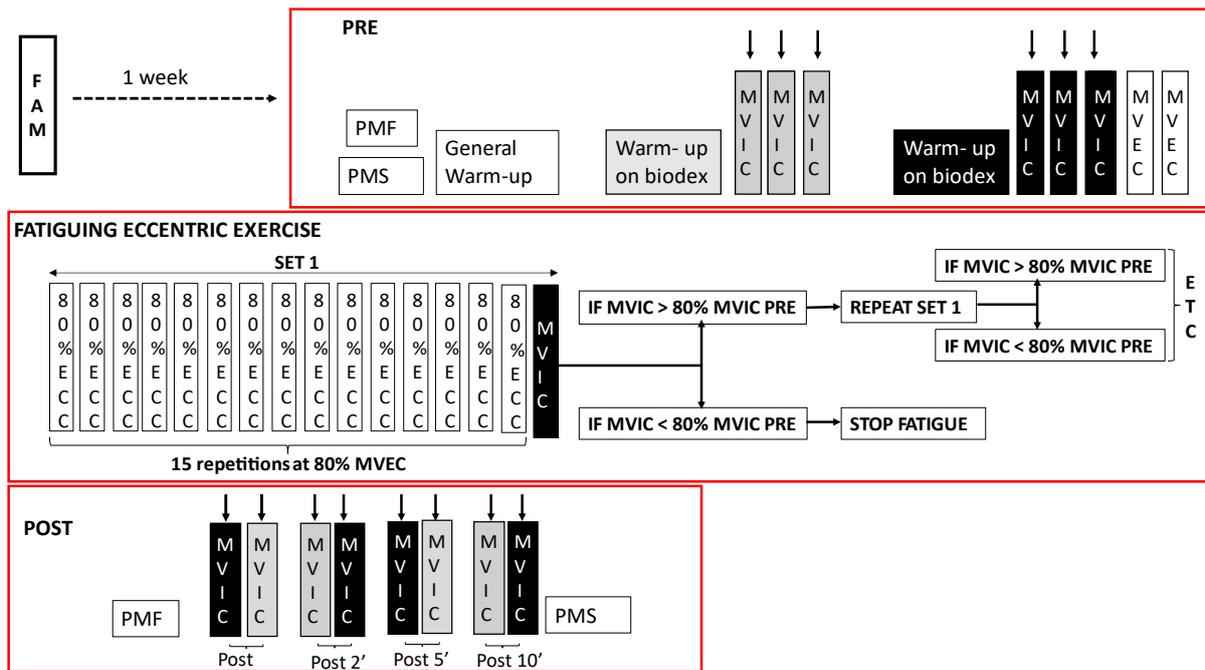


Figure 1: Experimental procedure : $MVIC$ = Maximum Voluntary Isometric Contraction performed on the non-exercised knee extensor muscles, $MVIC$ = Maximum Voluntary Isometric Contraction performed on the exercised knee extensor muscles, $MVEC$: Maximum Voluntary Eccentric Contraction performed on the exercised knee extensor muscles

Neuromuscular function measurements

- **Torque**

The assessment of voluntary and electrically evoked torques was conducted using an isokinetic dynamometer (Biodex™, System 4, BIODEX Corporation, Shirley NY, USA). Participants were seated with a trunk-thigh angle of 95° with the knee and the dynamometer rotational axes aligned. Chest and hips belts maintained the participants throughout the experiment. The dynamometer lever arm was securely fastened to the participants' leg, 2 cm above the external malleolus. Torque recordings sampled at a frequency of 500 Hz were acquired using Acknowledge software (v5.1, Biopac® Systems, Inc., Holliston, MA, USA). MVIC were performed at a knee angle set at 90° and MVEC were performed at an angular velocity of 30°.s⁻¹ over a 90° angular range of motion, ranging from 5° to 95°, with 0° representing full knee extension. The same experimenter constantly provided verbal encouragements to ensure uniformity in performance. For both the EL and NEL, PRE tests involved three MVIC, each lasting 5 seconds with 90 seconds of rest between trials whereas only trial was performed at POST, POST2, POST5 and POST10. MVIC torques were computed as the mean value over a 500ms window surrounding the highest torque value. In PRE tests, the best MVIC trial was analyzed. Two MVEC were performed on the EL and the highest peak torque value was kept to set the intensity of the fatiguing exercise.

- ***sEMG recordings***

According to CEDE project recommendations, muscle electrical activity was captured with conductive pairs of electrodes (Ag/AgCl, 1 cm diameter, inter-electrode distance of 2 cm; Ambu® BlueSensor P Ambu A/S, Ballerup, Denmark), placed over the vastus lateralis (VL), the rectus femoris (RF), and the vastus medialis (VM) of both EL and NEL. A reference electrode was positioned on the lateral tibial condyle of the participants' left lower limb. Prior to electrode placement, participants' skin was shaved and cleaned to maintain low-resistance impedance between electrodes ($< 3k\Omega$). sEMG signals recordings sampled at a frequency of 2 kHz using the Acknowledge software were amplified (MP 160 Biopac® Systems Inc., Holliston MA, USA; CMRR = 110 dB, Z Input = 1000 M Ω , gain = 1000) and filtered (bandwidth frequency, 10 Hz – 500 Hz). Root mean square (RMS) values of sEMG signals (VL, VM) were computed over the 500ms MVIC and were normalized to the respective electrophysiological response recorded at each time of measure (i.e., RMS/Mmax).

- ***Femoral nerve stimulation***

The femoral nerve was stimulated using a self-adhesive circular cathode (Ag/AgCl, 1 cm diameter; Ambu® BlueSensor P Ambu A/S, Ballerup, Denmark) placed on the femoral triangle and an anode (self-adhesive rectangular electrode, 5cm \times 9cm - Stimex®, Wetzlar, Germany), positioned over the gluteal fold. Electrical stimulations of the KE (DS7 Digitimer, Hertfordshire, UK) consisting of rectangular pulses (1 ms duration, maximum voltage of 400 V) were delivered at rest to induce maximal mechanical and electrophysiological responses. To ensure maximal spatial recruitment during POST tests, stimulation intensity eliciting maximal responses was increased by 20% (Neyroud et al., 2014). During MVIC trials, superimposed 100-Hz paired stimuli (Dtsup) were administered over the MVIC plateau. Post-contraction paired electrical stimulations were applied at 2s (frequency 100 Hz; Dt100Hz) and 4s (frequency 10 Hz; Dt10Hz). A single stimulus was also applied 6s post contraction to record the electrophysiological response (i.e., Mmax). The Dt100Hz, Dt10Hz and the Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio associated with the MVIC were analyzed for both limbs. Voluntary activation was calculated as follows (Merton et al., 1954):

$$VA (\%) = (1 - (Dtsup/Dt100Hz)) \times 100$$

- ***Perceived muscle soreness (PMS)***

PMS scores in the EL and NEL were recorded using a numerical rating scale from 0 to 10 (0, no pain; 10, worst pain) with participants seated on the dynamometer in a state of complete

relaxation. They were instructed to score their level of PMS resulting from a consistent pressure of 25 N applied with a cylindrical object of 0.5 cm diameter (Proske et al. 2004), adjacent to the proximal sEMG electrode placement sites of the respective KE muscles (VL, RF, VM). Scores obtained for each KE muscle (VL, RF, VM) were averaged for subsequent analysis for each limb.

- ***Perceived motor fatigue (PMF)***

PMF ratings were collected using the French version of the Rating-of-Fatigue Scale (0 indicating no fatigue at all and 10 indicating complete fatigue and exhaustion – nothing left) (Brownstein et al., 2021). This measure of perceived fatigue was defined to participants as “a feeling of diminishing capacity to cope with physical stressors” (Micklewright et al., 2017) and aimed at capturing participants’ overall fatigue levels.

Unilateral submaximal eccentric exercise

The unilateral exercise consisted of repetitive sets of 15 KE submaximal eccentric contractions of the right EL performed at 80% of MVEC. An automatically horizontal scaled on the screen allowed visual feedback and ensured adherence to execution criteria. Angular velocity of eccentric contractions was set at $30^{\circ} \cdot s^{-1}$ (range of motion 90°) and the dynamometer passively lifted the limb to a full-extended position at an angular velocity of $60^{\circ} \cdot s^{-1}$. After each set, participants performed a 3-s MVIC without electrical stimulation to quantify MVIC loss. Participants completed sets until achieving a desired MVIC loss of -20% from MVIC determined at PRE. During the fatiguing exercise of the EL, participants were asked to relax the NEL (Figure 1).

The number of contractions performed and total torque-time integral (TTI) computed from the area under the torque-time curve were collected for each participant. TTI of each set of fatiguing exercise, excluding the MVICs performed at the end of the set was computed. With participants completing multiple sets, the total exercise duration was divided into two equal periods, each comprising half of the total duration of the submaximal fatiguing exercise. Root Mean Square (RMS) values of the vastus lateralis (VL), rectus femoris (RF) and vastus medialis (VM) muscles of both EL and NEL were quantified over the entire duration of each contraction during the submaximal exercise. RMS values expressed as a relative percentage of the initial value measured at PRE. RMS values were also linearly interpolated to approximate values at 50% of the individual total duration of the exercise. The RMS values of VL, RF and VM retained for

analysis at the end of the exercise (i.e., 100% completion) corresponded to the values assessed after the final set for each participant.

Statistical analysis

To allow for the comparison between sexes and limbs, the data collected at POST, POST2, POST5 and POST10 were computed as relative percentages of PRE values (Hill et al., 2018). Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics software version 26 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Generalized linear mixed-effect model (GLMM) analyses were employed to analyze all measured variables. Models with and without the inclusion of a random variable (participant) were compared using the Akaike information criterion (AIC), with the model displaying the lowest score selected for analysis (Barr et al., 2013). GLMM analyses for MVIC, VA, RMS/Mmax and Mmax values of VL and VM muscles, Dt100Hz, Dt10Hz and the Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio, incorporated limb (EL and NEL), sex (female, male), and time (PRE, POST, POST2, POST5, POST10) as fixed effects. Analysis of PMF and PMS scores included fixed effects of sex and time (PRE, POST and PRE, POST10, respectively).

During the unilateral fatiguing exercises, we analyzed TTI by considering fixed effects of sex and exercise duration percentages (50%, and 100%). Meanwhile, VL, RF, and VM RMS values were examined with fixed effects of limb, sex, and exercise duration percentage. The number of repetitions performed during the exercises was assessed with a fixed effect of sex alone. Whenever the model exhibited significant interaction or main effects ($p < 0.05$), Sidak-adjusted pairwise comparisons were employed. To gauge the significance of findings, Cohen's d effect sizes (ES) were calculated (i.e., $0.2 < \text{small} < 0.5$; $0.5 \leq \text{medium} < 0.8$; $\text{large} \geq 0.8$). Upon observing significant outcomes, Pearson correlation analyses were conducted to evaluate the relationship between the immediate relative MVIC reduction (POST-PRE) and the relative changes in central and peripheral fatigue measures (e.g., VA, RMS/M, Mmax, Dt100Hz, Dt10Hz, Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio) as well as with PMF and PMS scores relative changes. Values of the correlation coefficient (r) obtained were interpreted according to a recent proposal (Schober and Schwarte, 2018). Unless specified otherwise, in the manuscript, tables, and figures, data are expressed as mean \pm standard deviation.

Results

Unilateral eccentric fatiguing exercise

A significant sex effect was observed for the torque-time integral produced throughout the exercise ($F_{(1,34)} = 8.373$; $p = 0.007$) and at the end of the exercise regarding the total TTI achieved ($F_{(1,17)} = 6.08$; $p = 0.03$) with males producing a higher TTI values than females (23.46 ± 11.55 kN.m.s vs. 13.52 ± 3.68 kN.m.s, respectively; Figure 2a). No significant sex effect was found for the number of repetitions performed during the fatiguing exercise ($F_{(1,18)} = 1.57$; $p = 0.23$). Furthermore, a significant main effect of limb was noted for the RMS values during the fatiguing exercise ($F_{(1,68)} = 238.61$; $p < 0.001$; Figure 2b) with pooled mean values of the EL ($38.97 \pm 17.34\%$) greater than those of the NEL ($2.08 \pm 1.06\%$) regardless of the fatiguing exercise duration ($p < 0.001$).

Comparison between PRE and POST, PRE and POST 2, PRE and POST 5, PRE and POST

10

MVICs

A significant limb \times time interaction was observed for MVIC ($F_{(4,178)} = 13.45$; $p < 0.001$). Regardless of the sex, a significant reduction in MVIC was reported between PRE and POST, PRE and POST2, PRE and POST5 as well as between PRE and POST10 in the EL ($-24.10 \pm 6.25\%$, $p < 0.001$, ES = -1.12; $-15.08 \pm 7.34\%$, $p < 0.001$, ES = -0.69; $-13.38 \pm 8.52\%$, $p < 0.001$, ES = -0.63 and $-14.20 \pm 7.11\%$, $p < 0.001$, ES = -0.56, respectively ; Figure 2a) and in the NEL ($-6.69 \pm 6.58\%$, $p = 0.001$; ES = -0.26; $-8.30 \pm 5.15\%$, $p < 0.001$, ES = -0.29 ; $-8.02 \pm 6.32\%$, $p < 0.001$, ES = -0.32 and $-6.78 \pm 6.20\%$, $p = 0.001$, ES = -0.21, respectively; Figure 2b). No significant correlation was found between MVIC reduction observed in the EL and MVIC reduction evidenced in the NEL ($p > 0.05$).

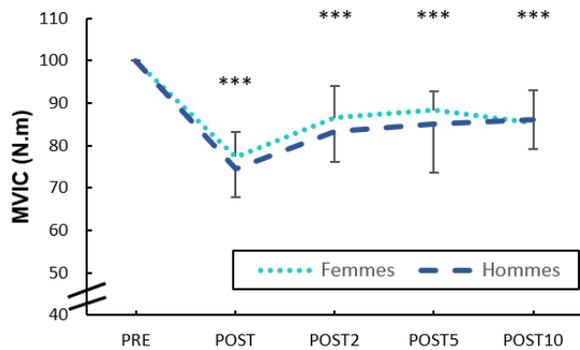


Figure 2a: Relative maximal voluntary isometric contraction (MVIC; mean \pm standard deviation) decrease in the exercised limb (EL) for female (light blue dashed line) and for male (dark blue line). *** Irrespective of sex, significant MVIC decrease in the EL ($p < 0.001$).

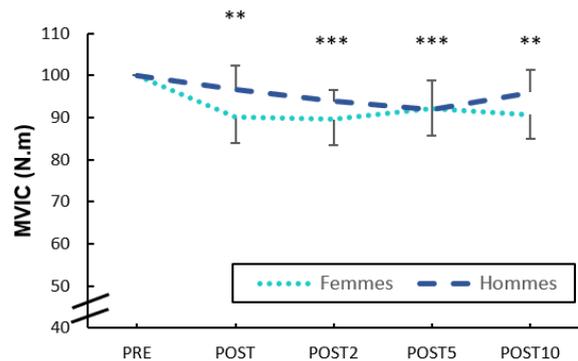


Figure 2b: Relative maximal voluntary isometric contraction (MVIC; mean \pm standard deviation) decrease in the non-exercised limb (NEL) for female (light blue dashed line) and for male (dark blue line). *** and ** Irrespective of sex, significant MVIC decrease in the NEL ($p < 0.001$) and ($p < 0.01$) respectively.

Peripheral and central fatigue indicators

A significant limb \times time effect was observed for Dt100Hz ($F_{(4,178)} = 5.43$, $p < 0.001$), for Dt10Hz ($F_{(4,178)} = 12.66$, $p < 0.001$) and for Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio ($F_{(4,178)} = 8.62$, $p < 0.001$). In the EL, regardless of the sex: i) Dt100Hz decreased significantly only between PRE and POST10 ($-12.70 \pm 7.90\%$, $p = 0.001$, $ES = -0.46$) (Figure 3a), ii) Dt10Hz decreased between PRE and POST ($-18.67 \pm 12.45\%$, $p < 0.001$, $ES = -0.57$), PRE and POST2 ($-22.21 \pm 13.78\%$, $p < 0.001$, $ES = -0.67$), PRE and POST5 ($-23.92 \pm 12.49\%$, $p < 0.001$, $ES = -0.73$), PRE and POST10 ($-32.93 \pm 13.63\%$, $p < 0.001$, $ES = -0.98$) (Figure 3c), and iii) Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio decreased between PRE and POST ($-14.22 \pm 11.05\%$, $p < 0.001$, $ES = -0.85$), PRE and POST2 ($-17.92 \pm 12.50\%$, $p < 0.001$, $ES = -1.00$), PRE and POST5 ($-17.34 \pm 11.58\%$, $p < 0.001$, $ES = -0.97$), PRE and POST10 ($-23.51 \pm 12.84\%$, $p < 0.001$, $ES = -1.26$). No significant correlation was found between MVIC reduction observed in the EL and Dt100Hz, Dt10Hz and Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio diminution measured at POST ($p > 0.05$). In the NEL, no significant changes were observed for Dt100 Hz, Dt10 Hz or Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio (Figure 3b et 3d). No significant sex \times limb \times time interaction was found in the Mmax for the VL and VM muscles ($F_{(4,173)} = 0.46$, $p = 0.77$; $F_{(4,172)} = 0.37$; $p = 0.83$, respectively).

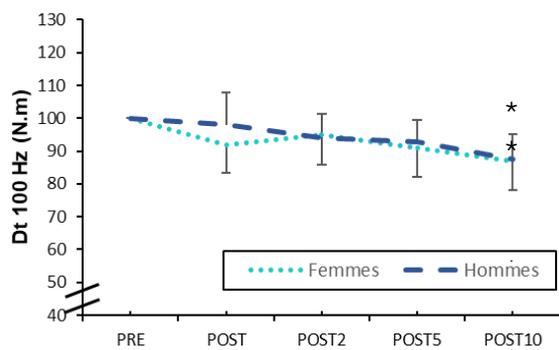


Figure 3a : Potentiated paired twitch torques electrically evoked at 100Hz (Dt_{100Hz}) of the exercised limb (EL), for female (light blue dashed line) and for male (dark blue line).

** Irrespective of sex, significant Dt_{100Hz} decrease in the EL ($p < 0.01$).

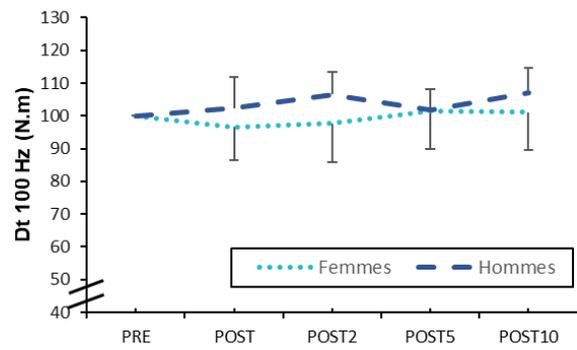


Figure 3b : Potentiated paired twitch torques electrically evoked at 100Hz (Dt_{100Hz}) of the non exercised limb, for female (light blue dashed line) and for male (dark blue line)

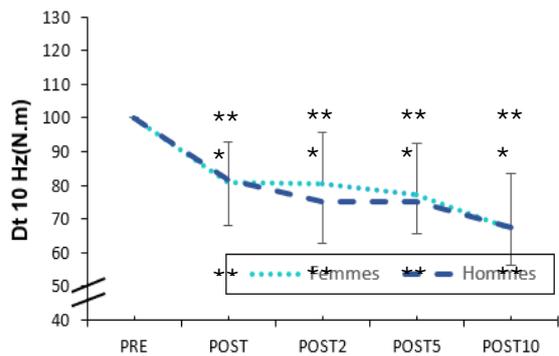


Figure 3c : Potentiated paired twitch torques electrically evoked at 10Hz (Dt_{10Hz}) of the exercised limb, for female (light blue dashed line) and for male (dark blue line). *** Irrespective of sex, significant Dt_{10Hz} decrease in the EL ($p < 0.001$).

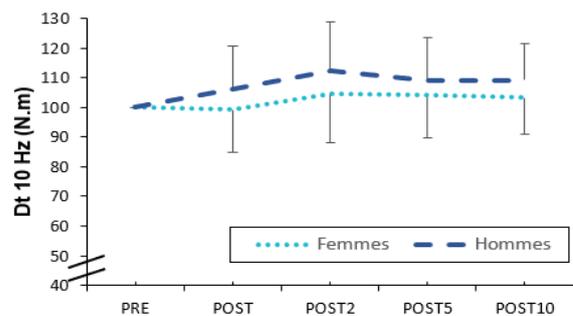


Figure 3d : Potentiated paired twitch torques electrically evoked at 10Hz (Dt_{10Hz}) of the non exercised limb, for female (light blue dashed line) and for male (dark blue line).

Significant sex \times time and limb \times time effects were observed for VA ($F_{(4,176)} = 2.39$, $p = 0.05$ and $F_{(4,176)} = 3.88$, $p = 0.005$, respectively). In female, regardless of the limb, a significant VA decrease was observed between PRE and POST only ($-7.40 \pm 9.79\%$, $p < 0.001$, $ES = -1.05$) (Figure 4a). In male, regardless of the limb, significant decreases in VA were observed between PRE and POST ($-6.85 \pm 7.19\%$, $p = 0.001$, $ES = -1.13$), PRE and POST2 ($-7.58 \pm 5.90\%$, $p < 0.001$, $ES = -1.33$) and PRE and POST5 ($-9.10 \pm 7.11\%$, $p < 0.001$, $ES = -1.55$). In addition, regardless of the sex, a significant decrease in VA was observed in the EL between PRE and POST ($-11.82 \pm 9.27\%$, $p < 0.001$, $ES = -1.79$), PRE and POST2 ($-8.30 \pm 6.75\%$, $p < 0.001$, $ES = -1.65$), PRE and POST5 ($-8.23 \pm 6.94\%$, $p < 0.001$, $ES = -1.51$) and between PRE and POST10 ($-10.23 \pm 23.73\%$, $p = 0.005$, $ES = -0.87$). No significant modification of VA values

was noticed in the NEL (Figure 4b). No significant correlation was reported between VA and MVIC reductions in the EL ($p > 0.05$). Regardless of the limb and sex, no significant change was found in the RMS/M for the VL and VM muscles ($F_{(1,173)} = 0.73$, $p = 0.57$; $F_{(1,172)} = 0.17$; $p = 0.96$, respectively).

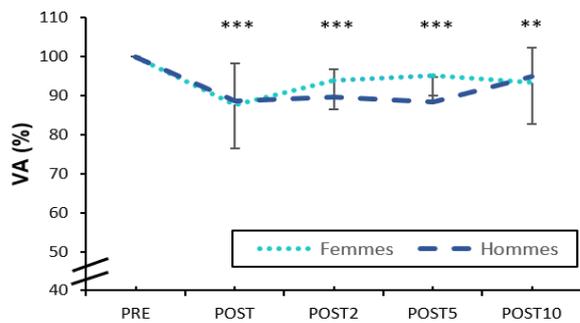


Figure 4 a : Voluntary activation (VA) of the exercised limb for female (light blue dashed line) and for male (dark blue line). *** and ** Irrespective of sex, significant VA decrease in the EL ($p < 0.001$) and ($p < 0.01$) respectively.

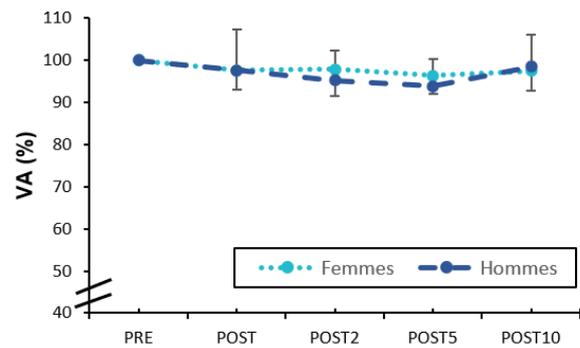


Figure 4 b : Voluntary activation (VA) of the non-exercised limb for female (light blue dashed line) and for male (dark blue line).

PMF and PMS scores

Regardless of the limb and sex, a significant time effect was observed for PMF scores ($F_{(1,36)} = 42.38$; $p < 0.001$) and PMS scores ($F_{(1,72)} = 13.59$; $p < 0.001$; Table 1). PMF scores and PMS scores significantly increased respectively at POST (ES = 2.02) and POST10 (ES = 0.75) compared to PRE ($p < 0.001$; Table 1).

		+++	
		PRE	POST
FEMMES	PMF (0-10)	1.25 ± 1.27	4.94 ± 2.51
HOMMES	PMF (0-10)	1.10 ± 0.84	3.90 ± 1.73
		PRE	POST10
FEMMES	PMS (0-10)	EL	0.27 ± 0.52
		NEL	0.13 ± 0.25
HOMMES	PMS (0-10)	EL	0.38 ± 6.19
		NEL	0.40 ± 0.49

Table 1 : Perceived muscle soreness (PMS) of the EL (exercised limb) and the NEL (non-exercised limb), and perceived motor fatigue (PMF), for women and men.+++ Irrespective of participants' sex and limb, significant increases in PMF and PMS were observed ($p < 0.001$), respectively, at POST 10 and POST.

Discussion

The present investigation examined sex influence on the occurrence, early recovery and underlying mechanisms of crossover fatigue following unilateral eccentric exercise of KE muscles. The main findings were that: 1) both female and male participants exhibited similar levels of MVIC decrease in the contralateral NEL following a similar targeted motor performance fatigue in the EL, 2) the analysis of underlying mechanisms revealed a sex-related impact on VA in the EL only, with a prolonged VA impairment in males (up to 10 minutes) compared to females (only immediately post-exercise), 3) sex did not influence peripheral fatigue in the EL, 4) in the NEL, neither peripheral nor central fatigue measures were impaired after the exercise, and 5) regardless of sex or limb, perceived fatigue and perceived soreness increased following the exercise.

Immediate MVIC responses in the EL and NEL

In this investigation, the unilateral eccentric fatiguing exercise of the EL was stopped when the MVIC was decreased by 20% of PRE values for each participant. To reach this level of MVIC decline, while males and females performed the same number of contractions, torque-time integral produced by males was greater than females. This difference could be partly explained by the greater MVEC values ($p < 0.05$) produced by males (416.51 ± 62.01 N.m) compared to females (251.03 ± 65.06 N.m). Interestingly, for the same level of motor performance fatigue

induced in the EL, both males and females demonstrated similar crossover fatigue in the NEL (i.e., -6.7%). The extent of MVIC impairment observed here aligns with previous research reporting crossover fatigue ranging from -8% to -14% after eccentric (Hedayatpour et al., 2018; Marathamuthu et al., 2022; Gioda et al., 2024; Gioda et al., in revision), concentric (Kawamoto et al., 2014; Farrow et al., 2021), and isometric exercises (Post et al., 2008; Doix et al., 2013; Martin and Rattey, 2007) conducted on various lower and upper limb muscles.

Contrary to our hypothesis, our investigation did not evidence sex influence on crossover fatigue. Only three studies investigated sex-related crossover fatigue and all studies involved maximal isometric exercises (Martin & Rattey, 2007; Doix et al., 2018; Ye et al., 2018). One of these studies failed to observe contralateral fatigue in the knee extensors (Doix et al., 2018). In contrary, while Ye et al. (2018) reported greater crossover fatigue in the knee extensors for males compared to females, this significant result was observed after collapsing two fatiguing exercises (i.e., one performed with the knee extensors and one with the elbow flexors). Then, only Martin & Rattey (2007) evidenced that males exhibited more crossover fatigue than females in the knee extensors. However, several factors may contribute to explain the discrepancy observed between their study and the results of the present investigation. First, the contraction type and the intensity differed (i.e., unique maximal isometric contraction versus repetitive submaximal eccentric contractions here). However, a recent study performed on the knee flexors did not evidence contraction type influence on crossover fatigue (Gioda et al., 2024). Second, it is noteworthy that in the present investigation, the level of MVIC decline induced in the EL was consistent for all participants whereas force reduction in the exercised limb of males and females was not provided in Martin & Rattey's study (2007). In fact, sex-related crossover fatigue observed in their study could have been related to different force reduction in the exercised limb. Consequently, the present investigation is the first to demonstrate that, for a matched force reduction in the exercised limb, sex did not influence crossover fatigue.

Potential explanatory mechanisms of immediate MVIC responses in the EL and NEL

- **Peripheral mechanisms**

In the current investigation, regardless of sex, peripheral fatigue contributed to the MVIC decreases reported in the EL but not in the NEL. In the EL, both the Dt10Hz and the Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio showed significant decreases between PRE and POST (-18.7% and -14.2% respectively). Prior studies focusing on knee extensors and resulting in MVIC declines ranging

approximately from -20% to -50% have previously documented peripheral fatigue following eccentric contractions (Souron et al., 2018; Royer et al., 2021; Da Silva et al., 2021; Da Silva et al., 2022). Furthermore, for a similar relative decline in MVIC between males and females (40.7% vs. 38.1%) after an eccentric exercise on knee extensors, sex did not influence contractile properties alterations (i.e., -26.4% of resting twitch torque) (Lee et al. 2007). Consequently, the peripheral fatigue observed in the EL here is consistent with the existing literature after the implementation of eccentric exercises and evidenced that peripheral fatigue was not influenced by sex for a similar MVIC decrease between males and females. Given that Mmax values of the VL and VM muscles remained unaffected following the eccentric exercise, sarcolemma excitability may not explain the decrease in electrically evoked torques. Instead, this decline could potentially be attributed to a failure in excitation-contraction coupling involving impaired calcium release and/or reduced myofibrillar sensitivity to calcium due to elevated concentrations of intramuscular metabolites (Jones, 1996; Allen et al., 2008; Place et al., 2010).

In the NEL, electrically evoked torques and ratio did not change at POST compared to PRE. This absence of peripheral fatigue aligns with a previous study reporting crossover fatigue in the plantar flexors without any change in resting twitch after a submaximal eccentric exercise (Marathamuthu et al., 2022). In contrast, a recent study found a peripheral fatigue in both exercised and contralateral knee flexors as evidenced by the significant reductions in both Dt100Hz and Dt10Hz immediately after submaximal eccentric exercise (Gioda et al., 2024). Discrepancies in the muscle groups studied (i.e., knee extensors vs. plantar flexors vs. knee flexors) and/or methodological differences (i.e., single resting twitch vs. double potentiated twitch) could potentially explain these discrepancies with our investigation. Therefore, the immediate crossover fatigue observed in the NEL in the present investigation was not ascribable to peripheral fatigue.

- **Central mechanisms**

In addition to peripheral fatigue, our findings indicate that central fatigue occurred in the EL as evidenced by the immediate VA impairment (i.e., at POST -7.4% for females, -6.9% for males), but VA was not modified in the NEL. In line with our findings in the EL, previous research reported VA impairment following eccentric contractions of the knee extensors (Da Silva et al., 2021; Da Silva et al., 2022; Souron et al., 2018; Royer et al., 2020). In addition, like the present

investigation, Lee et al., (2007) found no sex-related differences in VA reduction following submaximal eccentric exercises of the knee extensors leading to a similar decrease of MVIC. In this study, central alterations were also investigated using the VL RMS/M and VM RMS/M values, but no significant modifications were observed. Thus, central fatigue observed in the EL may have occurred at both spinal and supraspinal levels, as the measurement of VA does not distinguish between these two levels (Dotan et al., 2021). Sensory neurons from groups III-IV afferents, which transmit signals from the musculoskeletal system to the central nervous system, can modulate the descending central drive at both spinal and supraspinal levels to mitigate peripheral fatigue (Hureau et al., 2018). Their inhibitory actions, stemming from altered muscle homeostasis (e.g., exercise-induced increase of metabolites), as evidenced by the alterations in Dt10Hz and Dt100Hz, may have contributed to the development of central fatigue observed in the EL. Consequently, for a similar targeted motor performance fatigue in the EL, males and females had comparable central fatigue alterations.

In the NEL, no significant central fatigue was observed. This result contrasts with previous studies, reporting VA impairments up to 15% in the non-exercised contralateral KE muscle after isometric fatiguing exercises (Doix et al., 2013; Martin & Rattey, 2007). However, in these studies, MVIC decreases reported were slightly greater (i.e., ~11-14%) than those of the present investigation. Thus, differences in crossover fatigue level induced and/or contraction type may explain these conflicting results with our investigation regarding VA impairment. Currently, only one study evidencing greater crossover fatigue levels for males compare to females reported that males had a greater reduction of voluntary activation than females (~9% vs ~3%) after a 100-s sustained isometric knee extension MVC (Martin & Rattey, 2007). As mentioned above, in their study, crossover fatigue observed in males was slightly greater (i.e., ~14%) than the overall decrease (i.e., males and females) observed in the present investigation (i.e., ~6.7%). Thus, differences in crossover fatigue level induced may explain these conflicting results with our investigation regarding VA impairment. In fact, Martin & Rattey (2007) have also reported that participants experiencing greater crossover fatigue after the exercise exhibited greater central fatigue. Even though the contraction type performed during the fatiguing exercises (i.e., eccentric in the present investigation vs. isometric in Martin & Rattey's study) could be implicated in these differences, a recent study performed on the knee flexors did not evidence contraction type-related effects on crossover fatigue (Gioda et al., in revision). Consequently, based on the central measures realized in our investigation, the immediate crossover fatigue reported in the NEL was not influenced by central fatigue nor sex.

- **Perceived motor fatigue**

Another interesting finding from this investigation is the notable rise in PMF scores observed at POST. Although barely assessed in crossover fatigue studies, two recent studies have reported an increase in perceived motor fatigue immediately after submaximal unilateral exercises of the knee flexors (Gioda et al., 2024, Gioda et al., in revision). Given the potential interplay between perceived motor fatigue and motor performance fatigue (Behrens et al., 2023; Micklewright et al., 2017; Enoka et Duchateau., 2016), this global greater perception of fatigue could potentially play a role in the crossover fatigue reported in our NEL. Based on the ‘sensory tolerance limit’ concept (Gandevia, 2001; Hureau et al., 2018; Thomas et al., 2018) and recent observations on pre-induced fatigue effects on the contralateral limb (Aboodarda et al., 2020), it can be assumed that inhibitory feedback responses originating from group III/IV afferents in the EL may have led to perceive the exercise unpleasant by the participants, which in turns could have contributed to the crossover fatigue in the NEL.

Early recovery in the EL and the NEL and underlying mechanisms

The unilateral submaximal eccentric exercise proposed in the current investigation induced prolonged MVIC decline in both EL and NEL irrespective of sex. MVIC was significantly lower than PRE values at all time of measure (i.e., POST2, POST5 and POST10), In the EL, the present findings are consistent with the existing literature showing no sex-specific recovery response following submaximal eccentric contractions of the ankle dorsiflexors (Power et al., 2010), forearm flexors (Hill et al., 2018a) or elbow flexors (Hill et al., 2018b). In contrast, although similar recovery was observed between males and females at 2.5 and 5 minutes after maximal eccentric contractions of the ankle dorsiflexors, males showed greater recovery than females after 10 minutes (Power et al., 2013). In opposition, after a 100-s sustained maximal isometric knee extension, males showed lower recovery than females after 2 minutes (Martin & Rattey, 2007). In the EL, the sex-independent prolonged MVIC decline can be explained by peripheral fatigue as Dt10Hz, Dt100Hz and Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio were still impaired at POST10. In addition, although significant VA diminution was reported for both sexes up to 10 minutes, it likely occurred in males as significant VA reductions in females were reported between PRE and POST values, only. Another result that could participate to the prolonged effect of fatigue is the global increased of PMS score at POST10, although no sex nor limb effects were observed. Pain is known to reduce maximal force production (Graven-Nielsen et

al., 2002; Norbury et al., 2022; Marathamuthu et al., 2022) as well as voluntary activation (Norbury et al., 2022; Marathamuthu et al., 2022) of the painful muscle after a fatiguing exercise. Then, an increased perceived pain within a muscle contributes to the force production impairment of the tested muscle through adjustments within the central nervous system. Therefore, in the early recovery (i.e., up to 10 minutes) of the present investigation, we did not clearly evidence sex-related differences in peripheral fatigue, central fatigue and perceived soreness after a submaximal eccentric exercise of the KE.

In the NEL, the prolonged MVIC decline observed in the current study (i.e., PRE-POST10: -6.8%) is independent of sex. Few studies have assessed the prolonged effects of crossover fatigue during early recovery after isometric (Arora et al., 2015; Zahiri et al., 2024), concentric (Prieske et al., 2017) or eccentric exercise (Marathamuthu et al., 2022). Our 6.8% MVIC decreases at POST10 are consistent with ~7% decreases reported on the plantar flexors although sex influence was not assessed (Marathamuthu et al., 2022). In the current investigation, we did not observe peripheral or central alteration in the NEL. However, irrespective of sex and limb, we observed a general increase in PMS scores at POST10. As mentioned above, this increased pain can contribute to the force production impairment of the tested muscle (Norbury et al. 2022) but it has also been reported that evoking pain in the knee extensors could alter voluntary activation of the contralateral muscles after a fatiguing exercise (Norbury et al. (2022b). Unfortunately, we failed to observe a significant reduction of voluntary activation in the NEL after the unilateral exercise. This difference could be partly due to the level of muscle pain reported (i.e., 4.6 ± 2.2) in Norbury et al.' study in comparison with the small PMS scores of the present investigation (i.e., 0.82 ± 1.75) as well as differences in experimental design to induce pain (i.e., hypertonic saline injection versus exercise-induced muscle soreness). Consequently, and although the exact mechanism cannot be demonstrated in the present investigation, the prolonged impaired MVIC in our NEL might be associated with greater global perceived muscle soreness and possibly to persistent perceived motor fatigue, although PMF scores were not assessed at POST10.

Limits

Some limitations of this study warrant acknowledgment. No information was collected regarding the phase of the ovarian cycle or the use of contraceptives among female participants. Even though further studies are required to determine the effects of regular menstrual cycle

phases on exercise-induced fatigability (Pereira et al., 2020), addressing these variables in future research could improve our understanding of the sex effect on contralateral fatigue.

Conclusion

Our findings suggest that for a similar motor performance fatigue in the EL following a unilateral submaximal eccentric exercise of the knee extensors, sex did not influence peripheral and central alterations neither perceived motor fatigue. In addition, sex did not influence crossover fatigue and its underlying mechanisms. In the present investigation, a general increase in perceived motor fatigue could influence the immediate motor performance fatigue of the non-exercised limb and the global increased muscle soreness may participate to this prolonged crossover fatigue.

References

- Aboodarda, S. J., Iannetta, D., Emami, N., Varesco, G., Murias, J. M., & Millet, G. Y. (2020). Effects of pre-induced fatigue vs. concurrent pain on exercise tolerance, neuromuscular performance and corticospinal responses of locomotor muscles. *The Journal of physiology*, *598*(2), 285-302.
- Allen, D. G., Lamb, G. D., & Westerblad, H. (2008). Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiological reviews*, *88*(1), 287-332.
- Ansdell, P., Thomas, K., Howatson, G., Hunter, S., & Goodall, S. (2017). Contraction intensity and sex differences in knee-extensor fatigability. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, *37*, 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2017.08.002>
- Arora, S., Budden, S., Byrne, J. M., & Behm, D. G. (2015). Effect of unilateral knee extensor fatigue on force and balance of the contralateral limb. *European Journal of Applied Physiology*, *115*(11), 2177–2187. <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3198-5>
- Barry, B. K., & Enoka, R. M. (2007). The neurobiology of muscle fatigue: 15 years later. *Integrative and Comparative Biology*, *47*(4), 465–473. <https://doi.org/10.1093/icb/icm053>
- Besomi, M., Devecchi, V., Falla, D., McGill, K., Kiernan, M. C., Merletti, R., van Dieën, J. H., Tucker, K., Clancy, E. A., Sjøgaard, K., Hug, F., Carson, R. G., Perreault, E., Gandevia, S., Besier, T., Rothwell, J. C., Enoka, R. M., Holobar, A., Disselhorst-Klug, C., Wrigley, T., Lowery, M., Farina, D., & Hodges, P. W. (2024). Consensus for experimental design in electromyography (CEDE) project: Checklist for reporting and critically appraising studies using EMG (CEDE-Check). *Journal of Electromyography and Kinesiology*, *76*, 102874. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2024.102874>
- Bigland-Ritchie, B., Furbush, F., & Woods, J. J. (1986). Fatigue of intermittent submaximal voluntary contractions: Central and peripheral factors. *Journal of Applied Physiology*, *61*(2), 421–429. <https://doi.org/10.1152/jappl.1986.61.2.421>
- Brownstein, C. G., Rimaud, D., Singh, B., Fruleux-Santos, L. A., Sorg, M., Micklewright, D., & Millet, G. Y. (2021). French translation and validation of the Rating-of-Fatigue Scale. *Sports Medicine Open*, *7*. <https://doi.org/10.1186/s40798-021-00316-8>

Bruce, C. D., Ruggiero, L., Dix, G. U., Cotton, P. D., & McNeil, C. J. (2021). Females and males do not differ for fatigability, muscle damage, and magnitude of the repeated bout effect following maximal eccentric contractions. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 46(3), 238–246. <https://doi.org/10.1139/apnm-2020-0613>

Clark, B. C., Collier, S. R., Manini, T. M., & Ploutz-Snyder, L. L. (2005). Sex differences in muscle fatigability and activation patterns of the human quadriceps femoris. *European Journal of Applied Physiology*, 94(2), 196–206. <https://doi.org/10.1007/s00421-004-1305-4>

Da Silva F, Monjo F, Zghal F, Chorin F, Guérin O, & Colson SS. (2021). Altered position sense after submaximal eccentric exercise-inducing central fatigue. *Medicine and science in sports and exercise*, 53(1), 218–227. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002444>

Da Silva F, Colson SS, Zghal F, Chorin F, Guérin O, & Monjo F. (2022). Immediate voluntary activation deficits following submaximal eccentric contractions of knee extensors are associated with alterations of the sense of movement. *Scientific reports*, 12(1), 2338. doi : 10.1038/s41598-022-06081-2.

Davies, R. W., Carson, B. P., & Jakeman, P. M. (2018). Sex differences in the temporal recovery of neuromuscular function following resistance training in resistance trained men and women 18 to 35 years. *Frontiers in Physiology*, 9, 1480. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01480>

Doix, A. C. M., Lefèvre, F., & Colson, S. S. (2013). Time course of the cross-over effect of fatigue on the contralateral muscle after unilateral exercise. *PLoS ONE*, 8(5), e64910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064910>

Doix, A. C. M., Wachholz, F., Marterer, N., Immler, L., Insam, K., & Federolf, P. A. (2018). Is the cross-over effect of a unilateral high-intensity leg extension influenced by the sex of the participants? *Biology of Sex Differences*, 9(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s13293-018-0176-x>

Dotan, R., Woods, S., & Contessa, P. (2021). On the reliability and validity of central fatigue determination. *European Journal of Applied Physiology*, 121(12), 2393–2411. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04700-w>

Ellaway, P. H., Murphy, P. R., & Tripathi, A. (1982). Closely coupled excitation of γ -motoneurons by group III muscle afferents with low mechanical threshold in the cat. *The Journal of Physiology*, 331(1), 481–498. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1982.sp014134>

Enoka, R. M., & Duchateau, J. (2016). Translating fatigue to human performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 48(11), 2228–2238. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000929>

Farrow, J., Steele, J., Behm, D. G., Skivington, M., & Fisher, J. P. (2021). Lighter-load exercise produces greater acute- and prolonged-fatigue in exercised and non-exercised limbs. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 92(4), 369–379. <https://doi.org/10.1080/02701367.2020.1734521>

Gandevia, S. C. (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiological Reviews*, 81(4), 1725–1789. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1725>

Gioda, J., Da Silva, F., Monjo, F., Corcelle, B., Bredin, J., Piponnier, E., & Colson, S. S. (2024). Immediate crossover fatigue after unilateral submaximal eccentric contractions of the knee flexors involves peripheral alterations and increased global perceived fatigue. *Plos one*, 19(2), e0293417.

Gioda, J., Da Silva, F., Corcelle, B., Monjo, F., Piponnier, E., Bredin, J., & Colson, S. S. (en révision). Muscle contraction type does not influence the etiology of the immediate crossover fatigue evidenced after submaximal unilateral exercises of knee flexor muscles. *Helion*.

Graven-Nielsen, T., Lund, H., Arendt-Nielsen, L., Danneskiold-Samsøe, B., & Bliddal, H. (2002). Inhibition of maximal voluntary contraction force by experimental muscle pain: A centrally mediated mechanism. *Muscle & Nerve*, 26(6), 708–712. <https://doi.org/10.1002/mus.10225>

- Hedayatpour, N., Izanloo, Z., & Falla, D. (2018). The effect of eccentric exercise and delayed onset muscle soreness on the homologous muscle of the contralateral limb. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, *41*, 154–159. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2018.01.002>
- Hicks, K. M., Onambélé, G. L., Winwood, K., & Morse, C. I. (2016). Muscle damage following maximal eccentric knee extensions in males and females. *PLoS ONE*, *11*(3), e0150848. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150848>
- Hill, E. C., Housh, T. J., Smith, C. M., Keller, J. L., Schmidt, R. J., & Johnson, G. O. (2018). Sex- and mode-specific responses to eccentric muscle fatigue. *International Journal of Sports Medicine*, *39*(12), 893–901. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1653736>
- Hill, E. C., Housh, T. J., Keller, J. L., Smith, C. M., Schmidt, R. J., & Johnson, G. O. (2018). Sex differences for fatigue-induced changes in muscle blood flow, but not eccentric peak torque or neuromuscular responses. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, *18*(4), 427–436.
- Hubal, M. J., Rubinstein, S. R., & Clarkson, P. M. (2008). Muscle function in men and women during maximal eccentric exercise. *Journal of Strength and Conditioning Research*, *22*(4), 1332–1338. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31816d5655>
- Hunter, S. K., Schletty, J. M., Schlachter, K. M., Griffith, E. E., Polichnowski, A. J., & Ng, A. V. (2006). Active hyperemia and vascular conductance differ between men and women for an isometric fatiguing contraction. *Journal of Applied Physiology*, *101*(1), 140–150. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01567.2005>
- Hunter, S. K. (2016). Sex differences in fatigability of dynamic contractions. *Experimental Physiology*, *101*(2), 250–255. <https://doi.org/10.1113/EP085599>
- Hunter, S. K., & Enoka, R. M. (2001). Sex differences in the fatigability of arm muscles depends on absolute force during isometric contractions. *Journal of Applied Physiology*, *91*(6), 2686–2694. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.6.2686>
- Hunter, S. K. (2014). Sex differences in human fatigability: Mechanisms and insight to physiological responses. *Acta Physiologica*, *210*(4), 768–789. <https://doi.org/10.1111/apha.12258>
- Hureau, T. J., Romer, L. M., & Amann, M. (2018). The ‘sensory tolerance limit’: A hypothetical construct determining exercise performance? *European Journal of Sport Science*, *18*(1), 13–24. <https://doi.org/10.1080/17461391.2016.1252428>
- Jones, D. A. (1996). High- and low-frequency fatigue revisited. *Acta Physiologica Scandinavica*, *156*(3), 265–270.
- Kaufman, M. P., & Rybicki, K. J. (1987). Discharge properties of group III and IV muscle afferents: Their responses to mechanical and metabolic stimuli. *Circulation Research*, *61*(4 Pt 2), I60–I65. <https://doi.org/10.1161/01.RES.61.4.I60>
- Kawamoto, J. E., Aboodarda, S. J., & Behm, D. G. (2014). Effect of differing intensities of fatiguing dynamic contractions on contralateral homologous muscle performance. *Journal of sports science & medicine*, *13*(4), 836.
- Lee, A., Baxter, J., Eischer, C., Gage, M., Hunter, S. K., & Yoon, T. (2017). Sex differences in neuromuscular function after repeated eccentric contractions of the knee extensor muscles. *European Journal of Applied Physiology*, *117*(4), 751–760. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3599-8>
- Marathamuthu, S., Selvanayagam, V. S., & Yusof, A. (2022). Contralateral effects of eccentric exercise and DOMS of the plantar flexors: Evidence of central involvement. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, *93*(2), 240–249. <https://doi.org/10.1080/02701367.2021.2026165>
- Martin, P. G., & Rattey, J. (2007). Central fatigue explains sex differences in muscle fatigue and contralateral cross-over effects of maximal contractions. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, *454*(6), 957–969. <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0308-8>

- Maughan, R. J., Harmon, M., Leiper, J. B., Sale, D., & Delman, A. (1986). Endurance capacity of untrained males and females in isometric and dynamic muscular contractions. *European Journal of Applied Physiology*, 55(4), 395–400. <https://doi.org/10.1007/BF02343795>
- Merton, P. A. (1954). Voluntary strength and fatigue. *The Journal of Physiology*, 123(3), 553–564. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1954.sp005060>
- Micklewright, D., St Clair Gibson, A., Gladwell, V., & Al Salman, A. (2017). Development and validity of the Rating-of-Fatigue Scale. *Sports Medicine*, 47(11), 2375–2393. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0711-5>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00421-013-2760-2>
- Norbury, R., Smith, S. A., Burnley, M., Judge, M., & Mauger, A. R. (2022). The effect of elevated muscle pain on neuromuscular fatigue during exercise. *European Journal of Applied Physiology*, 122(1), 113–126. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04814-1>
- Norbury, R., Smith, S. A., Burnley, M., Judge, M., & Mauger, A. R. (2022b). The effect of hypertonic saline evoked muscle pain on neurophysiological changes and exercise performance in the contralateral limb. *Experimental Brain Research*, 240(5), 1423–1434. <https://doi.org/10.1007/s00221-022-06342-6>
- Pereira, H. M., Larson, R. D., & Bembien, D. A. (2020). Menstrual cycle effects on exercise-induced fatigability. *Frontiers in Physiology*, 11, 517. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00517>
- Place, N., Yamada, T., Bruton, J. D., & Westerblad, H. (2010). Muscle fatigue: from observations in humans to underlying mechanisms studied in intact single muscle fibres. *European journal of applied physiology*, 110, 1-15.
- 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. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00088.2010>
- Power, G. A., Dalton, B. H., Rice, C. L., & Vandervoort, A. A. (2013). Peak power is reduced following lengthening contractions despite a maintenance of shortening velocity. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 38(11), 1196–1205. <https://doi.org/10.1139/apnm-2013-0092>
- Prieske, O., Aboodarda, S. J., Benitez Sierra, J. A., Behm, D. G., & Granacher, U. (2017). Slower but not faster unilateral fatiguing knee extensions alter contralateral limb performance without impairment of maximal torque output. *European Journal of Applied Physiology*, 117(2), 323–334. <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3492-5>
- Proske, U., Gregory, J. E., Morgan, D. L., Percival, P., Weerakkody, N. S., & Canny, B. J. (2004). Force matching errors following eccentric exercise. *Human Movement Science*, 23(3), 365–378. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2004.08.012>
- Rinard, J., Clarkson, P. M., Smith, L. L., & Grossman, M. (2000). Response of males and females to high-force eccentric exercise. *Journal of sports sciences*, 18(4), 229-236.
- Royer, N., Nosaka, K., Doguet, V., & Jubeau, M. (2022). Neuromuscular responses to isometric, concentric, and eccentric contractions of the knee extensors at the same torque-time integral. *European Journal of Applied Physiology*, 122(1), 127–139. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04817-y>
- Schober, P., Boer, C., & Schwarte, L. A. (2018). Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesthesia & analgesia*, 126(5), 1763-1768.
- Sewright, K. A., Hubal, M. J., Kearns, A., Holbrook, M. T., & Clarkson, P. M. (2008). Sex differences in response to maximal eccentric exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 40(2), 242–251. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31815aefb6>

Solianik, R., Kreivėnaitė, L., Streckis, V., Mickevičienė, D., & Skurvydas, A. (2017). Effects of age and sex on fatigability and recovery from a sustained maximal isometric voluntary contraction. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 32, 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2017.01.003>

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. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3816-0>

Thomas, K., Goodall, S., & Howatson, G. (2018). Performance fatigability is not regulated to a peripheral critical threshold. *Exercise and sport sciences reviews*, 46(4), 240-246.

Ye, X., Beck, T. W., Wages, N. P., & Carr, J. C. (2018). Sex comparisons of non-local muscle fatigue in human elbow flexors and knee extensors. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 18(1), 92–100.

Zahiri, A., Goudini, R., Alizadeh, S., Daneshjoo, A., Mahmoud, M. M., Konrad, A., & Behm, D. G. (2024). The duration of non-local muscle fatigue effects. *Journal of Sports Science & Medicine*, 23(2), 425–437.

Zijdewind, I., & Kernell, D. (2001). Bilateral interactions during contractions of intrinsic hand muscles. *Journal of Neurophysiology*, 85(5), 1907–1913. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.5.1907>

Synthèse de l'étude III

Objectif : Cette étude a été réalisée afin d'évaluer l'influence du sexe sur l'apparition, la récupération précoce et l'étiologie de la fatigue croisée suite à un exercice excentrique unilatéral sous-maximal des extenseurs du genou.

Méthode : Vingt participants (10 femmes et 10 hommes) réalisaient un exercice excentrique unilatéral d'extension du genou visant à induire une chute du moment maximal volontaire isométrique du membre exercé de 20%. La fonction neuromusculaire (i.e., contractions isométriques volontaires maximales (MVIC), l'activation volontaire et les réponses musculaires évoquées par une stimulation périphérique (Dt10Hz, Dt100Hz)) était mesurée sur le membre exercé et sur le membre non exercé avant (PRE), immédiatement après (POST), 2 minutes (POST2), 5 minutes (POST5), et 10 minutes après (POST10) l'arrêt de l'exercice. La fatigue globale perçue, ainsi que la douleur musculaire perçue des deux membres était également évaluée à PRE et soit à POST soit à POST10, respectivement.

Résultats : Indépendamment du sexe, une diminution significative de la MVIC a été observée entre PRE et POST (-24,1 %, $p < 0,001$) dans le membre exercé et dans le membre non exercé (-6,7 %, $p = 0,001$), indiquant une fatigue musculaire dans les deux membres. De plus, les valeurs de MVIC étaient encore altérées dans le membre exercé et le membre non exercé par rapport aux valeurs de départ à POST2 (-15,1 %, $p < 0,001$; -8,3 %, $p < 0,001$), POST5 (-13,4 %, $p < 0,001$; -8,0 %, $p < 0,001$) et POST10 (-14,2 %, $p < 0,001$; -6,8 %, $p = 0,001$). Aucun effet du sexe n'a été observé dans le membre exercé concernant les indicateurs périphériques, mais une réduction générale était évidente à POST pour le Dt10Hz et le rapport Dt10Hz-à-Dt100Hz ($p < 0,001$) et a persisté jusqu'à POST10 pour les évaluations Dt10Hz, Dt100Hz et le rapport Dt10Hz-à-Dt100Hz ($p < 0,001$). Dans le membre exercé, l'activation volontaire a été significativement réduite chez les femmes et les hommes immédiatement après l'exercice (-7,4 % et -6,9 %, $p = 0,001$), mais cette réduction a persisté jusqu'à POST10 uniquement chez les hommes. En revanche, aucune modification significative des indicateurs centraux et périphériques n'a été notée dans le membre non exercé à aucun moment de mesure. Indépendamment du membre ou du sexe, les scores de fatigue globale perçue, et de douleur musculaire perçue ont été significativement augmentés après l'exercice de fatigue à POST et POST10, respectivement.

Conclusion : Dans cette étude, aucun effet du sexe sur la fatigue controlatérale des extenseurs du genou en réponse à l'exercice excentrique unilatéral sous-maximal proposé n'a été observé.

2.2.4. Etude IV : Does fatigue levels influence immediate crossover fatigue and recovery after unilateral eccentric exercise?

Jennifer Gioda, Flavio Da Silva, Quentin A. Serrano, Fanny Herpson, Serge S. Colson

L'objectif de cette quatrième étude expérimentale était de répondre à la question suivante :

- *Le niveau de fatigue induit sur le membre exercé influence-t-il l'apparition du phénomène de fatigue controlatérale et ses mécanismes sous-jacents lors d'un exercice unilatéral excentrique des muscles extenseurs du genou ?*

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the impact of two exercises involving submaximal unilateral knee extension eccentric contractions inducing different levels of fatigue on contralateral fatigue.

Methods: Fifteen participants, comprising 8 males (aged 22.3 ± 3.6 years) and 7 females (aged 20.1 ± 1.7 years), randomly underwent unilateral eccentric knee extensors exercises at 80% of maximal voluntary eccentric contraction (MVEC) until a reduction of 20% (FAT20%) or 40% (FAT40%) in maximal voluntary isometric contraction (MVIC) of the exercised limb (EL) was achieved. Motor performance fatigue, perceived motor fatigue and their underlying mechanisms were evaluated. Assessments were conducted before (PRE), immediately after (POST), 2-min after (POST2), 5 minutes after (POST5), and 10 minutes after (POST10) the fatiguing exercises on both the EL and the non-exercised limb (NEL).

Results: Contralateral fatigue was evident after both exercises. The level of fatigue induced in the EL at POST ($-24.3 \pm 5.9\%$ of PRE vs $-44.9 \pm 8.9\%$ of PRE) did not significantly influence the decline in MVIC of the NEL ($-8.3 \pm 10.2\%$, vs $-8.8 \pm 10.5\%$, respectively). No significant alterations in neuromuscular parameters (i.e., central or peripheral factors) were observed in the NEL. However, a global increase of perceived motor fatigue at POST and perceived muscle soreness at POST10 in both limbs was observed. Fatigue in the EL was maintained up to 10 minutes in a lower extent after FAT20% compared to FAT40% (PRE-POST2: -17.6% vs -30.9% ; PRE-POST5: -15.0% vs -32.7% ; PRE-POST10: -15.7% vs -27.2% , respectively). In the NEL, the loss of MVIC at POST10 was no longer significantly different from PRE following FAT20%, whereas it remained significantly altered until POST10 following FAT40%.

Conclusion: These findings suggest that the level of fatigue in the exercised limb did not influence crossover fatigue of the non-exercised limb. Global perceived motor fatigue likely account for this crossover fatigue.

Introduction

A decline in force-generating capacity is commonly observed following strenuous exercise (Gandevia, 2001). This motor performance fatigue can extend beyond the exercised muscle and manifest as non-local fatigue (NLMF) (Halperin et al., 2015). One notable manifestation of NLMF is crossover fatigue generally characterized by a decline in maximal voluntary isometric contraction (MVIC) in the non-exercised contralateral homologous muscle (Zijdewind et al., 1998). Studies investigating crossover fatigue are conflicting. While some studies did not evidence significant crossover fatigue (Zijdewind et al., 1998; Grabiner and Owings, 1999; Zijdewind and Kernell, 2001; Todd et al., 2003; Rattey et al., 2006; Regueme et al., 2007; Paillard et al., 2010; Elmer et al., 2013; Kennedy et al., 2015; Halperin et al., 2015; Miller et al., 2020), others studies reported significant MVIC decreases ranging from 4.4% to 13.8% (Martin & Rattey, 2007; Post et al., 2008; Doix et al., 2013; Kawamoto et al., 2015; Hedayatpour et al., 2018; Marathamuthu et al., 2022; Triscott et al., 2008). Identifying the causes of this controversy is very challenging since a large variability in experimental protocols exists (i.e., experimental design, age, sex, contraction type, training status, upper body muscles vs. lower body muscles, outcome measures, time of measure, fatigue severity).

A recent meta-analysis including NLMF and crossover fatigue studies (Behm et al. 2021) explored some of the potential factors influencing NLMF. Among them, the “severity” of the fatiguing exercise quantified as the “relative load (i.e., intensity) \times number of repetitions (i.e., volume) \times time under load” was assessed. These authors concluded that the impact of the “severity” of the fatiguing exercise was trivial on NLMF (Behm et al., 2021). However, other factors were not controlled and the quantification of the “severity” of the fatiguing exercise relied more on total workload of the protocol performed rather than fatigue severity, as indicated by a reduced motor performance (e.g., a decrease of MVIC). In this context, a previous crossover fatigue study showed that a unilateral maximal isometric contraction inducing a 10% MVIC decrease in the exercised muscle group did not generate significant crossover fatigue in the non-exercised contralateral homologous muscle group (i.e., non-significant MVIC reduction of ~4.9%) (Doix et al., 2013). In contrast, a subsequent unilateral maximal isometric contraction inducing 18% of MVIC decrease in the exercised muscle group enabled the detection of a significant crossover fatigue of ~10.6%. Therefore, and although no other direct evidence was reported in the literature, it seems that crossover fatigue may be influenced by the severity of the fatigue induced in the exercised muscle group.

Eccentric contractions are known to cause immediate and prolonged motor performance fatigue in the exercised muscles, which can be linked to exercise-induced contractile alterations (Da Silva et al., 2021; Garnier, et al., 2019), delayed onset muscle soreness and pain (Hedayatpour et al, 2018; Marathamuthu et al., 2022), and central drive alterations (Da Silva et al., 2021, Garnier et al., 2019, Marathamuthu et al., 2022). Research on unilateral eccentric exercise has demonstrated varying effects on the non-exercised contralateral homologous muscle group, with findings showing increased (Grabiner and Owings, 1999), unchanged (Miller et al., 2020) or reduced (Hedayatpour et al., 2018; Marathamuthu et al., 2022) MVIC production post-exercise. In crossover fatigue studies, the reduced performance of the contralateral homologous muscle group is generally thought to involve a reduction in central drive to the non-exercised muscle group (Doix et al., 2013; Marathamuthu et al., 2022, Halperin et al., 2014). Additionally, peripheral factors (i.e., metabolite dispersion, heat shock proteins) are proposed to affect the non-exercised muscles' performance (Behm et al., 2021; Halperin et al., 2014). To date, only three studies noted impaired resting electrically evoked twitch linked to reduced performance in the contralateral first dorsal interosseous muscle (Post et al., 2008), the knee extensor muscles (Aboodarda et al., 2020) and in the knee flexor muscles (Gioda et al., 2024; Gioda et al., in revision). Subjective perceptions such as pain, effort or increased perceived fatigue may also play a role in the altered performance of the contralateral homologous muscle group (Behm et al., 2021; Halperin et al., 2015), although these measures are rarely assessed in crossover fatigue studies (Hedayatpour et al., 2018; Marathamuthu et al., 2022; Gioda et al., 2024; Gioda et al., in revision). Therefore, although the mechanisms underlying crossover fatigue remain debated, recent suggestions point to a possible interaction between peripheral and central factors, as well as increased perceptions of fatigue or pain. Furthermore, as found in the exercised muscle group, eccentric exercise could have prolonged effects on the non-exercised contralateral homologous muscle group following a unilateral exercise. This is supported by recent findings reporting lasting effects up to 10 minutes post-exercise in non-exercised knee extensors (Gioda et al., in revision) and plantar flexors (Marathamuthu et al., 2022).

To date, no research has evaluated the influence of the fatigue level induced in the exercised muscle group on crossover fatigue of the contralateral homologous muscle group. Therefore, this study aimed to investigate two protocols inducing different levels of induced-fatigue in terms of occurrence, early recovery and underlying mechanisms of crossover fatigue after a unilateral submaximal eccentric exercise. We hypothesized that the level of fatigue induced in the exercised muscle group would influence the magnitude of crossover fatigue.

Methods

Participants

According to a study evidencing fatigue-induced level influence on crossover fatigue (Doix et al., 2013), the sample size determined was fourteen participants. This minimum sample size was obtained for a four time points repeated-measures, within-between interaction analyses, with a power set at 0.76 (G*Power, version 3.1.9.6; Kiel University, Kiel, Germany). Fifteen participants (nine males, 7 females; mean age \pm standard deviation (SD): 20.95 ± 2.70 ; body mass: 68.14 ± 8.34 kg; height: 170.95 ± 7.21 cm), were included in this study. Eligibility criteria required participants to be free of musculoskeletal, neurological, or orthopaedic issues in the lower limbs for at least six months. During the initial visit, a comprehensive explanation of the experimental protocol, including its goals, constraints, and risks, was provided. Subsequently, fully informed, participants had the opportunity to provide their informed written consent before the first experimental session. A local ethics committee approved the study and all experimental procedures adhered to the latest version of the Declaration of Helsinki (2013).

Study design

A randomized crossover study design was employed to assess the impact of two different fatigue-induced levels in the right exercised limb (EL) on the left contralateral non-exercised limb (NEL) performance (Figure 1). Each participant completed three visits, encompassing an inclusion/familiarization session and two experimental sessions separated by one week, over three weeks. During the experimental sessions, participants underwent a unilateral eccentric fatiguing exercise in the EL on an isokinetic dynamometer aimed at inducing 20% (FAT20%) or 40% (FAT40%) decrease of the maximal voluntary isometric contraction (MVIC) determined before the fatiguing exercise. Motor performance fatigue and neuromuscular function of the knee extensor (KE) muscles in both EL and NEL were assessed before (PRE), immediately (POST), 2 minutes (POST2), 5 minutes (POST5), and 10 minutes (POST10) after completing the aforementioned exercises. Parameters related to the perception of fatigue and the perception of muscle soreness were collected at PRE and POST or POST10, respectively.

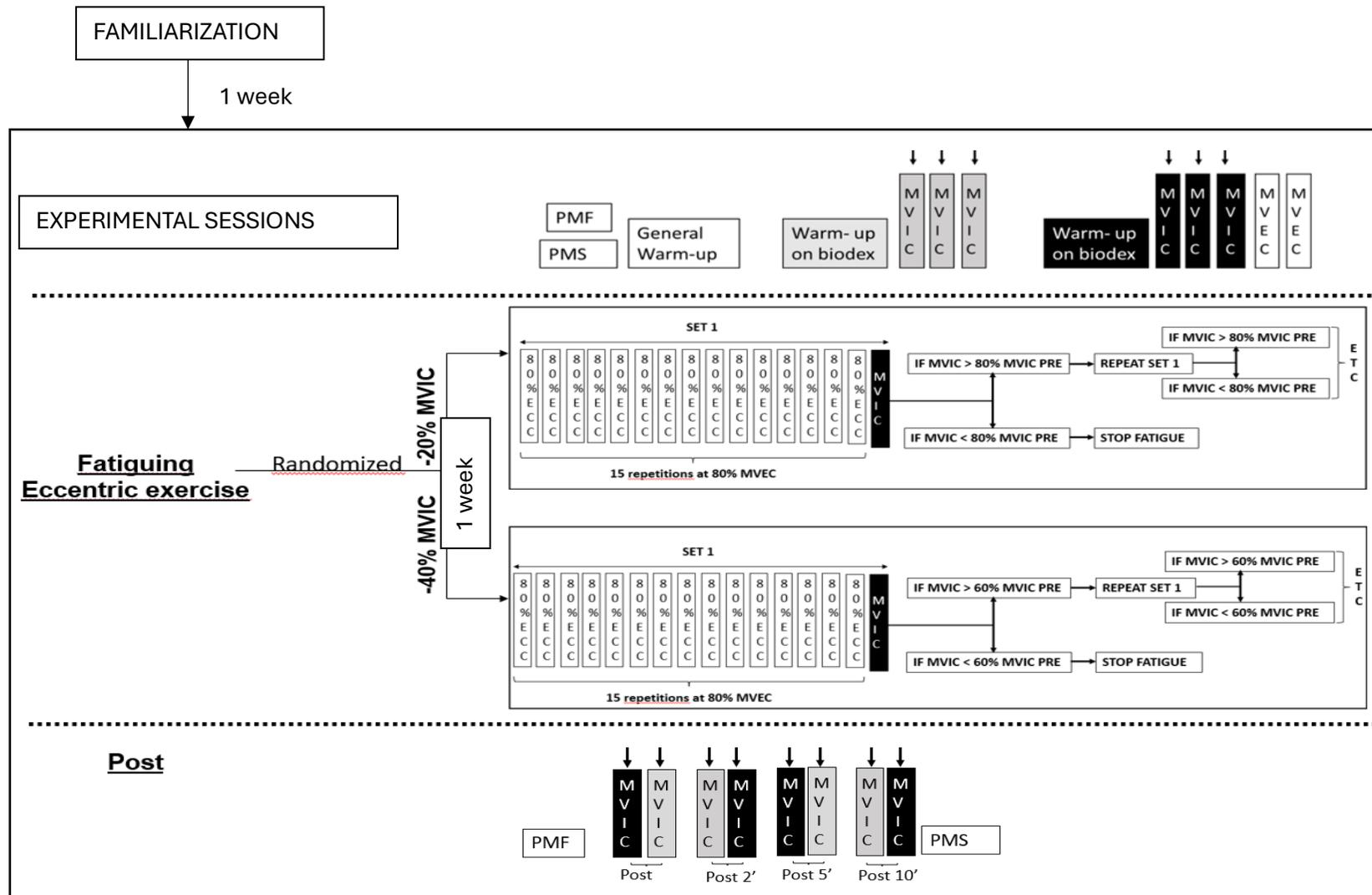


Figure 1: Experimental procedure: **MVIC**= Maximum Voluntary Isometric Contraction performed on the non-exercised knee extensor muscles, **MVIC**= Maximum Voluntary Isometric Contraction performed on the exercised knee extensor muscles, **MVEC** : Maximum Voluntary Eccentric Contraction performed on exercised knee extensor muscles

Experimental sessions

Each experimental session began with the following steps: i) assessing perceived motor fatigue, ii) placing electromyography electrodes on the knee extensor muscles of both EL and NEL, iii) evaluating perceived muscle soreness at rest, and iv) applying electrodes at the inguinal triangles and on the gluteal muscles to deliver necessary electrical stimulations for assessing neuromuscular function. Following a standardized warm-up (i.e., 30 squats), participants were positioned on an isokinetic dynamometer. The intensity of electrical stimulation required to assess neuromuscular function of the left KE muscles was determined. Subsequently, a standardized warm-up on the dynamometer was conducted, consisting of 4 contractions at ~30% of their perceived MVIC, 3 contractions at ~50%, 2 contractions at ~70%, and 1 contraction at ~90%, with these contractions interspersed by 30-second rest periods, until the participant could perform a maximal voluntary isometric contraction. After completing the warm-up, the neuromuscular function of the left non-exercised KE was assessed (see neuromuscular evaluation for details).

The same procedure was then replicated on the right exercised KE muscles, but the standardized warm-up on the machine included isometric and eccentric muscle contractions (i.e., 24 unilateral submaximal concentric-to-eccentric contractions of increasing intensity at angular velocities ranging from 90 to 30°/s: 12 contractions at 90°/s, 8 contractions at 60°/s, and 4 contractions at 30°/s). Following the determination of the maximal voluntary eccentric contraction (MVEC) developed by the right KE muscles, the submaximal unilateral eccentric exercise could start. Immediately after the fatiguing eccentric exercise (see fatiguing eccentric exercise for details) and at different time of measure, the neuromuscular function of both limbs was assessed. Perceived motor fatigue was evaluated at POST and perceived muscle soreness at POST10.

Neuromuscular evaluations

Torque measurements The evaluation of voluntary and electrically evoked torques was conducted using an isokinetic dynamometer. Participants were seated in a standardized position with a trunk-thigh angle of 95° and alignment of the knee and dynamometer lever arm axes, enabling measurements across a 90° angular range of motion (from 5° to 95°, with 0° representing full knee extension). The dynamometer lever arm was affixed to the motor and securely fastened to the participants' leg, positioned 2 cm above the external malleolus of the tested limb. Torque measurements were obtained using readily available software

(Acknowledge 5.1, Biopac® Systems, Inc., Holliston, MA, USA), sampled at a frequency of 500 Hz. During PRE, three MVIC trials, each lasting 5 s with 90 s of rest between trials, were performed with the knee angle set at 90°. MVIC torques were calculated as the mean value of the torque signal over a 500 ms window surrounding the highest torque value. The highest torque value obtained was retained and subjected to further analysis. Two MVEC were performed on the EL and the highest peak torque value was kept to set the intensity of the fatiguing exercise. Visual feedback of torque and verbal encouragement were consistently provided by the same researcher to ensure uniformity in performance.

Electromyography recording Muscle electrical activity was recorded using conductive wet gel electrodes (Ag/AgCl, 1 cm diameter, inter-electrode distance of 2 cm; Ambu® BlueSensor P Ambu A/S, Ballerup, Denmark). These electrodes were positioned over the vastus lateralis (VL), the rectus femoris (RF) and the vastus medialis (VM) on both limbs, according to CEDE project recommendations. A reference electrode was placed on the lateral tibial condyle of the participants' left lower limb. Each electrode placement was marked on the skin to ensure consistent repositioning between the two different evaluation sessions. To ensure low-resistance impedance between electrodes ($< 3 \text{ k}\Omega$), the participants' skin was shaved and cleaned. Electromyography signals were then amplified (MP 160 Biopac® Systems Inc., Holliston MA, USA; CMRR = 110 dB, Z Input = 1000 M Ω , gain = 1000), filtered (bandwidth frequency, 10 Hz – 500 Hz), and recorded (sampling frequency, 2 kHz) using the Acknowledge software mentioned above. Root mean square (RMS) values of KE electromyography signals were computed over the same 500 ms MVIC period, normalized to the to the respective electrophysiological response recorded at each time of measure (i.e., RMS/Mmax) and were considered as indicators of central fatigue.

Femoral nerve stimulation The effects of unilateral exercises on both central and peripheral factors influencing the fatigue of KE, including both EL and NEL were investigated using the interpolated twitch technique. The femoral nerve was stimulated by placing a circular cathode on the femoral triangle and positioning the anode under the gluteal fold. Marks were made on the skin to ensure accurate repositioning of the cathode and anode electrodes between the two evaluation sessions. Electrical stimulation was administered via rectangular pulses generated by the Digitimer Stimulator DS7 (Digitimer Ltd., Hertfordshire, UK). These pulses, with a maximum voltage of 400 V and duration of 1 ms, elicited maximal mechanical twitches and electrophysiological response of KE at rest. To accurately assess neuromuscular fatigue in KE,

the stimulation intensity was incrementally raised by 20% to achieve a supramaximal level (Neyroud et al., 2014). During MVIC, interpolated 100-Hz paired stimuli (Dtsup) were administered over MVIC plateau. Additionally, paired electrical stimulations were delivered at frequencies of 100Hz (Dt100Hz) at 2s and at 10Hz (Dt10Hz) at 4s post-contraction. A single stimulus was also applied 6s post contraction to record the electrophysiological response (i.e., Mmax). Measurements of Dt100Hz, Dt10Hz, and the Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio (Dt10Hz/Dt100Hz) on both limbs were used for further analysis. Interpolated 100-Hz paired stimuli were employed to determine KE voluntary activation (VA) using the following formula (Merton et al., 1954): $VA (\%) = (1 - (Dtsup/Dt100Hz)) \times 100$

Psychophysiological evaluations

Perceived motor fatigue (PMF) PMF refers to the perception of « diminishing capacity to cope with physical stressors ». (Micklewright et al. 2017). Participants were requested to assess this perception before (PRE) and after (POST) exercise using a numerical rating scale ranging from 0 to 10 (0 indicates no fatigue -10 represents total fatigue and exhaustion) (Brownstein et al., 2021).

Perceived muscle soreness (PMS) To evaluate PMS scores, participants were instructed to assess PMS levels in both EL and NEL. At PRE and POST 10, using a cylindrical object with a diameter of 0.5 cm, a consistent pressure of 25 N (Proske et al., 2004) was applied adjacent to the proximal electromyography electrode placement of VL, RF and VM muscles. Participants had to grade their muscle soreness using a visual analog scale from 0 (no pain) to 10 (worst pain). Subsequently, PMS scores for VL, RF, and VM were averaged across these muscles at each time point to facilitate subsequent statistical analysis.

Submaximal unilateral eccentric exercises

The unilateral fatiguing exercise utilized comprised sets of 15 eccentric contractions targeting the right KE muscles performed at a predetermined intensity of 80% of MVEC. The isokinetic dynamometer used allowed for the execution of eccentric contractions at an angular velocity of 30°/s. Following each contraction, the limb was passively returned to its initial position (i.e., full extension) at an angular velocity of 90°/s. Visual feedback on the dynamometer screen was provided to participants to ensure adherence to the trial execution criteria, particularly regarding

intensity. After each set of 15 eccentric contractions, participants performed a MVIC without electrical stimulation to quantify the level of force drop observed in KE muscles of the EL. Participants completed as many sets of 15 repetitions as necessary to achieve the desired level of force drop, which was either 20% (FAT20%) or 40% (FAT40%) of the MVIC determined at PRE.

The data collection process for the unilateral fatiguing exercises involved recording the number of contractions performed and computing the total torque-time integral (TTI) from the area under the torque-time curve. The TTI for each set of the fatiguing exercises was calculated, excluding the MVICs performed at the end of each set. Considering the total sets completed by participants, the entire duration of the exercises was divided into two equal periods, each accounting for half of the total duration of the submaximal fatiguing exercises. Root Mean Square (RMS) values of the VL, RF and VM muscles of both EL and NEL were quantified over the entire duration of each contraction in the submaximal exercises. These RMS values were also linearly interpolated to approximate values at 50% of the individual total duration and expressed as a relative percentage of the initial value measured at PRE. The VL RMS, RF RMS and VM RMS values retained for analysis at the end of each set (i.e., 100% completion) corresponded to the values assessed after the final set of each participant.

Statistical analysis

To standardize comparisons and account for individual variations, the data included in the analysis were initially transformed into relative percentages of PRE values. Statistical analyses were conducted using version 26 of IBM SPSS Statistics software for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The normality of the distribution of each variable was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test. Unilateral fatiguing exercises effects (FAT20%, FAT40%) were compared using generalized linear mixed-effect model (GLMM) analyses with a linear distribution when normality was confirmed. In cases where normality was not observed, the data were adjusted to the best-fitting GLMM model. Models with and without the inclusion of a random variable (i.e., participant) were compared using the Akaike information criterion (AIC), with the model displaying the smallest score selected for analysis (Barr et al., 2013). GLMM analyses of MVIC, VA, RMS/Mmax and Mmax values of VM and VL muscle, Dt100Hz, Dt10Hz, Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio, included the following fixed effects: limb (EL and NEL), sex (female, male), levels of induced fatigue (FAT20%, FAT40%), and time (PRE, POST, POST 2, POST5, POST10). Analysis of perceived muscle fatigue (PMF) scores

involved fixed effects of sex, levels of induced fatigue and time (PRE, POST). Analysis of perceived muscle soreness (PMS) scores involved fixed effects of sex, levels of induced fatigue and time (PRE, POST10). When significant interactions or main effects were observed ($p < 0.05$), we conducted Sidak-adjusted pairwise comparisons. Cohen's d effect sizes (ES) were calculated to determine the significance of these findings ($0.2 < \text{small} < 0.5$; $0.5 \leq \text{medium} < 0.8$; $\text{large} \geq 0.8$). Significant outcomes were further investigated through Pearson correlation analyses to understand the relationship between immediate relative MVIC reduction (POST-PRE) and changes in central and peripheral fatigue measures (e.g., VA, RMS/Mmax, Mmax, Dt100Hz, Dt10Hz, Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio), as well as with PMF and PMS scores. The correlation coefficient (r) values were interpreted following guidelines proposed by Schober & Schwarte (2018).

Throughout the unilateral fatiguing exercises, GLMM were performed on TTI values with fixed effects of levels of induced fatigue and exercise duration. Analysis of RMS of the VL, RF and VM, muscle included with fixed effects of levels of induced fatigue, exercise duration and limb. The number of repetitions performed was assessed based solely on the levels of induced fatigue. Data in the manuscript, tables, and figures are presented as mean \pm standard deviation unless otherwise stated.

Results

Unilateral eccentric fatiguing exercise

A significant main effect of the levels of induced fatigue was observed on total TTI ($F_{(1,52)} = 50.77$; $p < 0.001$, ES = 1.67) and the number of repetitions performed during fatiguing exercises ($F_{(1,25)} = 6.00$; $p = 0.02$, ES = 3.46). Total TTI achieved during FAT20% (17.91 ± 10.49 kN.m.s) was significantly smaller ($p < 0.001$) than during FAT40% (38.52 ± 13.60 kN.m.s). The total number of contractions performed was lower for FAT20% (43.7 ± 22.2) compared to FAT40% (105.1 ± 49.7) Throughout the fatiguing exercises, a significant main effect of limb was noted for the RMS values ($F_{(1,104)} = 365.15$; $p < 0.001$, ES = 5.04) with pooled mean values of the EL ($40.18 \pm 13.99\%$) greater than those of the NEL ($2.08 \pm 1.14\%$).

Comparison between PRE and POST, PRE and POST2, PRE and POST5, PRE and POST10 MVICs

A significant limb \times levels of induced fatigue \times time interaction was observed for MVIC ($F_{(4,257)} = 3.57$; $p = 0.007$). In the EL, MVIC reduction was more pronounced after FAT40% than

FAT20% at each time of measure ($p < 0.01$). After FAT40%, MVIC decreased ($p < 0.001$) between PRE-POST ($-44.93 \pm 8.91\%$, ES = 3.12), PRE-POST2 ($-30.91 \pm 12.30\%$, ES = 1.76), PRE-POST5 ($-32.76 \pm 13.69\%$, ES = 1.77), and PRE-POST10 ($-27.17 \pm 12.51\%$, ES = 1.52). After FAT20%, MVIC was reduced ($p < 0.001$) between PRE-POST ($-24.31 \pm 5.86\%$, ES = 1.25), PRE-POST2 ($-17.58 \pm 10.46\%$, ES = 0.85), PRE-POST5 ($-15.02 \pm 11.96\%$, ES = 0.71) and PRE-POST10 ($-15.69 \pm 7.75\%$, ES = 0.73) (Figure 2A).

In the NEL, while the levels of induced fatigue did not significantly influence MVIC reduction ($p = 0.69$), MVIC significantly decreased after both FAT40% and FAT20% exercises. After FAT40%, MVIC was diminished between PRE-POST ($-8.78 \pm 10.48\%$, $p = 0.017$, ES = 0.40; PRE-POST2: $-11.88 \pm 9.21\%$, $p = 0.001$, ES = 0.58; PRE-POST5: $-11.26 \pm 10.11\%$, $p = 0.001$, ES = 0.53; PRE-POST10: $-8.73 \pm 9.70\%$, $p = 0.018$, ES = 0.43). After FAT20%, MVIC declined between PRE-POST: $-8.33 \pm 10.23\%$, $p = 0.026$, ES = 0.40; PRE-POST2: $-11.41 \pm 11.26\%$, $p = 0.001$, ES = 0.58; PRE-POST5: $-10.49 \pm 10.10\%$, $p = 0.007$, ES = 0.46 and tended to decrease between PRE-POST10 ($p = 0.057$) (Figure 2B).

Regardless of the levels of induced fatigue (i.e., FAT20% or FAT40%), no significant correlation between in MVIC declines in the EL and in the NEL was observed ($p > 0.05$).

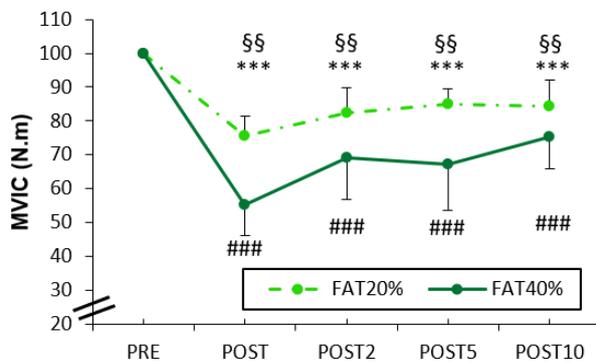


Figure 2A : Relative maximal voluntary isometric contraction (MVIC; mean \pm standard error) decrease in the exercised limb (EL) after FAT20% (light green dashed line) and FAT40% (dark green line). *** significant MVIC decrease in EL after FAT20% compare to PRE ($p < 0.001$), ### Significant MVIC decrease in EL after FAT40% compare to PRE ($p < 0.001$), §§ Significant MVIC decrease in EL after FAT40% compared to MVIC decrease in EL after FAT20% ($p < 0.01$) respectively.

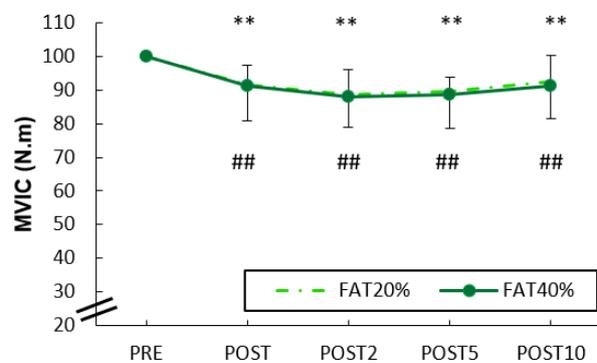


Figure 2B : Relative maximal voluntary isometric contraction (MVIC; mean \pm standard error) decrease in the non exercised limb (NEL) after FAT20% (light green dashed line) and FAT40% (dark green line). *** Irrespective of participants' sex, significant MVIC decrease in EL after FAT20% compare to PRE ($p < 0.001$)

Peripheral and central fatigue indicators

Significant limb \times levels of induced fatigue ($F_{(1,256)} = 8.08$, $p = 0.005$) and limb \times time ($F_{(4,256)} = 6.19$, $p < 0.001$) effects were observed for Dt100Hz. Figure 3A ET B). In the EL, regardless of time, Dt100Hz decreased more after FAT40% compared to FAT20% ($-18.00\% \pm 11.50$ versus $-9.56\% \pm 10.69$, $p < 0.001$, ES = 0.11). In addition, Dt100Hz diminished ($p < 0.001$) at all time of measure regardless of the levels of induced fatigue (PRE-POST (-11.74 ± 11.87 , ES = 0.46); PRE-POST2 (-12.16 ± 12.57 , ES = 0.49); PRE-POST5 (-13.89 ± 12.57 , ES = 0.54) ; PRE-POST10 (-17.39 ± 9.55 , ES = 0.70) (figure 3A).

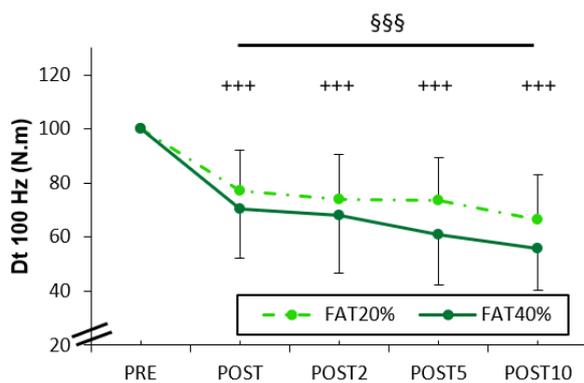


Figure 3A : Potentiated paired twitch torques electrically evoked at 100Hz (Dt100Hz) of the exercised limb (EL), after FAT20% (light green dashed line) and FAT40% (dark green line). +++ Irrespective of the levels of induced fatigue, significant Dt100Hz decrease in the EL ($p < 0.001$), §§§ irrespective of the time, Dt100Hz decrease more after FAT40% than FAT20% in the EL ($p < 0.001$)

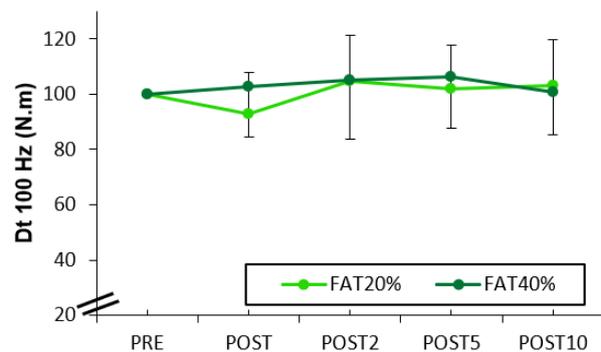


Figure 3B : Potentiated paired twitch torques electrically evoked at 100Hz (Dt100Hz) of the non-exercised limb (NEL), after FAT20% (light green dashed line) and FAT40% (dark green line).

Significant limb \times levels of induced fatigue ($F_{(1,253)} = 8.50$, $p = 0.004$) and limb \times time ($F_{(4,253)} = 19.17$, $p < 0.001$) effects were observed for Dt10Hz (Figure 3C et D). In the EL, regardless of time, Dt10Hz decreased more after FAT40% compared to FAT20% ($-35.67 \pm 18.92\%$ versus $-27.43 \pm 16.11\%$, $p = 0.003$, ES = 0.15). In addition, Dt10Hz diminished ($p < 0.001$) at all time of measure regardless of exercise severity between PRE and POST ($-26.23\% \pm 16.71\%$, ES = 0.71), PRE and POST 2 ($-29.02\% \pm 19.10\%$, ES = 0.79), PRE and POST 5 ($-32.74\% \pm 18.04\%$, ES = 0.86), and PRE and POST 10 ($-38.66 \pm 16.28\%$, ES = 1.12). Furthermore, the Dt10Hz values at POST10 are lower than at POST ($p = 0.007$) and POST2 ($p = 0.048$) (Figure 3C).

Significant limb \times levels of induced fatigue ($F_{(1,253)} = 4.25$, $p = 0.04$) and limb \times time ($F_{(4,253)} = 17.23$, $p < 0.001$) effects were observed the Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio. Regardless of levels of induced fatigue, the Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio in the EL decreased ($p < 0.001$) at all time of

measure between PRE and POST ($-17.06 \pm 11.28\%$, ES = 0.79), PRE and POST 2 ($-20.26 \pm 15.79\%$, ES = 0.90), PRE and POST 5 ($-27.51 \pm 24.16\%$, ES = 0.94), and PRE and POST 10 ($-28.93 \pm 20.23\%$, ES = 0.20). Furthermore, the Dt10Hz values at POST10 were lower than at POST ($p = 0.006$).

No significant changes in Dt100Hz (Figure 3B), Dt10Hz (Figure 3D), or Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio were observed in the NEL ($p > 0.05$).

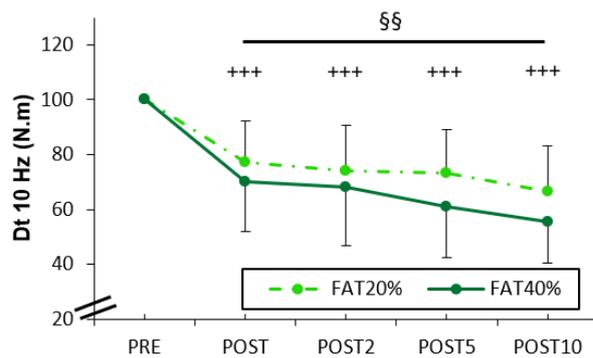


Figure 3C : Potentiated paired twitch torques electrically evoked at 10Hz (Dt10Hz) of the exercised limb (EL), after FAT20% (light green dashed line) and FAT40% (dark green line). +++ Irrespective of the levels of induced fatigue, significant Dt10Hz decrease in the EL ($p < 0.001$), §§ irrespective of the time, Dt10Hz decrease more after FAT40% than FAT20% in the EL ($p < 0.01$).

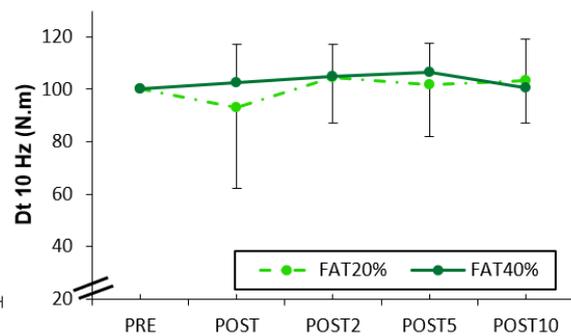


Figure 3D : Potentiated paired twitch torques electrically evoked at 10Hz (Dt10Hz) of the exercised limb (EL), after FAT20% (light green dashed line) and FAT40% (dark green line).

Significant limb \times levels of induced fatigue \times time effects were observed for VA ($F_{(4,241)} = 3.24$, $p = 0.013$) (Figure 4A and B). In the EL (Figure 4A), VA reduction was significantly more pronounced after FAT40% than FAT20% at POST ($p < 0.001$) and POST5 ($p < 0.05$). After FAT40%, VA significantly decreased between PRE-POST ($-29.98 \pm 17.52\%$, $p < 0.001$, ES = 2.44); PRE-POST2 ($-15.27 \pm 12.42\%$, $p < 0.001$, ES = 1.40); PRE-POST5 ($-18.72 \pm 13.07\%$, $p < 0.001$, ES = 1.68); PRE-POST10 ($-12.87 \pm 11.89\%$, $p = 0.007$, ES = 1.16). After FAT20%, VA declined between PRE- POST ($-12.65 \pm 11.28\%$, $p < 0.001$, ES = 1.60), PRE-POST2 ($-11.72 \pm 10.86\%$, $p < 0.001$, ES = 1.57), PRE-POST5 ($-11.21 \pm 8.96\%$, $p = 0.001$, ES = 1.63). At POST, significant correlations between MVIC and VA declines in the EL were observed for both exercise severity ($r = 0.54$, $p = 0.048$ and $r = 0.71$, $p = 0.006$ for FAT20% and FAT40%, respectively).

In the NEL, no significant modification of VA was noticed ($p > 0.05$) (Figure 4B).

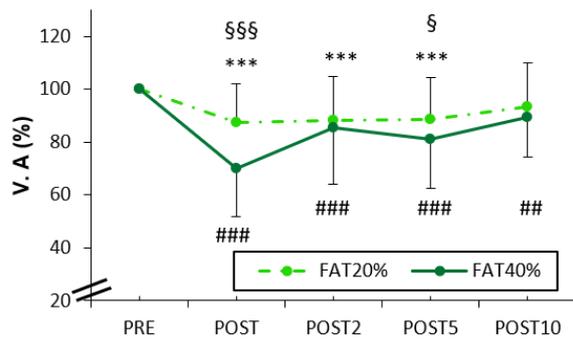


Figure 4A: Voluntary activation (VA) of the exercised limb (EL) after FAT20% (light green dashed line) and FAT40% (dark green line). *** Significant MVIC decrease in EL after FAT20% compare to PRE ($p < 0.001$), ### Significant MVIC decrease in EL after FAT40% compare to PRE ($p < 0.001$), §§§,§ VA decrease more after FAT40% than FAT20% in the EL ($p < 0.01$, $p < 0.05$ respectively).

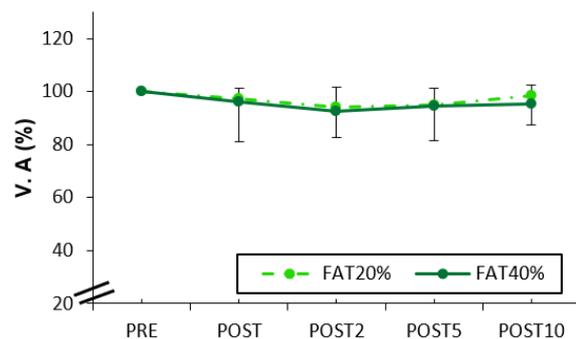


Figure 4B: Voluntary activation (VA) of the non-exercised limb (NEL) after FAT20% (light green dashed line) and FAT40% (dark green line)

Significant time ($F_{(4,252)} = 2.56$, $p = 0.039$) and limb ($F_{(1,252)} = 12.92$, $p < 0.001$) effects were found for the VL RMS/Mmax values. Regardless of the limb and levels of induced fatigue, POST2 values were lower than PRE ($-21.48 \pm 0.33\%$, $p = 0.029$, $ES = 0.24$). Regardless of time and levels of induced fatigue, values in the EL were smaller than those of the NEL ($p < 0.001$). No significant modification of the VM RMS/Mmax values was observed ($p > 0.05$).

Perceived fatigue and perceived muscle soreness

Regardless of the limb and levels of induced fatigue, a significant time effect was observed on PMF ($F_{(1,41)} = 86.04$; $p < 0.001$) and PMS scores ($F_{(1,104)} = 36.81$; $p < 0.001$; Table 1). PMF and PMS scores significantly increased respectively at POST ($p < 0.001$; $ES = 0.40$) and at POST10 compared to PRE ($p < 0.001$; $ES = 0.83$) (Table 1). Regardless of levels of induced fatigue, no significant correlation was observed between increased PMF or PMS scores and MVIC reductions observed in the EL or the NEL ($p > 0.05$).

			+++	
			PRE	POST
FAT20%	PMF (0-10)		1.03 ± 1.03	4.79 ± 1.97
FAT40%	PMF (0-10)		1.19 ± 1.03	4.92 ± 2.09
			PRE	POST10
FAT20%	PMS (0-10)	EL	0.34 ± 0.64	0.93 ± 1.17
		NEL	0.26 ± 0.39	0.88 ± 1.11
FAT40%	PMS (0-10)	EL	0.28 ± 0.52	0.93 ± 1.10
		NEL	0.30 ± 0.43	1.09 ± 1.12

Table 1 : Perceived muscle soreness (PMS) of the EL (exercised limb) and the NEL (non-exercised limb), and perceived motor fatigue (PMF), for FAT20% and FAT40% conditions.+++ Irrespective of the limb and levels of induced fatigue, significant increases in PMF and PMS were observed ($p < 0.001$)

Discussion

This study aimed to investigate the impact of unilateral submaximal KE eccentric exercises inducing two distinct motor performance fatigue in the EL (i.e., FAT20% and FAT40%) on contralateral motor performance fatigue in the NEL. Although both exercises induced crossover fatigue in the NEL, no significant difference was observed between levels of induced fatigue. Interestingly, crossover fatigue in the NEL did not fully recover after 10 minutes. Dependently of levels of induced fatigue, peripheral and central indicators participated to motor performance fatigue in the EL. In contrast, no significant alterations of peripheral and central indicators were noted in the NEL. However, irrespective of levels of induced fatigue, an overall increase in motor perceived fatigue was reported immediately post-exercise. In addition, a global increase in perceived muscle soreness was observed across at POST10.

In the present study, the unilateral fatiguing exercises of the EL were stopped after a MVIC decreased of 20% (FAT20%) or 40% (FAT40%). To attain these amounts of MVIC reduction, a larger number of contractions and a greater total amount of TTI were produced during FAT40%. The number of contractions performed during the unilateral eccentric exercises is smaller than previous studies realized in the knee extensors reporting MVIC decreases in the same extent to the present study (Souron et al., 2018; Da Silva et al., 2021; Ruas et al., 2022; Royer et al., 2022). Differences in exercise intensity, exercise velocity and/or training status of the participants could account for these discrepant observations. After FAT20%, MVIC decrease

reached at POST in the EL (i.e., -24.3%) was comparable to recent studies involving maximal (Royer) or submaximal (Skurvydas et al., 2011; Da Silva et al., 2021) KE eccentric contractions. Likewise, MVIC decreases observed at POST in the EL after FAT40% (i.e., -44.9%) matched with a previous study involving maximal KE eccentric contractions (Souron et al., 2018). In addition, MVIC decrease observed in the EL persisted up to 10 minutes after completion of both levels of induced fatigue (i.e., -15.6% and -27.2% for FAT20% and FAT40%, respectively) (Massamba et al., 2022) and MVIC reductions were greater after FAT40% compared with FAT20% at each time of measure.

Here, peripheral fatigue accounts for the MVIC impairments since significant reductions of Dt100Hz, Dt10Hz and Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio were observed immediately after both levels of induced fatigue (Da Silva 2021; Royer 2022) and remained altered throughout the 10 minutes of assessment. Like MVIC, Dt100Hz and Dt10Hz alterations were greater after FAT40% compared to FAT20% indicating higher intramuscular metabolic perturbation (Broxterman et al., 2017; Hureau et al., 2022) for FAT40%. However, the Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio impairment, indicating low-frequency fatigue, did not differ between levels of induced fatigue. This prolonged low-frequency evoked torque depression is ascribable to a fatigue-induced reduction of Ca²⁺ release into the sarcoplasmic reticulum involving intrinsic alterations in the Ca²⁺ pump (Watanabe & Wada 2016 ; Tupling et al., 2000).

In addition to peripheral fatigue, significant decreases in VA of the KE were reported at POST underlining the occurrence of central fatigue in the EL. VA decline was more important immediately post-exercise after FAT40% (i.e., -29.98%) compared to FAT20% (i.e., -12.65%), and VA remained depressed until 10 and 5 minutes for FAT40% and FAT20%, respectively. Previous studies have reported significant VA decrease following unilateral KE eccentric exercise (Souron et al., 2018; Da Silva et al., 2021; Massamba et al., 2022; Ruas et al., 2022; Royer et al., 2022). Interestingly, VA impairments after both exercise severities were significantly correlated with MVIC decreases evidencing a dependence of central fatigue to MVIC reduction. Similar results were observed after a unilateral eccentric exercise performed in the knee flexor muscles (Gioda et al., 2024). In addition to KE VA, we measured RMS/Mmax values of vastii muscles and only VM RMS/M values were reduced at 2 minutes post-exercise (e.g., regardless of the limb and levels of induced fatigue). Taken together, these observations highlighted that central fatigue occurred after both levels of induced fatigue with greater impairments after FAT40%. Group III-IV muscle afferents promoting central fatigue during exercise to limit peripheral fatigue may have been more activated during FAT40% as reflected

by the greater decreases in Dt100Hz and Dt10Hz. Group III-IV muscle afferents firing were likely heightened, possibly due to greater concentration of metabolites after FAT40% (Loscher and Nordlund, 2002; Martin et al., 2009). Consequently, MVIC impairment in the EL was ascribable to both peripheral and central fatigue and was dependent to fatigue-induced levels. Last, and regardless of levels of induced fatigue, perceived motor fatigue was significantly increased at POST. This observation is consistent with previous research performed in the knee extensors (Da Silva et al., 2021) and with a recent crossover fatigue study realized in the knee flexors (Gioda et al., 2024). Considering the potential interaction between motor performance fatigue and perceived motor fatigue (Enoka and Duchateau, 2016; Micklewright et al., 2017; Behrens et al., 2023), this global feeling of fatigue may contribute to decreased performance in the EL, although no correlation was observed between MVIC decreases in the EL and increased PMF scores.

Contrary to our hypothesis, and although crossover fatigue occurred after both exercises, MVIC reductions in the NEL reported at POST were not significantly different between FAT20% and FAT40% (i.e., -8.8% and -8.3%, respectively). This is the first study demonstrating the independence of crossover fatigue on levels of fatigue induced in the EL after unilateral eccentric exercises. To the best of our knowledge, only Doix et al. (2013) showed that higher levels of fatigue in the exercised limb could influence crossover fatigue of the knee extensor muscles in the non-exercised limb. Indeed, in their study, while 10% MVIC decrease in the EL generated non-significant crossover fatigue in the NEL (i.e., -4.9%), 18% of MVIC decrease in the EL were necessary to evidence a significant crossover fatigue of -11% in the NEL. It is noteworthy that the current study employed submaximal eccentric contractions instead of maximal isometric contractions to induce muscle fatigue. Then, both contraction type (i.e., isometric vs eccentric) and/or the intensity (i.e., maximal vs submaximal) may account for these discrepant observations. To date, few studies have examined the effect of unilateral eccentric exercise on crossover fatigue (Grabiner and Owings, 1999; Hedayatpour et al., 2018; Miller et al., 2020; Marathamuthu et al., 2022; Gioda et al., 2024a; Gioda et al., in revision) and two of them failed to evidence crossover fatigue (Grabiner & Owings, 1999; Miller et al., 2020). The level of crossover fatigue observed here agrees with those reported (i.e., ranging from -8% to -14%) in knee extensors (Hedayatpour et al., 2018), knee flexors (Gioda et al., 2024; Gioda et al., in revision) and plantar flexors (Marathamuthu et al., 2022) for MVIC reductions in the exercised limb ranging from -16% to -29%. Considering the absence of significant correlation between the MVIC reductions between the EL and the NEL observed here and earlier (Gioda

et al., 2024; Gioda et al., in revision), it might be suggested that crossover fatigue in the NEL is not dependant of MVIC impairment in the EL. Further studies are necessary to ascertain this hypothesis.

Another interesting result of the present study is related to the prolonged duration of crossover fatigue (i.e., up to 10 minutes) regardless of levels of induced fatigue. Very few studies have investigated the persistence of crossover fatigue during the early recovery period (Arora et al., 2015; Prieske et al. 2017; Marathamuthu et al., 2022; Zahiri et al., 2024). In a recent study, MVIC in the non-exercised limb was still impaired at 3 and 5 minutes (i.e., -15.8% and -8.5%, respectively) after two-100s maximal voluntary isometric contractions of the KE (Zahiri et al., 2024). In addition, plantar flexors' MVIC of the non-exercised limb was still reduced by ~7% 10 minutes after a submaximal eccentric exercise (Marathamuthu et al., 2022). Here, the MVIC reductions in the NEL were significantly different from PRE values until 5 (i.e., -10.5%) and 10 minutes (i.e., -8.7%) after FAT20% and FAT40%, respectively. It is worth mentioning that a strong trend (i.e., -7.5%; $p=0.057$) for a MVIC reduction was still observed at 10 minutes after FAT20%. Collectively, these observations emphasized the prolonged duration of crossover fatigue during early recovery period (i.e., up to 10 minutes). However, our immediate MVIC impairment observed, it seems that this prolonged crossover fatigue is not dependant of levels of induced fatigue.

In the literature, different underlying mechanisms have been proposed to explain crossover fatigue (Halperin et al., 2015; Behm et al., 2021). One could lie in the observation of involuntary increases in electromyographic activity and force production in a rested contralateral homologous muscle during a unilateral exercise performed in the ipsilateral muscle (Zijdewind et al., 2001; Post et al., 2008). However, in the present study, low KE electromyographic activity levels were observed in the NEL throughout the fatiguing exercises (i.e., ~2% of maximal electromyographic activity recorded at PRE). Consequently, it is hardly conceivable that this level of activity participated to the crossover fatigue observed in the NEL. In addition, regardless of levels of induced fatigue, no changes in Dt100Hz, Dt10Hz, or the Dt10Hz-to-Dt100Hz ratio were observed, as well as in VA and RMS/Mmax values in the NEL. The scientific literature regarding the implication of peripheral fatigue in crossover fatigue studies is scarce and divergent. To date, impaired electrically evoked force in the non-exercised limb was reported after unilateral isometric exercises of the first dorsal interosseous muscle (Post et al., 2008), after unilateral cycling exercise of the lower limb (Aboodarda et al., 2020) and after

a unilateral eccentric exercise of the knee flexors (Gioda et al. 2024a). In contrast, and although crossover fatigue was observed, electrically evoked force of the non-exercised limb did not change after a unilateral isometric exercise of the knee extensors (Doix et al., 2013) and after a unilateral eccentric exercise of the plantar flexors (Marathamuthu et al., 2022). Differences in the muscle groups studied (i.e., knee extensors vs. plantar flexors vs. knee flexors) and/or methodological differences (i.e., single resting twitch vs. double potentiated twitch) could account for these discrepant observations.

Regarding central fatigue, no significant modification of VA was observed in the present study. This result contradicts with voluntary activation impairments ranging from ~3.5% to ~15% reported in the non-exercised contralateral homologous knee extensors after isometric fatiguing exercises (Doix et al., 2013; Rattey et al., 2006; Martin & Rattey, 2007) and after an eccentric fatiguing exercise in the plantar flexors (Marathamuthu et al., 2022). However, our observation agrees with two recent studies realized on the knee flexors inducing crossover fatigue after unilateral eccentric exercises (Gioda et al., 2024, Gioda et al., in revision). Again, variations in the types of fatiguing exercises performed and/or the muscle groups studied could contribute to these divergent findings. Hence, within the limits of the central fatigue parameters examined in the present study, it appears that the motor performance fatigue observed in the NEL was not influenced by VA impairment.

Finally, considering the increased perceived motor fatigue induced by the exercises performed in the EL, it can be suggested, as for the EL, that this greater perception of fatigue may have contributed to the crossover fatigue observed in the NEL at POST. Similar observations have been recently reported in crossover fatigue studies performed in the knee flexors (Gioda et al., 2024; Gioda et al., in revision). According to the 'sensory tolerance limit' concept (Gandevia, 2001; Hureau et al. 2018; Thomas et al. 2018), it can be assumed that group III/IV afferents' inhibitory feedback from the EL may have induced an unpleasant exercise perception participating to the crossover fatigue in the NEL. In addition, irrespective of limb and levels of induced fatigue, we found a general increase in perceived muscle soreness at POST10. These findings are consistent with previous research suggesting that contributed to decreased performance and its persistence over time in the non-exercised plantar flexors after a unilateral eccentric exercise (Marathamuthu et al., 2022). Increased pain can impair force production capacity of the tested muscle (Norbury et al. (2022a), as well as alter voluntary activation of the contralateral muscles (Norbury et al. 2022b). Then, although we did not evidence VA impairment in the NEL, the reduced MVIC observed up to 10 minutes could be associated with a greater global perceived muscle soreness and probably to persistent perceived motor fatigue.

Conclusion

The current study highlights that the level of fatigue induced in the exercised limb does not influence the magnitude of immediate crossover fatigue observed in the contralateral homologous non-exercised limb. Immediate motor performance fatigue in the EL stemmed from a combination of peripheral and central fatigue as well as increased perceived motor fatigue and prolonged effects involved increased perceived muscle soreness. In contrast, motor performance fatigue in the NEL was not influenced by peripheral or central fatigue. Notably, our findings hint at the potential role of perceived motor fatigue (including perceived muscle soreness) in the immediate and prolonged crossover fatigue in the NEL.

References

- Aboodarda, S. J., Pageaux, B., Angius, L., Hopker, J., Marwood, S., Greenhouse-Tucknott, A., & Marcora, S. M. (2020). Effects of pre-induced fatigue vs. concurrent pain on exercise tolerance, neuromuscular performance and corticospinal responses of locomotor muscles. *Journal of Applied Physiology*, 129(4), 856-864. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00427.2020>
- Arora, S., Budden, S., Byrne, J. M., & Behm, D. G. (2015). Effect of unilateral knee extensor fatigue on force and balance of the contralateral limb. *European Journal of Applied Physiology*, 115(11), 2177–2187. <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3198-5>
- Behm, D. G., Alizadeh, S., Hadjizedah Anvar, S., Hanlon, C., Ramsay, E., Mahmoud, M. M. I., & Fisher, J. (2021). Non-local muscle fatigue effects on muscle strength, power, and endurance in healthy individuals: A systematic review with meta-analysis. *Sports Medicine*, 51(9), 1893-1907. <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01456-w>
- Behrens, M., Gube, M., Chaabene, H., Prieske, O., Zenon, A., Broscheid, K. C., Schega, L., Husmann, F., & Weippert, M. (2023). Fatigue and human performance: An updated framework. *Sports Medicine*, 53(1), 7–31. <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01748-2>
- Besomi, M., Devecchi, V., Falla, D., McGill, K., Kiernan, M. C., Merletti, R., ... & Hodges, P. W. (2024). Consensus for experimental design in electromyography (CEDE) project: Checklist for reporting and critically appraising studies using EMG (CEDE-Check). *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 76, 102874. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2024.102874>
- Broxterman, R. M., Layec, G., Hureau, T. J., Amann, M., & Richardson, R. S. (2017). Skeletal muscle bioenergetics during all-out exercise: mechanistic insight into the oxygen uptake slow component and neuromuscular fatigue. *Journal of Applied Physiology*, 122(5), 1208-1217.
- Brownstein, C. G., Rimaud, D., Singh, B., Fruleux-Santos, L. A., Sorg, M., Micklewright, D., & Millet, G. Y. (2021). French translation and validation of the Rating-of-Fatigue Scale. *Sports Medicine Open*, 7, 41. <https://doi.org/10.1186/s40798-021-00316-8>
- Da Silva F, Monjo F, Zghal F, Chorin F, Guérin O, & Colson SS. (2021). Altered position sense after submaximal eccentric exercise-inducing central fatigue. *Medicine and science in sports and exercise*, 53(1), 218–227. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002444>

- Doix, A. C. M., Lefèvre, F., & Colson, S. S. (2013). Time course of the cross-over effect of fatigue on the contralateral muscle after unilateral exercise. *PLoS One*, 8(5), e64910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064910>
- Elmer, S. J., Amann, M., McDaniel, J., Martin, D. T., & Martin, J. C. (2013). Fatigue is specific to working muscles: No cross-over with single-leg cycling in trained cyclists. *European Journal of Applied Physiology*, 113(2). <https://doi.org/10.1007/s00421-012-2455-0>
- Enoka, R. M., & Duchateau, J. (2016). Translating fatigue to human performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 48(11), 2228–2238. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000929>
- Gandevia, S. C. (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiological Reviews*, 81(4), 1725–1789. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1725>
- Garnier, Y. M., Paizis, C., & Lepers, R. (2019). Corticospinal changes induced by fatiguing eccentric versus concentric exercise. *European Journal of Sport Science*, 19(2), 166-176. <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1508503>
- Gioda, J., Da Silva, F., Monjo, F., Corcelle, B., Bredin, J., Piponnier, E., & Colson, S. S. (2024). Immediate crossover fatigue after unilateral submaximal eccentric contractions of the knee flexors involves peripheral alterations and increased global perceived fatigue. *Plos one*, 19(2), e0293417.
- Gioda, J., Da Silva, F., Corcelle, B., Monjo, F., Piponnier, E., Bredin, J., & Colson, S. S. (en révision). Muscle contraction type does not influence the etiology of the immediate crossover fatigue evidenced after submaximal unilateral exercises of knee flexor muscles. *Helion*.
- Grabner, M. D., & Owings, T. M. (1999). Effects of eccentrically and concentrically induced unilateral fatigue on the involved and uninvolved limbs. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 9(3), 185-189. [https://doi.org/10.1016/S1050-6411\(98\)00031-5](https://doi.org/10.1016/S1050-6411(98)00031-5)
- Halperin, I., Chapman, D. W., & Behm, D. G. (2015). Non-local muscle fatigue: Effects and possible mechanisms. *European Journal of Applied Physiology*, 115(10), 2031-2048. <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3199-9>
- Halperin, I., Copithorne, D., & Behm, D. G. (2014). Unilateral isometric muscle fatigue decreases force production and activation of contralateral knee extensors but not elbow flexors. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 39(12), 1338-1344. <https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0125>
- Hedayatpour, N., Izanloo, Z., & Falla, D. (2018). The effect of eccentric exercise and delayed onset muscle soreness on the homologous muscle of the contralateral limb. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 41, 154-159. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2018.01.002>
- Hureau, T. J., Broxterman, R. M., Weavil, J. C., Lewis, M. T., Layec, G., & Amann, M. (2022). On the role of skeletal muscle acidosis and inorganic phosphates as determinants of central and peripheral fatigue: A 31P-MRS study. *The Journal of physiology*, 600(13), 3069-3081.
- Hureau, T. J., Romer, L. M., & Amann, M. (2018). The ‘sensory tolerance limit’: A hypothetical construct determining exercise performance? *European Journal of Sport Science*, 18(1), 13–24. <https://doi.org/10.1080/17461391.2016.1252428>
- Kawamoto, J. E., Aboodarda, S. J., & Behm, D. G. (2014). Effect of differing intensities of fatiguing dynamic contractions on contralateral homologous muscle performance. *Journal of Sports Science and Medicine*, 13(4), 836-845.
- Löscher WN, Nordlund MM. Central fatigue and motor cortical excitability during repeated shortening and lengthening actions. *Muscle Nerve*. 2002; 25(6): 864–72.
- Marathamuthu, S., Selvanayagam, V. S., & Yusof, A. (2022). Contralateral effects of eccentric exercise and DOMS of the plantar flexors: Evidence of central involvement. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 93(2), 240-249. <https://doi.org/10.1080/02701367.2021.2026165>

- Martin, P. G., & Rattey, J. (2007). Central fatigue explains sex differences in muscle fatigue and contralateral cross-over effects of maximal contractions. *Pflügers Archiv*, 454(6), 957-969. <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0308-8>
- Martin V, Dousset E, Laurin J, Gondin J, Gautier M, Decherchi P. Group III and IV muscle afferent discharge patterns after repeated lengthening and shortening actions. *Muscle Nerve*. 2009;40(5):827-37.
- Massamba, A., Hucteau, E., Mallard, J., Ducrocq, G. P., Favret, F., & Hureau, T. J. (2022). Exercise-Induced Fatigue in Hamstring versus Quadriceps Muscles and Consequences on the Torque-Duration Relationship in Men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 54(12), 2099-2108. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000003007>
- Merton, P. A. (1954). Voluntary strength and fatigue. *The Journal of Physiology*, 123(3), 553-564. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1954.sp005060>
- Micklewright, D., St Clair Gibson, A., Gladwell, V., & Al Salman, A. (2017). Development and validity of the Rating-of-Fatigue Scale. *Sports Medicine*, 47(11), 2375-2393. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0711-5>
- Miller, W., Kang, M., Jeon, S., & Ye, X. (2019). A meta-analysis of non-local heterologous muscle fatigue. *Journal of Trainology*, 8(1), 9-18. https://doi.org/10.17338/trainology.8.1_9
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00421-013-2760-2>
- Norbury, R., Smith, S. A., Burnley, M., Judge, M., & Mauger, A. R. (2022a). The effect of elevated muscle pain on neuromuscular fatigue during exercise. *European Journal of Applied Physiology*, 122(1), 113-126. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04814-1>
- Norbury, R., Smith, S. A., Burnley, M., Judge, M., & Mauger, A. R. (2022b). The effect of hypertonic saline evoked muscle pain on neurophysiological changes and exercise performance in the contralateral limb. *Experimental Brain Research*, 240(5), 1423-1434. <https://doi.org/10.1007/s00221-022-06342-6>
- Paillard, T., Chaubet, V., Maitre, J., Dumitrescu, M., & Borel, L. (2010). Disturbance of contralateral unipedal postural control after stimulated and voluntary contractions of the ipsilateral limb. *Neuroscience Research*, 68(4), 301-306. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2010.08.004>
- Post, M., Bayrak, S., Kernell, D., & Zijdwind, I. (2008). Contralateral muscle activity and fatigue in the human first dorsal interosseous muscle. *Journal of Applied Physiology*, 105(1), 70-82. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01298.2007>
- Prieske, O., Aboodarda, S. J., Benitez Sierra, J. A., Behm, D. G., & Granacher, U. (2017). Slower but not faster unilateral fatiguing knee extensions alter contralateral limb performance without impairment of maximal torque output. *European Journal of Applied Physiology*, 117(2), 323-334. <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3492-5>
- Proske, U., Gregory, J. E., Morgan, D. L., Percival, P., Weerakkody, N. S., & Canny, B. J. (2004). Force matching errors following eccentric exercise. *Human Movement Science*, 23(3), 365-378. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2004.08.012>
- Rattey, J., Martin, P. G., Kay, D., Cannon, J., & Marino, F. E. (2006). Contralateral muscle fatigue in human quadriceps muscle: Evidence for a centrally mediated fatigue response and cross-over effect. *Pflügers Archiv*, 452(2), 199-207. <https://doi.org/10.1007/s00424-005-0027-4>
- Regueme, S., Barthélemy, J., & Nicol, C. (2007). Exhaustive stretch-shortening cycle exercise: No contralateral effects on muscle activity in maximal motor performances. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 17(5), 547-555.
- Royer, N., Nosaka, K., Doguet, V., & Jubeau, M. (2022). Neuromuscular responses to isometric, concentric, and eccentric contractions of the knee extensors at the same torque-time integral. *European Journal of Applied Physiology*, 122(1), 127-139. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04817-y>

- Ruas, C. V., Latella, C., Taylor, J. L., Haff, G. G., & Nosaka, K. (2022). Early Detection of Prolonged Decreases in Maximal Voluntary Contraction Force after Eccentric Exercise of the Knee Extensors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 54(2), 267-279.
- Schober, P., Boer, C., & Schwarte, L. A. (2018). Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesthesia & analgesia*, 126(5), 1763-1768.
- Skurvydas, A., Brazaitis, M., Venckūnas, T., Kamandulis, S., Stanislovaitis, A., & Zuoza, A. (2011). The effect of sports specialization on musculus quadriceps function after exercise-induced muscle damage. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 36(6), 873-880.
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3816-0>
- Thomas, K., Goodall, S., & Howatson, G. (2018). Performance fatigability is not regulated to a peripheral critical threshold. *Exercise and sport sciences reviews*, 46(4), 240-246.
- Todd, G., Petersen, N. T., Taylor, J. L., & Gandevia, S. C. (2003). The effect of a contralateral contraction on maximal voluntary activation and central fatigue in elbow flexor muscles. *Experimental Brain Research*, 150(3). <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1379-7>
- Triscott, S., Gordon, J., Kuppaswamy, A., King, N., Davey, N., & Ellaway, P. (2008). Differential effects of endurance and resistance training on central fatigue. *Journal of sports sciences*, 26(9), 941-951. <https://doi.org/10.1080/02640410701885439>
- Tupling, R., Green, H., Grant, S., Burnett, M., & Ranney, D. (2000). Postcontractile force depression in humans is associated with an impairment in SR Ca²⁺ pump function. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 278(1), R87-R94.
- Watanabe, D., & Wada, M. (2016). Predominant cause of prolonged low-frequency force depression changes during recovery after in situ fatiguing stimulation of rat fast-twitch muscle. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 311(5), R919-R929.
- Zahiri, A., Goudini, R., Alizadeh, S., Daneshjoo, A., Mahmoud, M. M., Konrad, A., & Behm, D. G. (2024). The duration of non-local muscle fatigue effects. *Journal of Sports Science & Medicine*, 23(2), 425–437.
- Zijdewind, I., & Kernell, D. (2001). Bilateral interactions during contractions of intrinsic hand muscles. *Journal of Neurophysiology*, 85(5), 1907-1913. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.5.1907>
- Zijdewind, I., Zwarts, M. J., & Kernell, D. (1998). Influence of a voluntary fatigue test on the contralateral homologous muscle in humans? *Neuroscience Letters*, 253(1), 41-44. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00609-0M](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00609-0M)

Synthèse de l'étude IV

Objectif : Cette étude visait à examiner l'impact de deux exercices impliquant des contractions excentriques unilatérales sous-maximales d'extension du genou induisant différents niveaux de fatigue, sur la fatigue controlatérale.

Méthodes : Quinze participants, comprenant 8 hommes (âgés de $22,3 \pm 3,6$ ans) et 7 femmes (âgées de $20,1 \pm 1,7$ ans), ont aléatoirement réalisé des exercices excentriques unilatéraux des extenseurs du genou à 80 % de la contraction excentrique volontaire maximale (MVEC) jusqu'à une réduction de 20 % (FAT20 %) ou 40 % (FAT40 %) de la contraction isométrique volontaire maximale (MVIC) du membre exercé (EL). La fatigue de performance motrice, la fatigue motrice perçue et leurs mécanismes sous-jacents ont été évalués. Les évaluations ont été réalisées avant (PRE), immédiatement après (POST), 2 minutes après (POST2), 5 minutes après (POST5) et 10 minutes après (POST10) les exercices fatigants sur le membre exercé (EL) et le membre non exercé (NEL).

Résultats : Une fatigue controlatérale a été mise en évidence après les deux exercices (FAT20 % et FAT40 %). Le niveau de fatigue induit dans le membre exercé à POST ($-24,3 \pm 5,9$ % de PRE contre $-44,9 \pm 8,9$ % de PRE) n'a pas influencé significativement la diminution de la MVIC du membre non exercé ($-8,3 \pm 10,2$ % contre $-8,8 \pm 10,5$ %, respectivement). Aucune altération significative des paramètres neuromusculaires (c'est-à-dire des facteurs centraux ou périphériques) n'a été observée dans le membre non exercé suite à la réalisation des exercices proposés. Cependant, une augmentation globale de la fatigue motrice perçue à POST et de la douleur musculaire perçue à POST10 dans les deux membres a été observée. La fatigue dans le membre exercé a été maintenue jusqu'à 10 minutes après l'arrêt de l'exercice, dans une moindre mesure après FAT20 % qu'après FAT40 % (PRE-POST2 : $-17,6$ % contre $-30,9$ % ; PRE-POST5 : $-15,0$ % contre $-32,7$ % ; PRE-POST10 : $-15,7$ % contre $-27,2$ %, respectivement). Dans le NEL, la perte de MVIC à POST10 n'était plus significativement différente de PRE après FAT20 %, alors qu'elle restait significativement altérée jusqu'à POST10 après FAT40 %.

Conclusion : Ces résultats suggèrent que le niveau de fatigue dans le membre exercé n'a pas influencé la fatigue controlatérale du membre non exercé. La fatigue motrice perçue explique probablement cette fatigue controlatérale.

DISCUSSION GENERALE

Ce travail doctoral avait pour objectifs d'étudier les effets aigus d'un exercice physique unilatéral sur la fatigue du membre homologue controlatéral non exercé et d'améliorer sa compréhension : i) en questionnant 'l'influence de certains facteurs tels que le sexe des participants, le mode de contraction et la sévérité de la fatigue induite sur ce phénomène, et ii) en examinant les mécanismes sous-jacents à la fatigue controlatérale en relation avec ces facteurs d'influence potentiels.

Les travaux menés se sont principalement concentrés sur l'effet d'exercices unilatéraux excentriques sous-maximaux au niveau de groupes musculaires croisant l'articulation du genou. La variabilité des protocoles expérimentaux (e.g., caractéristiques des populations étudiées, protocoles de fatigue appliqués, modalités d'évaluation de la fatigue non standardisées) et le nombre limité d'études disponibles sur le sujet ne permettaient pas d'établir de consensus sur le phénomène de fatigue controlatérale, ces facteurs d'influence, et ses mécanismes sous-jacents. Ce travail doctoral s'inscrit dans le prolongement des hypothèses récentes suggérant une fatigue controlatérale d'origine centrale concomitante à une augmentation de la douleur perçue, telles que formulées dans les travaux de Hedaypour et al. (2018) et Marathamuthu et al. (2022). Cependant, l'étiologie de la fatigue controlatérale n'a été que partiellement étudiée dans ces recherches. Les récents développements des modèles de fatigue, incluant l'interaction entre la fatigue de la performance motrice et la fatigue motrice perçue, nous ont incités à évaluer systématiquement les origines potentielles de la fatigue controlatérale au sein de ces deux dimensions dans nos travaux (Behrens et al., 2023).

Ce programme de recherche visait à apporter de nouvelles informations concernant trois questions non élucidées dans la littérature : i) Quels sont les effets d'un exercice unilatéral des membres inférieurs sur la fatigue des muscles homologues controlatéraux non exercés ?, ii) La fatigue controlatérale peut-elle être influencée par le mode de contraction, le sexe des participants et la sévérité de la fatigue induite sur le membre exercé ?, iii) Quels mécanismes sous-jacents peuvent expliquer la fatigue controlatérale et existe-t-il des interactions entre ces mécanismes et le mode de contraction, le sexe des participants, ainsi que la sévérité de la fatigue induite sur le membre exercé ? Dans une première partie, nous présenterons pour chacune de ces questions les principaux résultats issus de nos études, suivis des principales limites de ce travail doctoral et des perspectives éventuelles. La seconde partie replacera ce travail dans un contexte général et évoquera des perspectives cliniques.

Discussion des résultats - limites - perspectives

Quels sont les effets d'un exercice unilatéral des membres inférieurs sur la fatigue les muscles homologues controlatéraux non exercés ?

Synthèse et discussion des résultats

L'ensemble des études réalisées dans ce travail doctoral rapportent une **diminution de la MVIC du membre homologue controlatéral immédiatement après la réalisation d'un exercice unilatéral** (i.e., à POST).

Les valeurs de cette diminution, comprises entre 6,7 % et 10,3 %, confirment la présence d'une fatigue controlatérale et sont cohérentes avec les niveaux de chute de force rapportés sur le NEL dans des études antérieures (i.e., de -8 % à -14 % de la MVIC pré-test) (Hedayatpour et al., 2018; Marathamuthu et al., 2022; Kawamoto et al., 2014; Farrow et al., 2021; Post et al., 2008; Doix et al., 2013; Martin et Rattey, 2007).

Bien que l'étude des effets prolongés d'un exercice unilatéral sur la fatigue du membre homologue non exercé (i.e., récupération précoce et retardée) n'était pas l'objet principal de ce travail de thèse, les données recueillies permettent d'enrichir la littérature sur cette question. Les études III et IV, réalisées sur les muscles extenseurs du genou, corroborent l'observation d'une chute de MVIC, rapportée précédemment sur les muscles extenseurs du genou (Hedayatpour et al., 2018; Zahiri et al., 2024) et sur les muscles fléchisseurs plantaires (Marathamuthu et al., 2022), non exercés, qui perdure **jusqu'à 10 minutes** après l'exercice (i.e., POST10) (i.e., récupération précoce). Les études I et II, réalisées sur les muscles fléchisseurs du genou, ne rapportent **pas d'altérations prolongées** (i.e., récupération retardée) **de la MVIC à POST 24**. Ce résultat peut sembler surprenant au vu de l'étude de Marathamuthu et al. (2022), qui rapporte des effets prolongés des exercices excentriques unilatéraux sur la performance des muscles homologues controlatéraux, pouvant durer jusqu'à 72 heures. Cependant, cette étude ayant été réalisée sur les muscles fléchisseurs plantaires et non sur les muscles fléchisseurs du genou, la divergence des résultats avec les études I et II pourrait être liée à la spécificité du groupe musculaire évalué. (Marathamuthu et al., 2022).

Toutefois, il est possible que l'exercice excentrique de type Nordic Hamstring Exercise (effectué de façon unilatérale) réalisé dans nos études n'ait pas suffisamment induit de dommages musculaires sur le membre exercé pour observer des altérations prolongées de la

performance motrice du membre exercé mais également du membre non exercé (voir 1ère partie - chapitre 2 : mécanismes de la fatigue controlatérale). En effet, une étude a récemment montré que ce type d'exercice ne soumettait les muscles ischio-jambiers qu'à une contrainte excentrique sur de grandes longueurs musculaires, la majeure partie de l'allongement étant assurée par les structures tendineuses (Pincheira et al., 2022). Cette faible contrainte mécanique pourrait expliquer la récupération rapide de la performance motrice après les exercices excentriques du membre exercé et par conséquent du membre non exercé réalisés lors des études I et II (voir chapitre 2, Mécanismes). Cette hypothèse semble être étayée par une faible augmentation des scores de douleurs musculaires perçues dans les études I et II comparativement à ceux observées dans une étude précédente (i.e., 4,0 à POST et 3,3 à POST 24 sur le EL, 1,6 à POST et POST24 sur le NEL) (Marathamuthu et al., 2022).

Considérations méthodologiques

Dans ce travail doctoral, conformément aux travaux princeps de Zijdwind et al. (1998), la fatigue controlatérale est définie par des critères de fatigabilité des performances motrices, dont la baisse de la MVIC constitue l'indicateur principal. Cependant, l'analyse de la littérature rapportent une diversité de protocoles d'évaluation de la fatigue dite « non localisée » et de la fatigue controlatérale. Certains tests reposent sur la réalisation d'une seule contraction maximale volontaire post-exercice, comme nous l'avons fait, tandis que d'autres se basent sur des MVC répétées, entrecoupées de périodes de repos prolongées ($\geq 30s$), ou sur un exercice sous-maximal réalisé jusqu'à l'épuisement (voir pour revue Halperin et al., 2015).

Dès lors, nous pouvons nous interroger sur la modalité d'évaluation la plus appropriée pour identifier et mesurer la magnitude de la fatigue controlatérale.

Halperin et al. (2015) ainsi que Behm et al. (2021) questionnent dans leurs revues de littérature sur la fatigue non localisée l'intérêt d'une évaluation basée sur des **tâches d'endurance**. Cette question se pose également dans le contexte spécifique de la fatigue controlatérale. En effet, certaines études indiquent une diminution du temps nécessaire pour atteindre l'épuisement sur le membre non exercé après un exercice unilatéral, alors que la MVIC du groupe musculaire évalué n'est pas affectée par le protocole de fatigue controlatérale (Triscott et al., 2008; Amman et al., 2013; Norbury et al., 2022b). La réalisation de tests prolongés et/ou répétés pourrait : i) nécessiter une activation centrale plus soutenue, augmentant ainsi la fatigue centrale globale, c'est-à-dire l'inhibition interhémisphérique et/ou corticospinale, et l'inhibition afférente des motoneurons spinaux et corticaux (Behm, 2004); ii) entraîner une accumulation plus importante de métabolites dans les muscles testés, activant

les afférences musculaires de type III et IV, ce qui conduirait à une inhibition de la commande motrice centrale (Amann, 2011; Sidhu et al., 2014; Amann et al., 2013). L'ensemble de ces événements pourrait influencer les performances des membres exercés et de leurs homologues controlatéraux restés au repos (Bangsbo et al., 1996; Johnson et al., 2014; Grant et al., 2014; Morgan et al., 2019). En affectant plus significativement certains systèmes physiologiques, la réalisation de tests prolongés et/ou répétés pourrait ainsi faciliter la mise en lumière d'une fatigue controlatérale (Halperin et al., 2015). Cependant, ces modalités d'évaluation pourraient elles-mêmes induire de la fatigue, y compris sur le membre non exercé. Dans le cas des évaluations basées sur le temps limite, elles pourraient également précipiter l'arrêt de la tâche en raison d'une baisse de motivation. En effet, l'absence d'indicateur de fin d'exercice, comme c'est le cas dans les évaluations basées sur le temps limite, a été associée à une détérioration de la performance dans diverses activités physiques (Mauger et al., 2010; Billaut et al., 2011; Halperin et al., 2014). L'incapacité à développer une stratégie de gestion du rythme (par exemple, comment répartir le travail et l'énergie tout au long de la tâche) pourrait réduire la motivation à accomplir la tâche de manière optimale (Halperin et al., 2014; Mauger et al., 2010). De telles diminutions de motivation avec les tests de temps jusqu'à l'épuisement peuvent être exacerbées après avoir effectué une tâche fatigante avec un autre groupe musculaire.

De plus, la validité d'une évaluation de la fatigue controlatérale, obtenue après l'exécution de **contractions dynamiques** (c'est-à-dire concentriques ou excentriques), à l'aide de contractions volontaires maximales isométriques pourrait ne pas être optimal. Les contractions dynamiques impliquent des variations de longueur musculaire et des vitesses de contraction qui influencent la fatigue de manière distincte par rapport aux contractions isométriques, où la longueur du muscle reste constante (Jones et al., 2010). Cette différence fondamentale pourrait entraîner des variations dans la mesure de la fatigue, question ainsi l'intérêt d'une évaluation de la fatigue reposant uniquement sur des contractions isométriques maximales. En effet, les mesures isométriques et dynamiques identifient des réponses à la fatigue distinctes (Koral et al., 2021). Sur la base de cet argument, une approche plus intégrée et diversifiée des méthodes d'évaluation pourrait être nécessaire à l'avenir pour obtenir une mesure plus précise et représentative de la fatigue mais peut-être également de la fatigue controlatérale.

Enfin, l'émergence de nouvelles modélisations de la fatigue (Kluger, 2013; Enoka et Duchateau., 2016; Behren et al., 2023) pourrait conduire à reconsidérer la définition de la fatigue controlatérale. Aujourd'hui, la fatigue controlatérale est définie comme une diminution de la performance motrice (i.e., une baisse de la MVIC) du muscle homologue controlatéral à

celui qui est sollicité (Zijdwind et al., 1998). Cette définition se base exclusivement sur un critère de performance motrice. Sur la base des modèles émergents de la fatigue, la fatigue controlatérale pourrait peut-être résulter à la fois d'une diminution de la performance motrice controlatérale et d'une fatigue motrice perçue après la réalisation d'un exercice unilatéral.

Perspectives

Afin d'améliorer nos connaissances sur l'influence des modalités d'évaluation, nous pourrions, dans de futures études expérimentales :

- Comparer l'ampleur de la fatigue controlatérale mesurée par des MVC uniques versus des MVC répétées ou d'un exercice de temps limite ;
- Comparer l'ampleur de la fatigue controlatérale évaluée suite à des exercices de fatigue dynamique par des MVIC versus des MVEC ou des MVCC;

De plus,

- Evaluer plus systématique des paramètres perceptifs de la fatigue (fatigue motrice perçue, douleur au membre controlatéral, motivation, épuisement, etc.) pourrait permettre une évaluation plus complète de la fatigue controlatérale.
- Compléter les données sur la cinétique de la fatigue controlatérale jusqu'à POST24 pourrait avoir des répercussions sur les modalités d'entraînement et de réadaptation. En effet, une meilleure compréhension de l'évolution de la fatigue musculaire dans le membre controlatéral pourrait aider les thérapeutes et les entraîneurs dans la planification des séances afin de trouver un équilibre optimal entre les bénéfices potentiels d'un entraînement sous fatigue contrôlée (Paul et al., 2014) et la prévention des effets négatifs associés (i.e., diminution de la performance, une augmentation du risque de blessures et une récupération prolongée) (Teoldo et al., 2024 ; Keller et al., 2024).

Dans la mesure des limites de nos travaux, nous pouvons conclure que la réalisation d'exercices unilatéraux induit une diminution de la MVIC du membre homologue controlatéral resté au repos immédiatement après l'exercice. Ces altérations peuvent perdurer jusqu'à 10 minutes pour les muscles extenseurs du genou, mais ne semblent pas perdurer jusqu'à 24h pour les muscles fléchisseurs du genou.

Jusqu'à présent, l'existence de la fatigue controlatérale est sujette à controverse. Afin de mieux comprendre ce phénomène ainsi que ses mécanismes d'apparition, il est nécessaire

d'étudier l'influence potentielle de certains paramètres expérimentaux. Au vu des données actuelles de la littérature, nous avons décidé de concentrer nos recherches sur deux paramètres d'exercice modifiables (i.e., le mode de contraction et le niveau de fatigue induit sur le groupe musculaire), ainsi que sur un paramètre lié aux caractéristiques des participants (i.e., le sexe).

⇒ **La fatigue controlatérale peut-elle être influencée par le mode de contraction, le sexe des participants et la sévérité de la fatigue induite sur le membre exercé ?**

Afin de répondre à cette question, les études II, III et IV de ce projet doctoral avaient pour objectifs respectifs d'évaluer l'influence du mode de contraction des exercices fatigants, du sexe des participants et de la sévérité de la fatigue induite sur la fatigue controlatérale. Avant de discuter de façon plus approfondie de ces différents facteurs, il est important de mentionner qu'*aucun des facteurs examinés n'a démontré d'influence significative sur la fatigue controlatérale observée dans nos études.*

1- **Influence du mode contraction**

Synthèse et discussion des résultats

L'analyse de la littérature scientifique sur la fatigue controlatérale montre des résultats non consensuels dont les protocoles unilatéraux s'appuient sur des contractions principalement isométriques, mais également excentriques et concentriques. Pourtant, aucune étude n'avait comparé l'influence de ces trois modes de contractions sur la fatigue controlatérale avant la mise en place de l'étude II. Jusqu'à présent, seules deux études avaient comparé les effets d'exercices unilatéraux concentriques versus excentriques sur la fatigue controlatérale (Grabiner et Owings., 1999 ; Miller et al., 2020). Malheureusement, aucune d'entre elles n'a démontré de fatigue controlatérale sur le muscle homologue controlatéral non exercé. L'étude II réalisée, démontre une fatigue controlatérale, **non influencée par le mode de contraction** dont l'ampleur (~8,5%) est en accord avec les niveaux de chute de force atteints rapportés précédemment pour chaque mode pris séparément (i.e., de -8% à -14%) (Marathamuthu et al., 2022, Hedayatpour et al., 2018 ; Doix et al., 2013, Martin et Rattey, 2007 ; Kawamoto et al., 2014, Farrow et al., 2021).

Cette étude constitue une avancée significative dans l'étude des facteurs d'influence de la fatigue controlatérale en démontrant pour la première fois que le mode de contraction n'a pas d'influence sur celle-ci.

Considérations méthodologiques

Dans cette étude, nous avons décidé de standardiser les conditions expérimentales en induisant une chute de force équivalente sur le membre exercé pour tous les modes de contraction étudiés (i.e., -20% de la MVIC PRE). Ce choix se basait sur l'étude de Souron et al. (2018), qui afin d'évaluer l'influence des contractions concentriques et excentriques sur la fatigue des extenseurs du genou et ses mécanismes sous-jacents, procédait de manière similaire. Cependant, une approche intéressante consisterait à standardiser la quantité de travail réalisée par chaque participant, en égalisant le « **Torque time integral** » à atteindre pour chaque participant et pour chaque mode de contraction à l'issue de l'exercice unilatéral réalisé (Royer et al., 2021).

Perspectives

La prise en considération à la fois de la force produite et la durée de la contraction grâce au TTI permettrait d'acquérir des connaissances plus précises sur l'influence des modalités d'exercice tel que le mode de contraction ou l'intensité de l'exercice réalisé. Ainsi, afin de compléter les résultats de l'étude II, il serait intéressant de :

- Réaliser le même protocole expérimental mais en **égalisant le TTI à atteindre sur le membre exercé pour chaque mode de contraction au lieu d'égaliser le niveau de chute de force à atteindre;**
- D'étudier l'influence de l'**intensité** d'un exercice unilatérale (haute intensité versus basse intensité), pour un même mode de contraction et à TTI équivalent.

2- Influence du sexe des participants

Synthèse et discussion des résultats

Bien que la littérature sur la fatigue controlatérale ne soit pas consensuelle quant à l'influence du sexe (Rathey et al., 2007; Doix et al., 2018), certaines études incluent à la fois des hommes et des femmes sans pour autant tenir compte de ce facteur dans leurs analyses statistiques (Grabiner & Owings, 1999; Miller et al., 2020; Arora et al., 2015; Kennedy et al., 2015). À ce jour, très peu d'études ont directement comparé l'effet du sexe sur la fatigue controlatérale. Alors que l'étude III contribue directement à cette réflexion, l'étude IV, dont l'objectif principal n'est pas l'évaluation de l'effet du sexe mais qui inclut des participants hommes et femmes, apporte également des éléments de réponse à cette question. **Les résultats**

de ces études concluent à une absence d'influence du sexe des participants sur la fatigue controlatérale.

Considérations méthodologiques

La fatigue unilatérale induite dans les protocoles expérimentaux des études III et IV reposait sur des contractions excentriques. Alors que l'étude II indique que le mode de contraction n'aurait pas d'effet sur la fatigue controlatérale, il convient de noter que cette étude a été menée uniquement avec des hommes. À la lumière des connaissances actuelles sur la fatigue, les résultats de l'étude III, incluant à la fois des hommes et des femmes, mériteraient d'être approfondis en prenant en compte des variables tel que le mode de contraction et l'intensité de l'exercice unilatéral pratiqué. En effet, les exercices isométriques et concentriques sollicitent principalement les fibres musculaires de type I, connues pour leur endurance et leur résistance à la fatigue, ce qui pourrait avantager les femmes en raison de leur proportion plus élevée de ces fibres (Hunter et al., 1985). En revanche, les exercices excentriques, qui impliquent des contractions musculaires allongées sous tension, provoquent davantage de dommages musculaires et de réponse inflammatoire, affectant potentiellement plus les hommes en raison de leur masse musculaire plus importante et de la compression accrue des vaisseaux sanguins pendant l'exercice (Hunter et al., 2016). De plus, les différences de perfusion musculaire et de flux sanguin intramusculaire entre les sexes pourraient également influencer la fatigue controlatérale, avec une meilleure perfusion chez les femmes réduisant l'accumulation de métabolites et atténuant ainsi la fatigue (Barry et Enoka, 2007) voire la fatigue controlatérale. En somme, l'interaction complexe entre les propriétés musculaires spécifiques, les mécanismes de perfusion sanguine et les types d'exercice pourrait expliquer pourquoi l'influence du sexe sur la fatigue controlatérale pourrait varier selon le mode d'exercice pratiqué et son intensité. Cela mériterait une investigation spécifique pour compléter la réponse apportée dans l'étude III sur l'influence du sexe.

Par ailleurs, les concentrations d'hormones sexuelles endogènes (i.e., œstrogène et progestérone) fluctuent au cours du **cycle menstruel**, ce qui pourrait avoir des répercussions sur de nombreux systèmes physiologiques, y compris les paramètres cardiovasculaires, respiratoires, métaboliques et neuromusculaires, influençant ainsi potentiellement la performance physique des femmes. À l'heure actuelle, les données sont contradictoires, et il n'y a pas de consensus sur l'impact précis de la phase du cycle menstruel sur la performance physique (voir pour revue Mc Nulty et al., 2020). Bien que la littérature actuelle ne permette

pas de formuler des recommandations générales sur la performance physique au cours du cycle menstruel, ce paramètre pourrait être pris en compte dans les futures études relatives à la fatigue controlatérale incluant des femmes.

Perspectives

- Vérifier si l'absence d'influence du sexe sur la fatigue controlatérale observée suite à la réalisation d'exercices unilatéraux excentriques (étude III et IV) est valable pour tous les modes de contraction ;
- Tester l'hypothèse selon laquelle les variations des différentes phases du cycle menstruel, tout en contrôlant la prise de contraceptifs, pourraient influencer la fatigue controlatérale. Cependant, l'inclusion de ces paramètres peut ajouter des contraintes significatives à l'inclusion des femmes et la variation de la durée de la phase folliculaire d'une femme à l'autre peut malgré tout rendre difficile la standardisation des inclusions dans les études (Mc Nulty et al., 2020).

3- **Influence la sévérité de la fatigue induite**

Synthèse et discussion des résultats

Dans l'étude IV, aucune différence significative n'a été observée concernant l'ampleur de la fatigue controlatérale suite à un exercice unilatéral excentrique induisant un niveau de fatigue de -20% ou de -40% (~8,56%). Jusqu'alors aucune étude n'avait étudié l'influence du niveau de fatigue induit sur le membre exercé sur la fatigue du membre controlatérale. Cependant, afin de discuter de ces résultats au regard des données de la littérature, nous avons examiné les corrélations possibles entre les moyennes des pourcentages de diminution de force observés sur le membre exercé et le membre non exercé dans les études démontrant l'existence d'une fatigue controlatérale. Aucune corrélation statistiquement significative n'a été mise en évidence ($p > 0,05$). (Figure 7). Cette tendance pourrait être confirmée par une analyse complémentaire, qui pourrait s'inscrire dans le cadre d'une revue systématique intégrant une méta-analyse la fatigue controlatérale et ses facteurs d'influences.

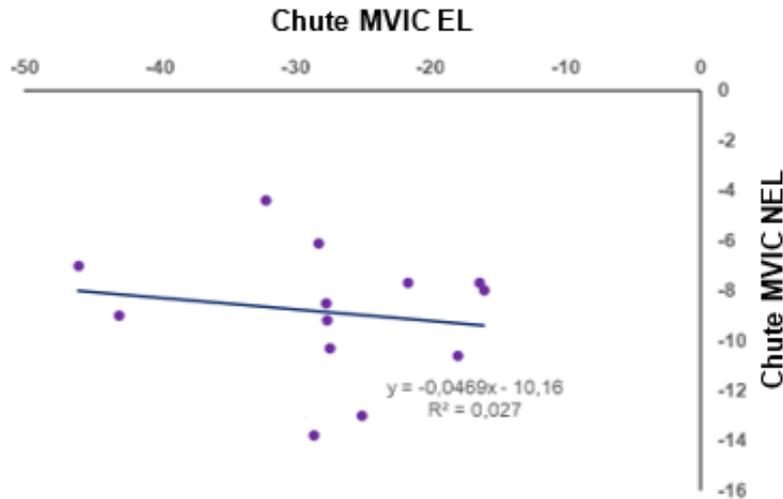


Figure 7 : Moyennes des pourcentages de diminution de force observés sur le membre exercé (EL) et le membre non exercé (NEL) dans les études démontrant l'existence d'une fatigue controlatérale.

Perspectives

Une question émergente de nos résultats concerne l'existence d'un seuil pour l'apparition de la fatigue controlatérale. Se pourrait-il qu'il y ait un niveau critique de fatigue au-delà duquel la réponse de la fatigue controlatérale reste constante, quel que soit le niveau de fatigue supplémentaire induit sur le membre exercé ? Si nous avons induit une fatigue encore plus importante, par exemple -60 % de MVIC, observerions-nous les mêmes résultats ? Notre étude n'a pas montré de différence significative dans l'ampleur de la fatigue controlatérale entre un exercice induisant un niveau de fatigue de -20 % ou de -40 %. Cependant, ces questions soulèvent des pistes intéressantes pour de futures recherches visant à comprendre en profondeur **les mécanismes sous-jacents** à la fatigue controlatérale et à explorer **les seuils potentiels** qui pourraient influencer sa manifestation.

Dans le cadre des limites inhérentes aux études réalisées, cette recherche apporte un début de réponse en faveur de l'absence d'influence du mode de contraction, du sexe des participants et de la sévérité de la fatigue induite sur la fatigue controlatérale, offrant ainsi des pistes pour de futures perspectives cliniques (voir partie Perspectives cliniques). Afin d'approfondir notre compréhension de ce phénomène et de ses facteurs d'influence, la réalisation d'une revue systématique avec méta-analyse spécifique à la fatigue controlatérale pourrait être envisagée dans le futur.

Pour parfaire notre compréhension de la fatigue controlatérale, telle qu'elle a été observée dans les études réalisées dans le cadre de ce travail doctoral, il était également essentiel

d'explorer les mécanismes sous-jacents et leur éventuelle interaction avec les différents facteurs précédemment mentionnés et étudiés.

⇒ **Quels mécanismes sous-jacents peuvent expliquer la fatigue controlatérale et existe-t-il des interactions entre ces mécanismes et le mode de contraction, le sexe des participants, ainsi que la sévérité de la fatigue induite sur le membre exercé ?**

Parmi les études qui ont mis en évidence une fatigue controlatérale, celles qui s'intéressent à la fatigue de la performance motrice admettent généralement une origine centrale à ce phénomène (Todd et al., 2003; Martin et Rattey, 2007; Doix et al., 2013; Kennedy et al., 2013; Halperin et al., 2014; Sidhu et al., 2014; Hedayatpour et al., 2018; Marathamuthu et al., 2022). Cependant, certaines études (Post et al., 2008; Doix et al., 2013; Aboodarda et al., 2020) mettent également en évidence la possible implication de facteurs périphériques. Plus récemment, deux études se sont penchées sur l'aspect plus perceptif de la fatigue motrice et suggèrent que des facteurs psychophysiologiques, tels qu'une augmentation de la perception de la douleur pourrait également jouer un rôle dans l'apparition de la fatigue controlatérale en induisant des altérations centrales.

Dans ce contexte, afin d'apporter des éléments de réponse aux questions évoqués ci-dessus, une évaluation simultanée des déterminants périphériques, centraux et psychophysiologiques (i.e., la fatigue perçue et la douleur musculaire) de la fatigue controlatérale, a été réalisée dans l'ensemble des études.

Aucune influence des facteurs évalués (i.e., mode de contraction, sexe, sévérité de la fatigue induite) sur ces déterminants n'a été observée dans les études réalisées, cependant les études réalisées soulignent l'implication de facteurs périphériques et psychophysiologiques dans la fatigue controlatérale.

1- Déterminants périphériques

Synthèse et discussion des résultats

Dans les études II et II, la diminution des doublets évoqués à 10Hz (i.e., Dt10Hz) et/ou à 100Hz (i.e., Dt100Hz) observée à POST, témoigne **d'altérations périphériques sur les muscles fléchisseurs du genou** restés au repos après la réalisation d'un exercice unilatéral sous-maximal. En revanche, **aucune altération périphérique significative n'a été observée dans les études III et IV, portant sur les extenseurs du genou.** Cette observation suggère que

l'ampleur des altérations périphériques post-exercice sur le NEL pourrait peut-être dépendre d'un facteur d'influence non évalué dans ce travail doctoral: le groupe musculaire considéré. Dans la littérature, diverses hypothèses ont été évoquées afin d'expliquer ces altérations périphériques du membre controlatéral. Premièrement, la possibilité de **contractions involontaires du membre resté au repos** pendant l'exercice unilatéral a déjà été rapportée (Post et al., 2008). Cependant, bien que cette éventualité ne puisse être totalement écartée, les faibles niveaux d'activation du membre controlatéral resté au repos pendant l'exercice du membre ipsilatéral rapportés dans nos études (10,5 % dans les études I et II, et 2 % pour les études III et IV) rend cette explication **peu probable**. Malheureusement, dans la littérature relative à la fatigue controlatérale, l'enregistrement de l'activité EMG du membre resté au repos pendant un exercice unilatéral n'est que rarement réalisé (Post et al., 2008). Une généralisation de cette mesure apporterait des informations essentielles aux éventuels mécanismes pouvant sous-tendre les phénomènes de transfert, tels que la fatigue controlatérale.

Deuxièmement, certaines études antérieures suggèrent que le système cardiovasculaire pourrait **diffuser les métabolites accumulés dans l'EL vers le NEL** et participer ainsi à la fatigue controlatérale (Amann et al., 2013; Sidhu et al., 2014, Martin et Rattey., 2007; Todd et al., 2003; Marathamuthu et al., 2022; Hedayatpour et al., 2018). Cependant, bien que des observations récentes aient démontré que la concentration de base de phosphate inorganique dans les muscles controlatéraux était augmentée suite à la réalisation d'un exercice fatigant unilatéral (Morgan et al., 2019), ce qui pourrait indiquer une possible implication du système cardiovasculaire, aucune étude n'a fourni de preuves scientifiques convaincantes pour démontrer de manière précise l'implication physiologique de ces mécanismes proposés dans la diminution des performances du membre controlatéral. Afin d'améliorer nos connaissances sur ces mécanismes, il pourrait être envisagé de coupler la chromatographie en phase liquide avec la spectrométrie de masse pour évaluer le taux de métabolites dans le sang, et d'utiliser la biopsie tissulaire pour évaluer le taux de métabolites dans le membre non exercé.

Certains travaux suggèrent que des mécanismes périphériques pourraient participer au phénomène de fatigue controlatérale, ce que nous observons également dans les études réalisées dans le cadre de ce travail doctoral. Cependant, quelques limites méthodologiques de nos études pourraient influencer ces résultats.

Considérations méthodologiques

Dans les études I et II, les mesures PRE de Dt10Hz et de Dt100Hz ont été effectuées immédiatement après un échauffement du NEL. Les données POST quant à elles ont été

mesurées après une période de repos due à la durée de l'exercice unilatéral de l'EL. Il est donc possible que la diminution des secousses musculaires évoquées électriquement observée entre le PRE et le POST sur le NEL soit liée à un enregistrement de données PRE qui auraient été **potentialisées par l'échauffement**, alors que les données POST ne le seraient plus, sans pour autant que l'exercice unilatéral réalisé n'influence ces résultats.

Cependant, les études I et II présentent la même méthodologie que les études III et IV, sans pour autant indiquer d'altérations périphériques. L'influence potentiel cet éléments méthodologique mériterait d'être pris en compte dans de futures investigations.

Perspectives

Ainsi afin de vérifier le réel impact de l'exercice unilatéral proposé sur la fatigue controlatérale et ses mécanismes explicatifs, il semble nécessaire de :

- Étendre les investigations à d'autres groupes musculaires pour vérifier l'influence éventuel de ce paramètre sur la fatigue controlatérale.

2- **Déterminants centraux**

Synthèse et discussion des résultats

Dans l'ensemble de nos études, aucune diminution significative du niveau d'activation volontaire du membre non exercé n'a été observée. Ces résultats divergent les déficits d'activation volontaire, allant de ~3,5% à ~15%, rapportés pour les muscles extenseurs du genou non exercés après des exercices isométriques unilatéraux (Doix et al., 2013 ; Martin et Rattey, 2007), ainsi que pour les muscles fléchisseurs plantaires après un exercice de fatigue excentrique (Marathamuthu et al., 2022). Ces précédentes études ont suggéré que les inhibitions du système nerveux central au niveau supra spinal ou spinal induites par l'activation des fibres de type III et IV en réponse à l'accumulation de métabolites intramusculaires dans le membre exercé, pourraient avoir des répercussions sur les performances musculaires du membre controlatéral.

Considérations méthodologiques

L'absence de fatigue centrale observée dans nos études doit cependant être mis en regard de certaines considérations méthodologiques.

Bien que couramment employée, l'évaluation de la fatigue centrale par le calcul de l'activation volontaire présente certaines limites méthodologiques. Tout d'abord, l'application d'un stimulus nociceptif lors de la neurostimulation peut provoquer une diminution de la production de force chez certains participants, ce qui peut biaiser les résultats relatifs à l'activation volontaire maximale (Dotan et al., 2021). De plus, les facteurs périphériques ou non liés à la fatigue peuvent également influencer les variables utilisées pour le calcul de l'activation volontaire (Dotan et al., 2021). Ainsi, bien que la mesure de la VA soit un outil utile, elle doit être interprétée avec prudence. Pour tenir compte de ces considérations méthodologiques, nous avons pris soin, lors de nos études, de familiariser les participants avec la technique d'interpolation de secousse. De plus, nous avons associé l'évaluation de la VA à d'autres indicateurs, comme le RMS/M, pour offrir une évaluation plus complète de la fatigue centrale, conformément aux recommandations de Dotan et al. (2021). Néanmoins, bien que ces précautions puissent atténuer certains biais, elles ne les éliminent pas entièrement. Enfin, il convient de noter que le calcul de la VA ne permet pas de faire la distinction entre les altérations au niveau spinal et celles au niveau supraspinal. Cela souligne la nécessité d'envisager d'autres techniques d'investigation complémentaires pour mieux comprendre l'origine des altérations au niveau central.

Perspectives

- Etudier les ajustements centraux grâce à des mesures de l'activation centrale au niveau supra-spinal
- Evaluer l'influence des altérations en **distinguant le niveau spinal et le niveau supra-spinal**.

3- Déterminants psychophysologiques

Synthèse et discussion des résultats

De façon originale dans le cadre de ce travail doctoral, les résultats des études I, II, III et IV tendent à renforcer l'hypothèse d'une interaction entre la fatigue de la performance motrice et la fatigue motrice perçue (Behrens et al., 2023). En effet, ces études montrent une diminution de la MVIC sur le membre non exercé, accompagnée d'une augmentation de la fatigue perçue et des douleurs musculaires après l'effort. Ces résultats suggèrent également que

des facteurs psychophysiologiques tels que l'augmentation de la perception de la fatigue et/ou de la douleur pourraient contribuer l'apparition de la fatigue controlatérale. Contrairement aux hypothèses formulées par Hedayatpour et al. (2018) et Marathamuthu et al. (2022), l'augmentation de la douleur perçue n'entraîne pas d'altérations centrales sur le membre controlatéral dans nos études (c'est-à-dire une baisse de l'activation volontaire et/ou du RMS/M). Ces auteurs avaient pourtant suggéré que de tels mécanismes étaient responsables de la fatigue controlatérale observée dans leurs recherches.

Ces divergences de résultats pourraient s'expliquer par les limites de la technique d'investigation des altérations centrales évoquées précédemment, et/ou par un niveau de douleur induit inférieurs dans les études de ce travail doctoral (0,42 à POST EL et 0,2 à POST NEL, 0,7 à POST 10 EL à 0,7 POST 10 NEL et 0,8 POST24 EL et 0,3 POST24 NEL) comparé à celles rapportées par Marathamuthu et al., 2002 (4,0 à POST EL et 3,3 à POST NEL, 1,6 à POST et POST24). La variabilité des conditions expérimentales, (e.g., exercices proposés, les muscles étudiés), associée à la variabilité interindividuelle des évaluations subjectives et à la diversité des méthodes d'investigation de la douleur, pourrait également expliquer ces différences de résultats.

Considération méthodologique

Afin d'évaluer l'évolution des douleurs musculaires dans nos études, nous appliquons une pression constante de 25 N avec un objet cylindrique de 0,5 cm de diamètre au-dessous et au-dessus des électrodes EMGs du muscle évalué (Proske et al., 2004), aux différents temps de mesure souhaités. Les participants devaient ensuite noter leur douleur musculaire à l'aide d'une échelle analogique visuelle allant de 0 (aucune douleur) à 10 (douleur maximale). Les deux valeurs obtenues (sous et au-dessus des électrodes) étaient moyennées pour l'analyse statistique.

Bien que valide il convient de **questionner cette méthode d'évaluation** et de considérer son influence potentielle sur nos résultats. En effet, l'application de pression à deux endroits précis du muscle pourrait **ne pas refléter les douleurs ressenties dans l'intégralité du chef musculaire évalué**. Dans la littérature, diverses modalités d'évaluation de la douleur musculaire post-exercice sont utilisées. Par exemple, certaines études évaluent la douleur au cours d'une MVIC réalisée à 20% de la valeur initiale (Marathamuthu et al., 2022), tandis que d'autres mesurent la douleur ressentie lors d'activités de la vie quotidienne, telles que monter les escaliers, sur une période de temps après une première séance fatigante (Hedayatpour et al., 2018). D'autres encore utilisent des tests spécifiques, comme la montée rapide sur une caisse

de bois de 50 cm et sa descente contrôlée (Macchi et al., 2024). La reproductibilité de la méthode choisie dans nos études pourrait être remise en question si la position de l'objet cylindrique variait légèrement entre les évaluations. C'est pourquoi nous avons pris soin de marquer l'emplacement des électrodes dès la première séance et de maintenir ce marquage tout au long de l'expérimentation. Cependant bien que l'échelle analogique visuelle soit une méthode couramment utilisée pour évaluer la douleur, elle reste **subjective et dépend de l'interprétation individuelle des participants**. Comme pour toute évaluation subjective, les résultats peuvent ainsi être influencés par des biais personnels et des différences culturelles dans l'expression de la douleur. Sans compter que les différences interindividuelles dans la perception de la douleur peuvent également biaiser les résultats, certains participants percevant une pression de 25 N comme très douloureuse tandis que d'autres ne ressentent qu'un inconfort minimal. Enfin, des facteurs externes tels que l'état émotionnel des participants, leur niveau général de fatigue et les conditions environnementales pendant l'évaluation peuvent également influencer les résultats de la perception de la douleur.

Par ailleurs, afin de mieux comprendre la composante subjective de la fatigue controlatérale, nous avons évalué la fatigue perçue à l'aide d'une échelle de Borg modifiée dans chacune de nos études. Bien que cette échelle soit valide, cette évaluation reste subjective et peut être influencée par des facteurs externes et/ou interindividuels (Behrens et al., 2023). Cependant, cette approche novatrice dans le domaine de la fatigue controlatérale apporte de nouveaux éléments dans la compréhension des mécanismes sous-jacents à ce phénomène et contribue à la réflexion d'une évolution possible de sa définition, intégrant à la fois des notions de fatigue de performance motrice mais également des notions de fatigue motrice perçue.

Perspectives

Sur le plan méthodologique,

- Objectiver la présence de dommages musculaires sur le membre exercé et le membre non exercé avec des techniques plus directes telles que l'élastographie (Lacourpaille et al., 2014) ou encore l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (Maeo et al., 2017, 2018).
- Sur la base des récents modèles de la fatigue (Behrens et al., 2023), une évaluation conjointe de la fatigue perçue et de **l'état émotionnel des participants, de leur état motivationnel, des conditions environnementales et de leur perception de l'effort**, sont autant des dimensions dont l'évaluation qui pourraient peut-être compléter notre

compréhension de l'aspect perceptif de la fatigue controlatérale (Marcora & Staiano., 2010 ; Venhorst et al., 2018,).

Sur le plan théorique,

L'émergence de nouvelles modélisations de la fatigue (Kluger, 2013; Enoka et Duchateau, 2016 ; Behren et al., 2023), combinée aux résultats de nos études, pourrait inciter à :

- **Reconsidérer la définition de la fatigue controlatérale** proposée par Zijdwind et al. (1998). Cette définition se focalise principalement sur les critères de fatigue des performances motrices, en négligeant les déterminants cognitifs et perceptifs, développés plus récemment dans les modèles sur la fatigue (Behrens et al., 2023).

Dans le contexte de la fatigue controlatérale, l'aspect perceptif est rarement pris en compte dans les évaluations. Jusqu'à présent, aucune étude n'avait abordé la fatigue perçue. L'évaluation de certains facteurs sous-jacents, tels que la perception de l'effort (Amann et al., 2013) et, plus récemment, celle de la douleur perçue (Zinjdewind et al., 1990; Marathamuthu et al., 2020; Hedayatpour et al., 2018), est parfois incluse mais pas suffisamment. De plus, aucune étude n'a évalué l'impact cognitif d'une tâche sur la fatigue controlatérale spécifiquement et cette dimension pourrait également apporter des informations complémentaires à celles déjà évaluées.

Une évaluation plus systématique des paramètres perceptifs de la fatigue motrice voire des déterminants cognitifs pourrait faire évoluer la définition et l'évaluation de ce phénomène. Ces perspectives de recherche permettraient de dépasser certaines limites liées à une évaluation de la fatigue controlatérale basée uniquement sur des MVIC.

- Proposer une **extension du modèle de Behrens et al., 2023 sur la fatigue à la fatigue controlatérale**. (Figure 8)

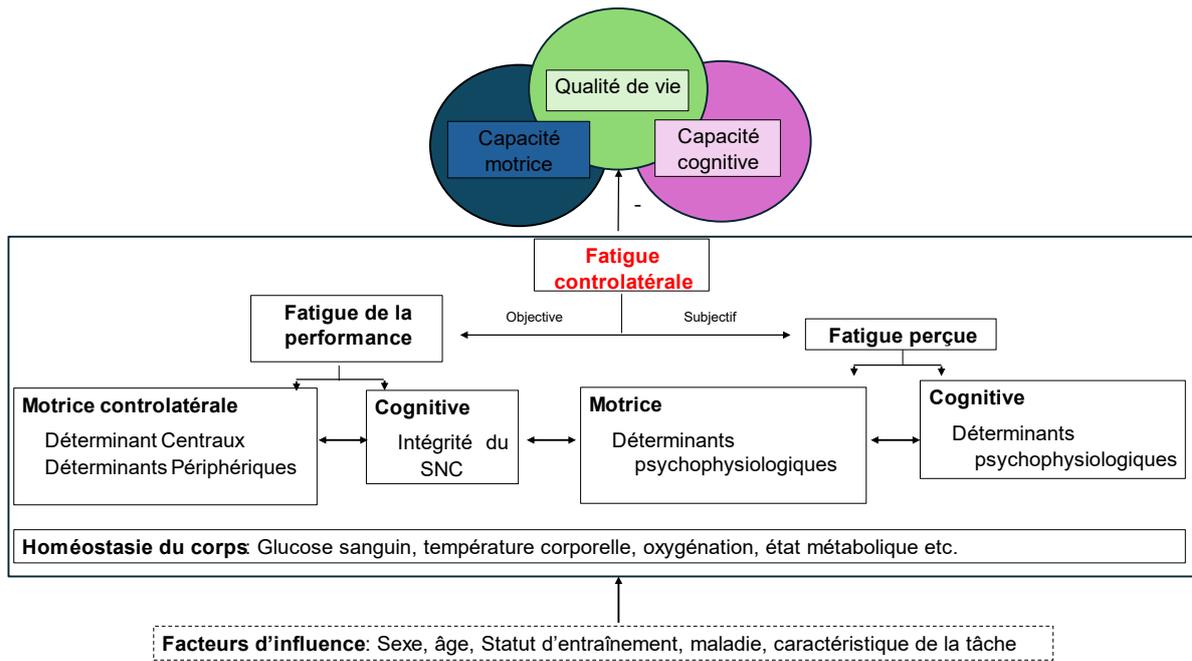


Figure 8 : Adaptée modélisant l'approche intégrative de la fatigue controlatérale. Adaptée du modèle de fatigue proposé par Berhens et al., 2023

Conceptualisé ainsi, nous pouvons considérer que la fatigue controlatérale résulterait de l'interaction entre une fatigue de la performance motrice, une fatigue motrice perçue, et, bien que non abordée dans ce travail doctoral, possiblement aussi une fatigue des performances cognitives et une fatigue cognitive perçue. Dans ce modèle, les mécanismes sous-jacents de la fatigue de la performance motrice controlatérale incluent des changements au niveau central (e.g., excitabilité du cortex moteur, transmission corticospinale descendante des potentiels d'action, excitabilité des α -motoneurones spinaux, etc. (Gandevia., 2001 ; Allen., 2008 ; Cheng et al., 2018)) et au niveau périphérique (e.g., transmission neuromusculaire, excitabilité du sarcolemme, propagation des potentiels d'action dans le système tubulaire transversal, cinétique des ions calcium intracellulaires et production de force dans le cycle des ponts d'union(Allen et al., 2008b; Cheng et al., 2018; Enoka & Duchateau, 2016b; Gandevia, 2001; Hunter, 2018)). Les mécanismes sous-jacents de la fatigue motrice perçue incluent des modifications d'autres aspects psychophysiologiques (e.g., perception de l'effort, perception de la douleur, motivation, etc. (Venhorst et al., 2018)). Enfin, les processus psychophysiologiques associés à la fatigue de la performance cognitive et à la fatigue cognitive perçue font encore l'objet de débats. Ils pourraient comprendre sans s'y limiter, d'une part une activation cérébrale altérée, une perte de motivation et la détérioration des ressources cognitives et d'autre part des éléments tels que l'attention, l'anxiété, la motivation et l'effort perçue (Venhorst et al., 2018). Divers facteurs modulateurs pourraient influencer l'étendue de la fatigue controlatérale (Behm

et al., 2021, Halperin et al., 2015). Nos études apportent une première contribution à ce sujet en évaluant l'effet du sexe, du mode de contraction, et de la sévérité induite sur le membre exercé, sans rapporter d'influence significative. Cependant, ces résultats nécessitent d'être confirmés par des études complémentaires. De plus, certains facteurs d'influence tels que **le membre exercé et/ou le statut d'entraînement et l'âge des participants méritent une attention particulière** (Behm et al., 2021). Ce modèle théorique intégratif n'a pas encore été testé dans son intégralité. Dans ce travail doctoral, nous nous sommes concentrés sur la dimension motrice de la fatigue et de la fatigue controlatérale, ainsi que sur leurs mécanismes sous-jacents, qu'ils soient centraux, périphériques ou psychophysologiques. Des études futures seront nécessaires pour élargir notre compréhension et valider cette approche.

SYNTHESE

Fatigue controlatérale - mécanismes sous-jacents - facteurs d'influence

1-Synthèse et discussion des résultats (Figure 9 : Synthèse des résultats des études réalisées dans cette Thèse et confrontation de ces résultats aux apports de la littérature scientifique antérieure

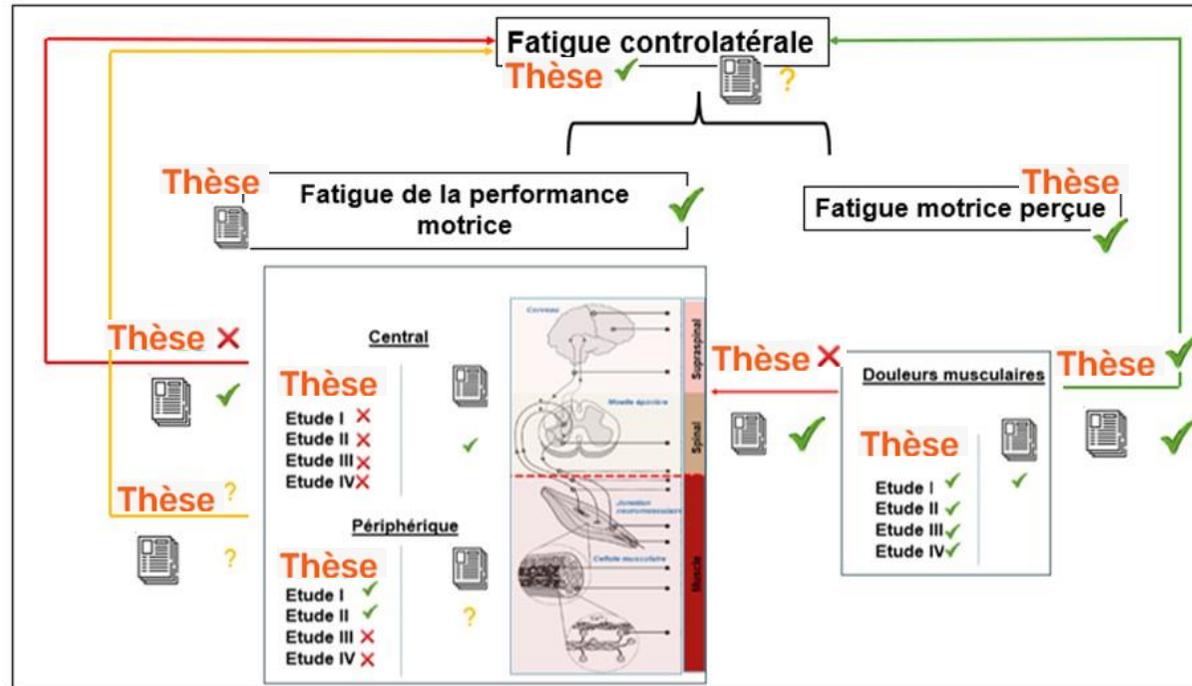
✓V Correspond à ce qui est validé, ? Correspond à ce qui ne fait pas consensus, X Correspond à ce qui n'est pas validé.

Figure 10 : Synthèse des résultats des études réalisées dans cette et confrontation de ces résultats aux apports de la littérature scientifique antérieure .

Correspond à ce qui est validé, Correspond à ce qui ne fait pas consensus, Correspond à ce qui n'est pas validé .

Figure 9)

- ❖ La **MVIC du membre controlatéral était altérée dans l'ensemble des expérimentations menées** suite à la réalisation d'un exercice unilatéral sur les muscles croisant l'articulation du genou, sans que l'activité EMG du muscle resté au repos n'augmente significativement au cours des exercices.
- ❖ Les résultats obtenus **ne soutiennent pas l'hypothèse d'une origine centrale** à ces altérations, telle que formulée antérieurement quantifiée par la mesure de l'activation volontaire (Doix et al., 2013; Martin & Rattey, 2007; Marathamuthu et al., 2022).
- ❖ Une **interaction entre mécanismes périphériques et psychophysiologiques** pourrait être à l'origine de la fatigue controlatérale, qui ne se limiterait pas à une simple fatigue de la performance motrice, mais résulterait d'une **interaction entre fatigue de la performance motrice et fatigue motrice perçue**.
- ❖ De manière originale, les études menées ont permis d'investiguer l'influence de divers facteurs sur la fatigue controlatérale, tels que le mode de contraction, le sexe et l'intensité de la fatigue induite. Cependant, elles n'ont **pas démontré d'influence significative de ces facteurs sur la fatigue controlatérale ni sur ses mécanismes sous-jacents**.



Thèse X
Thèse ?
MODE DE CONTRACTION

Thèse X
Thèse ?
SEXE

Thèse X
Thèse ?
SEVERITE DE LA FATIGUE INDUITE

Figure 9 : Synthèse des résultats des études réalisées dans cette Thèse et confrontation de ces résultats aux apports de la littérature scientifique antérieure

✓ Correspond à ce qui est validé, ? Correspond à ce qui ne fait pas consensus, X Correspond à ce qui n'est pas validé .

2- Limites et perspectives méthodologiques

Sur la base des résultats obtenus lors des études I et II, réalisées sur les fléchisseurs des genoux, les mesures de la fatigue controlatérale pour les deux dernières études de ce projet de thèse n'incluaient pas de mesure à POST24, puisque la fatigue controlatérale n'était plus significative à ce temps de mesure dans ces premières investigations. Cependant, au regard des résultats des études III et IV, réalisées sur les extenseurs des genoux, où la fatigue controlatérale n'avait pas encore récupéré à POST10, il pourrait être intéressant, dans de futures recherches, d'évaluer la possible influence du groupe musculaire sur la récupération de la fatigue controlatérale.

Bien que la revue narrative d'Halperin et al. (2015) ait abordé l'influence des groupes musculaires sur la NLMF et ses mécanismes sous-jacents, la question de l'influence des groupes musculaires sur la fatigue controlatérale n'a pas encore été spécifiquement étudiée dans la littérature. Afin d'explorer l'influence potentielle du groupe musculaire exercé (c'est-à-dire, extenseurs versus fléchisseurs des genoux) sur la fatigue controlatérale, nous avons réalisé une ANOVA à trois facteurs avec mesures répétées (groupe musculaire × membre exercé vs. membre non exercé × temps) en utilisant les données recueillies dans les différentes études de ce travail doctoral. Cette analyse a été effectuée sur des participants ayant présenté une chute de la MVIC du membre exercé post-protocole fatigant de -20% au niveau des muscles ischio-jambiers (n=17) ou des quadriceps (n=13). Les résultats indiquent un effet temps × membre sur la variable MVIC ($F_{(1,56)} = 67,36$, $p < 0,005$, $\eta^2p = 0,55$), mais aucune influence significative de la variable « groupe musculaire » sur la chute de la MVIC observée sur le membre non exercé entre PRE et POST. Cette analyse, qui présente certaines limites (par exemple, différents protocoles d'étude), devra être complétée par une étude comparant l'effet d'un exercice unilatéral standardisé sur différents groupes musculaires (membres inférieurs versus membres supérieurs, par exemple) afin d'apporter des éclairages supplémentaires sur les mécanismes périphériques pouvant sous-tendre la fatigue controlatérale.

❖ L'exercice fatigant était réalisé sur un seul groupe musculaire croisant l'articulation du genou (i.e., extenseurs ou fléchisseurs du genou). Il serait intéressant de vérifier si nos résultats peuvent être généralisés à d'autres groupes musculaires, car à ce jour aucune étude n'a évalué l'influence spécifique du groupe musculaire sur la fatigue controlatérale.

❖ Nos études ont été réalisées en fonction d'une certaine chute de force à atteinte, égaliser le « Torque Time Integral - TTI » (ou l'intégrale moment de force-temps) entre nos différentes conditions en en faisant un critère d'arrêt de l'exercice pourrait être une approche

intéressante standardisant la quantité de travail réalisé par chaque participant. En effet, il a été montré que cet indice serait le reflet de l'énergie produite par la contraction musculaire et en lien avec la consommation d'adénosine triphosphate (ATP) au cours de l'exercice (Russ et al., 2002). Dans ce contexte certaines études ont pu démontrer que la fatigue de performance motrice était diminuée de façon similaire lorsque le TTI était équivalent entre les exercices fatigants (Rozand et al., 2015 ; Royer et al., 2022) mais les mécanismes sous-jacents pouvaient être différents lorsque les modes de contractions pour induire la fatigue étaient différents (Royer et al., 2022).

L'évaluation de la fatigue controlatérale par le calcul de la valeur d'activation ne permet pas de distinguer les adaptations potentielles au niveau supraspinal de celles au niveau spinal. Ainsi, l'absence de fatigue centrale observée dans nos études ne signifie pas nécessairement qu'aucune modification au niveau supraspinal et/ou spinal n'ait eu lieu. Malheureusement, à ce jour, très peu d'études se sont intéressées à l'excitabilité corticospinale et/ou corticale et les résultats obtenus ne permettent pas de conclure clairement (voir pour revue Miller et al., 2019). Enfin, une seule étude s'est intéressée à l'origine spinale de la fatigue controlatérale et n'a pas permis de mettre en évidence cette origine de par l'absence de fatigue controlatérale (Hadjizadeh et al., 2022).

Bien que ce travail doctoral soit avant tout une recherche fondamentale visant à mieux comprendre le phénomène de la fatigue controlatérale, ses mécanismes sous-jacents et ses facteurs d'influence, il offre également des perspectives cliniques intéressantes et pourrait servir de base à la création de recommandations pour l'entraînement et/ou la réadaptation.

Perspectives cliniques

Certaines études ont montré que le niveau de fatigue résultant d'une séance d'entraînement (Rooney et al., 1994) et/ou de réadaptation (Burtin et al., 2012; Mador et al., 2014) pouvait positivement influencer les adaptations observées. Autrement dit, les adaptations (i.e., gain de force, adaptations fonctionnelles) étaient plus importantes chez les individus pour lesquels le niveau de fatigue induit par l'exercice était le plus élevé. Partant de ce postulat, un exercice unilatéral fatigant pourrait, grâce au phénomène de fatigue controlatérale, induire un stimulus bénéfique pour les adaptations du membre controlatéral resté au repos. Ce concept serait particulièrement pertinent pour les patients nécessitant une immobilisation prolongée d'un membre (e.g., fracture) ou ceux dont l'état ne permet pas de réaliser un renforcement musculaire approprié (e.g., hémiplégie). Bien que spéculatif chez l'homme, la réalisation d'exercices unilatéraux précoces du membre sain chez l'animal pourrait diminuer les risques d'atrophie musculaire liés à l'immobilisation (Son et al., 2016; Song et al., 2014).

Le principe du transfert de gain de force d'un groupe musculaire entraîné unilatéralement vers son homologue controlatéral non entraîné, connu sous le nom de 'cross-education', est bien documenté dans la littérature (Green & Gabriel., 2018). Cependant, les facteurs expliquant ce phénomène restent à déterminer. À ce jour, une seule étude (Colomer-Podeva et al., 2020) a exploré les effets de la fatigue induite par à un entraînement en résistance jusqu'à l'échec comparé à un entraînement sans échec sur une période de quatre semaines, en utilisant des extensions unilatérales du genou, sur la force volontaire maximale des extenseurs du genou entraînés et non entraînés. Cette étude rapporte qu'il n'est pas nécessaire d'induire une fatigue jusqu'à l'échec pour obtenir des adaptations sur le membre non exercé controlatéral. Cependant, cette étude n'évaluant pas la fatigue induite sur les membres exercé et non exercé par les différents protocoles proposés, ne permet pas de conclure précisément quant aux possibles influences de la fatigue controlatérale sur la cross-education, mais questionne plutôt la charge d'entraînement à induire pour obtenir des adaptations.

Il serait donc intéressant de mettre en place une étude interventionnelle évaluant, à chaque séance, le niveau de fatigue controlatérale induit. Cette étude aurait pour objectif de déterminer si les participants ayant obtenu les meilleures adaptations à l'issue du programme d'entraînement ou de réadaptation sont ceux pour lesquels la fatigue controlatérale était la plus

importante à l'issue de chaque séance. De plus, si le niveau de fatigue peut être un critère prédictif de discrimination des individus répondeurs versus non répondeurs à un programme de prise en charge (Burtin et al., 2012; Van Roie et al., 2013), mieux identifier la fatigue induite par un exercice unilatéral est fondamental pour la planification des séances d'entraînement et/ou de réadaptation. Une telle investigation permettrait de mieux comprendre les mécanismes de la cross-education et d'optimiser les protocoles pour maximiser les bénéfices adaptatifs.

Par ailleurs, il a été suggéré que le phénomène de fatigue controlatérale pourrait se produire pour équilibrer l'activité bilatérale pendant les actions motrices coordonnées et automatiques réalisées avec les deux membres (e.g., régulation de la posture ou locomotion) afin de maintenir une homéostasie fonctionnelle (Doix et al., 2013). Ces constatations laissent entrevoir un aspect potentiellement bénéfique de la fatigue controlatérale. Cependant, d'autres recherches indiquent que la réalisation d'exercices unilatéraux du membre inférieur peut non seulement altérer significativement la performance musculaire du muscle homologue controlatéral mais aussi modifier les stratégies motrices et le contrôle postural (Amann et al., 2004; McLean & Samorezov, 2009; Vuillerme & Boisgontier, 2010; Berger et al., 2010; Paillard et coll., 2010, Rinaldin et al., 2021). Ainsi, il est possible que la locomotion soit également dégradée, ce qui n'est pas souhaitable. Examiner l'impact de la fatigue controlatérale sur l'équilibre, la marche et les activités quotidiennes, ainsi que sa cinétique de récupération, pourrait aider à planifier les exercices d'entraînement et de réadaptation sans augmenter le risque de chute chez les patients.

Enfin, bien qu'aucune différence significative ne soit rapportée sur les chutes de force controlatérale des muscles extenseurs et des fléchisseurs du genou (une fois les valeurs de MVIC POST exprimées en fonction des valeurs pré) entre les études I et II versus III et IV de ce travail doctoral, une différence de 6 % entre les deux groupes musculaires n'est cependant pas négligeable et mérite davantage d'investigation. En effet, cette différence de chute de force, bien qu'elle puisse sembler modeste, pourrait être suffisante pour avoir des implications fonctionnelles et cliniques (Perry et al., 2007 ; Rodrigues et al., 2023), et pourrait nécessiter une exploration plus approfondie. Si certains groupes musculaires étaient plus sensibles au phénomène de fatigue controlatérale, il serait nécessaire d'en tenir compte lors de la planification des séances d'entraînement et/ou de réadaptation. Par ailleurs, bien que nos études suggèrent que tous les modes de contraction peuvent induire une même fatigue controlatérale, que les protocoles de réadaptation et de réentraînement excentriques pourraient ne pas différer

Discussion générale

entre les hommes et les femmes, et que la sévérité du niveau de fatigue induit n'influencerait pas la fatigue controlatérale, ces résultats méritent d'être confirmés par de plus amples investigations. L'évaluation d'autres facteurs d'influence potentiels, tels que l'âge des participants, leur état pathologique et leur statut d'entraînement, mérite également d'être explorée avant de pouvoir envisager de futures recommandations cliniques.

CONCLUSION GENERALE

Ce travail doctoral a contribué à l'identification de la fatigue controlatérale, à l'exploration de ses mécanismes sous-jacents, et à l'évaluation de divers facteurs d'influence (i.e., mode de contraction, sexe des participants, niveau de fatigue induite sur le membre exercé). Les données recueillies au cours des différentes études expérimentales ont permis de confirmer l'existence de la fatigue controlatérale. L'évaluation simultanée de l'étiologie de la fatigue motrice controlatérale et de la fatigue motrice perçue, qui n'avait jamais été réalisée auparavant, a permis de suggérer une interaction complexe entre différents mécanismes explicatifs. Alors que les hypothèses récentes étaient essentiellement formulées autour de l'implication de mécanismes centraux (Rathey et al., 2006 ; Doix et al., 2013 ; Hedayatpour et al., 2018, Marathamuthu et al., 2022), certains de nos résultats soulignent l'implication de mécanismes périphériques, et toutes les études rapportent la participation de facteurs psychophysiologiques (i.e., fatigue perçue et douleur perçue) sans pouvoir clairement établir leur modalité d'action. De plus, aucun des facteurs d'influence évalués (i.e., mode de contraction, sévérité de la fatigue induite sur le membre exercé, sexe des participants) n'a impacté la fatigue controlatérale ni ses mécanismes sous-jacents.

À la lumière de ces résultats, une extension du modèle théorique de la fatigue (Berhens et al., 2023) a été proposé pour la fatigue controlatérale, intégrant en plus de la fatigue motrice controlatérale des caractéristiques perceptives et cognitives (bien que non évaluées dans ce travail doctoral) à ce phénomène. Ce travail défend une approche intégrative de la fatigue controlatérale qui ne se limiterait pas à un facteur de performance spécifique (i.e., MVIC) mais serait le résultat d'interactions multifactorielles complexes.

Afin d'améliorer les connaissances fondamentales sur la fatigue controlatérale, de futures études pourraient :

1. **Tester les effets d'autres facteurs d'influence** tels que le muscle considéré, le statut d'entraînement, l'âge et l'état de santé des populations sur le phénomène de fatigue controlatérale, tout en investiguant les mécanismes sous-jacents aux adaptations.
2. **Investiguer les adaptations supra-spinales et spinal** plus particulièrement les adaptations corticales dans le phénomène de fatigue controlatérale pour confirmer ou infirmer nos résultats.

Enfin, pour enrichir la littérature et s'approcher des contributions de la fatigue controlatérale aux programmes d'entraînement et de réadaptation, les objectifs de futurs projets pourraient être :

1. **Déterminer les conséquences fonctionnelles du phénomène de fatigue controlatérale** induit par des sollicitations musculaires excentriques, puisque ces dernières sont de plus en plus intégrées dans les programmes de réadaptation.
2. **Vérifier si le phénomène de fatigue cross-over** est un état préalable et nécessaire au phénomène de cross-education.
3. **Tester les effets d'un programme de réadaptation** basé sur le phénomène de cross-education dans une affection chronique telle que la paralysie cérébrale, en évaluant les capacités de force, de posture et de locomotion.

REFERENCES

- Abbiss, C. R., & Laursen, P. B. (2007). Is part of the mystery surrounding fatigue complicated by context? *Journal of Science and Medicine in Sport*, 10(5), 277-279. <https://doi.org/10.1016/J.JSAMS.2006.07.015>
- Aboodarda, S. J, Iannetta, D., Emami, N., Varesco, G., Murias, J., & Millet, G. (2020). Effects of pre-induced fatigue vs. Concurrent pain on exercise tolerance, neuromuscular performance and corticospinal responses of locomotor muscles. *The Journal of Physiology*, 598(1), 285-302. <https://doi.org/10.1113/JP278943>
- Aboodarda, S.J, Xin Yu Zhang, C., Sharara, R., Cline, M., & Millet, G. Y. (2019). Exercise-induced fatigue in one leg does not impair the neuromuscular performance in the contralateral leg but improves the excitability of the ipsilateral corticospinal pathway. *Brain Sciences*, 9(10),250. <https://doi.org/10.3390/brainsci9100250>
- Aboodarda, S. J., Copithorne, D. B., Power, K. E., Drinkwater, E., & Behm, D. G. (2015). Elbow flexor fatigue modulates central excitability of the knee extensors. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 40(9), 924-930. <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0088>
- Aboodarda, S. J., Šambaher, N., & Behm, D. G. (2016). Unilateral elbow flexion fatigue modulates corticospinal responsiveness in non-fatigued contralateral biceps brachii. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 26(11), 1301-1312. <https://doi.org/10.1111/sms.12596>
- Allen, D. G. (2001). Eccentric muscle damage : Mechanisms of early reduction of force. *Acta physiologica Scandinavica*, 171(3), 311-319. <https://doi.org/10.1046/J.1365-201X.2001.00833.X>
- Allen, D. G., Lamb, G. D., & Westerblad, H. (2008a). Impaired calcium release during fatigue. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 104(1), 296-305. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00908.2007>
- Allen, D. G., Lamb, G. D., & Westerblad, H. (2008b). Skeletal Muscle Fatigue : Cellular Mechanisms. *Physiological reviews*, 88(1), 287-332. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2007.-Repeated>
- Allen, D. G., Lee, J. A., & Westerblad, H. (1989). Intracellular calcium and tension during fatigue in isolated single muscle fibres from *Xenopus laevis*. *The Journal of physiology*, 415(1), 433-458. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.1989.SP017730>
- Allen, D. G., & Westerblad, H. (2001). Role of phosphate and calcium stores in muscle fatigue. *The Journal of physiology*, 536(Pt 3), 657-665. <https://doi.org/10.1111/J.1469-7793.2001.T01-1-00657.X>
- Allen, D. G., Westerblad, H., & Lannergren, J. (1995). The Role of Intracellular Acidosis in Muscle Fatigue. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 384, 57-68. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1016-5_5
- Amann, M. (2011). Central and peripheral fatigue : Interaction during cycling exercise in humans. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(11), 2039-2045. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31821f59ab>
- Amann, M., Venturelli, M., Ives, S. J., McDaniel, J., Layec, G., Rossman, M. J., & Richardson, R. S. (2013). Peripheral fatigue limits endurance exercise via a sensory feedback-mediated reduction in spinal motoneuronal output. *Journal of Applied Physiology*, 115(3), 355-364. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00049.2013>
- Ament, W., & Verkerke, G. J. (2009). Exercise and fatigue. *Sports medicine*, 39(5):389-422. <https://doi.org/10.2165/00007256-200939050-00005>
- Arendt-Nielsen, L., & Graven-Nielsen, T. (2008a). Muscle pain : Sensory implications and interaction with motor control. *The Clinical Journal of Pain*, 24(4), 291-298. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31815b608f>

- Arendt-Nielsen, L., & Graven-Nielsen, T. (2008b). Translational aspects of musculoskeletal pain : From animals to patients. In T. Graven-Nielsen, L. Arendt-Nielsen, & S. Mense (Éds.), *Fundamentals of Musculoskeletal Pain*, 25(2):209-26. IASP Press.
- Arora, S., Budden, S., Byrne, J. M., & Behm, D. G. (2015). Effect of unilateral knee extensor fatigue on force and balance of the contralateral limb. *European Journal of Applied Physiology*, 115(10), 2177-2187. <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3198-5>
- Ashley, C. C., Mulligan, I. P., Trevor, T. J., & Lea, L. (1991). Ca²⁺ and activation mechanisms in skeletal muscle. *Quarterly reviews of biophysics*, 24(1), 1-73. <https://doi.org/10.1017/S0033583500003267>
- Bangsbo, J., Madsen, K., Kiens, B., & Richter, E. A. (1996). Effect of muscle acidity on muscle metabolism and fatigue during intense exercise in man. *Journal of Physiology*, 495(2), 587-596. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021618>
- Barry, B. K., & Enoka, R. M. (2007). The neurobiology of muscle fatigue: 15 years later. *Integrative and comparative biology*, 47(4), 465-473. <https://doi.org/10.1093/icb/icm047>
- Baumert, P., Temple, S., Stanley, J. M., Cocks, M., Strauss, J. A., Shepherd, S. O., Drust, B., Lake, M. J., Stewart, C. E., & Erskine, R. M. (2021). Neuromuscular fatigue and recovery after strenuous exercise depends on skeletal muscle size and stem cell characteristics. *Scientific Reports*, 11(1), 7733. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87195-x>
- Baumer, T., Munchau, A., Weiller, C., & Liepert, J. (2002). Fatigue suppresses ipsilateral intracortical facilitation. *Experimental Brain Research*, 146(4), 467-473. [10.1007/s00221-002-1202-x](https://doi.org/10.1007/s00221-002-1202-x)
- Behm, D. G., Alizadeh, S., Hadjizedah Anvar, S., Hanlon, C., Ramsay, E., Mahmoud, M. M. I., Whitten, J., Fisher, J. P., Prieske, O., Chaabene, H., Granacher, U., & Steele, J. (2021). Non-local Muscle Fatigue Effects on Muscle Strength, Power, and Endurance in Healthy Individuals : A Systematic Review with Meta-analysis. In *Sports Medicine*, 51(9), 1893-1907. <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01456-3>
- Behm, D. G., Button, D. C., Barbour, G., Butt, J. C., & Young, W. B. (2004). Conflicting effects of fatigue and potentiation on voluntary force. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 18(2), 365-372.
- Behm, D. G., & St-Pierre, D. M. M. (1997). Fatigue characteristics following ankle fractures. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29(9), 1115-1123. <https://doi.org/10.1097/00005768-199709000-00001>
- Behrens, M., Gube, M., Chaabene, H., Prieske, O., Zenon, A., Broscheid, K. C., Schega, L., Husmann, F., & Weippert, M. (2023, janvier). Fatigue and Human Performance : An Updated Framework. In *Sports Medicine*, 53, (1), 7-31. <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01748-2>
- Belanger, A. Y., & McComas, A. J. (1981). Extent of motor unit activation during effort. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*, 51(5), 1131-1135. <https://doi.org/10.1152/JAPPL.1981.51.5.1131>
- Bigland-Ritchie, B., Furbush, F., & Woods, J. J. (1986). Fatigue of intermittent submaximal voluntary contractions : Central and peripheral factors. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 61(2), 421-429. <https://doi.org/10.1152/JAPPL.1986.61.2.421>
- Bigland-Ritchie, B., & Woods, J. J. (1984). Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle & nerve*, 7(9), 691-699. <https://doi.org/10.1002/MUS.880070902>
- Billaut, F., Kerris, J. P., Rodriguez, R. F., Martin, D. T., Gore, C. J., & Bishop, D. J. (2013). Interaction of Central and Peripheral Factors during Repeated Sprints at Different Levels of Arterial O₂ Saturation. *PLoS ONE*, 8(10), e77297. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077297>
- Bonato, C., Zanette, G., Manganotti, P., Tinazzi, M., Bongiovanni, G., Polo, A., et al. (1996). 'Direct' and 'crossed' modulation of human motor cortex excitability following exercise. *Neuroscience Letters*, 216(2), 97-100. [10.1016/0304-3940\(96\)13010-x](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)13010-x)
- Boyas, S., & Guével, A. (2011). Neuromuscular fatigue in healthy muscle : Underlying factors and adaptation mechanisms. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 54(2), 88-108. <https://doi.org/10.1016/J.REHAB.2011.01.001>

- Brownstein, C. G., Rimaud, D., Singh, B., Fruleux-Santos, L. A., Sorg, M., Micklewright, D., & Millet, G. Y. (2021). French Translation and Validation of the Rating-of-Fatigue Scale. *Sports Medicine - Open*, 7(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s40798-021-00316-8>
- Burnley, M., Vanhatalo, A., Fulford, J., & Jones, A. M. (2010). Similar metabolic perturbations during all-out and constant force exhaustive exercise in humans : A ³¹P magnetic resonance spectroscopy study. *Experimental physiology*, 95(7), 798-807. <https://doi.org/10.1113/EXPPHYSIOL.2010.052688>
- Burtin, C., Saey, D., Saglam, M., Langer, D., Gosselink, R., Janssens, W., Decramer, M., Maltais, F., & Troosters, T. (2012). Effectiveness of exercise training in patients with COPD: The role of muscle fatigue. *European Respiratory Journal*, 40(2), 338-344. <https://doi.org/10.1183/09031936.00111811>
- Cady, E. B., Jones, D. A., Lynn, J., & Newham, D. J. (1989). Changes in force and intracellular metabolites during fatigue of human skeletal muscle. *The Journal of physiology*, 418(1), 311-325. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.1989.SP017842>
- Cairns, S. P., Taberner, A. J., & Loiselle, D. S. (2009). Changes of surface and t-tubular membrane excitability during fatigue with repeated tetani in isolated mouse fast- and slow-twitch muscle. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 106(1), 101-112. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.90878.2008>
- Calderón, J. C., Bolaños, P., & Caputo, C. (2014). The excitation-contraction coupling mechanism in skeletal muscle. *Biophysical reviews*, 6(1), 133-160. <https://doi.org/10.1007/S12551-013-0135-X>
- Carroll, T. J., Herbert, R. D., Munn, J., Lee, M., & Gandevia, S. C. (2006). Contralateral effects of unilateral strength training : Evidence and possible mechanisms. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 101(5), 1514-1522. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00531.2006>
- Carson, R. G., Riek, S., Mackey, D. C., Meichenbaum, D. P., Willms, K., Forner, M., & Byblow, W. D. (2004). Excitability changes in human forearm corticospinal projections and spinal reflex pathways during rhythmic voluntary movement of the opposite limb. *The Journal of physiology*, 560(3), 929-940.
- Chalchat, E., Gaston, A. F., Charlot, K., Peñailillo, L., Valdés, O., Tardo-Dino, P. E., Nosaka, K., Martin, V., Garcia-Vicencio, S., & Siracusa, J. (2022). Appropriateness of indirect markers of muscle damage following lower limbs eccentric-biased exercises : A systematic review with meta-analysis. *PLoS ONE*, 17(7), e0271233. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0271233>
- Cheng, A. J., Place, N., & Westerblad, H. (2018). Molecular Basis for Exercise-Induced Fatigue : The Importance of Strictly Controlled Cellular Ca²⁺ Handling. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(2), a029710. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029710>
- Ciubotariu, A., Arendt-Nielsen, L., & Graven-Nielsen, T. (2004). The influence of muscle pain and fatigue on the activity of synergistic muscles of the leg. *European Journal of Applied Physiology*, 91(5-6), 604-614. <https://doi.org/10.1007/s00421-003-1026-9>
- Clarkson, P. M., & Hubal, M. J. (2002). Exercise-induced muscle damage in humans. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 81(11), 52-69. <https://doi.org/10.1097/00002060-200211001-00007>
- Clausen, T. (2003). Na⁺-K⁺ pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiological reviews*, 83(4), 1269-1324. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00011.2003>
- Clausen, T. (2013a). Excitation-induced exchange of Na⁺, K⁺, and Cl⁻ in rat EDL muscle in vitro and in vivo : Physiology and pathophysiology. *The Journal of General Physiology*, 141(2), 179. <https://doi.org/10.1085/JGP.201210892>
- Clausen, T. (2013b). Quantification of Na⁺,K⁺ pumps and their transport rate in skeletal muscle : Functional significance. *The Journal of general physiology*, 142(4), 327-345. <https://doi.org/10.1085/JGP.201310980>
- Colombo, R., Mazzini, L., Mora, G., Parenzan, R., Creola, G., Pirali, I., & Minuco, G. (2000). Measurement of isometric muscle strength : A reproducibility study of maximal voluntary contraction in normal subjects and amyotrophic lateral sclerosis patients. *Medical engineering & physics*, 22(3), 167-174. [https://doi.org/10.1016/S1350-4533\(00\)00024-2](https://doi.org/10.1016/S1350-4533(00)00024-2)

- Colomer-Poveda, D., Romero-Arenas, S., Fariñas, J., Iglesias-Soler, E., Hortobágyi, T., & Márquez, G. (2020). Training load but not fatigue affects cross-education of maximal voluntary force. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 31(2), 313-324. <https://doi.org/10.1111/sms.13844>
- Contessa, P., Puleo, A., & De Luca, C. J. (2016). Is the notion of central fatigue based on a solid foundation? *Journal of neurophysiology*, 115(2), 967-977. <https://doi.org/10.1152/JN.00889.2015>
- Cook, D. B., O'Connor, P. J., Eubanks, S. A., Smith, J. C., & Lee, M. (1997). Naturally occurring muscle pain during exercise : Assessment and experimental evidence. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29(8), 999-1012. <https://doi.org/10.1097/00005768-199708000-00004>
- Cramerí, R. M., Aagaard, P., Qvortrup, K., Langberg, H., Olesen, J., & Kjær, M. (2007). Myofibre damage in human skeletal muscle : Effects of electrical stimulation versus voluntary contraction. *The Journal of physiology*, 583(1), 365-380. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2007.128827>
- Darques, J. L., & Jammes, Y. (1997). Fatigue-induced changes in group IV muscle afferent activity : Differences between high- and low-frequency electrically induced fatigues. *Brain research*, 750(1-2), 147-154. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(96\)01341-8](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(96)01341-8)
- De Luca, C. I. (1997). The Use of Surface Electromyography in Biomechanics. *Journal of applied biomechanics*, 13, 135-163.
- de Haan, A., Gerrits, K. H., & de Ruiter, C. J. (2009). Counterpoint : The interpolated twitch does not provide a valid measure of the voluntary activation of muscle. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 107(1), 355-357. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.91220.2008A>
- de Lima, F. D. R., Brietzke, C., Franco-Alvarenga, P. E., Asano, R. Y., Viana, B. F., Santos, T. M., & Pires, F. O. (2018). Traditional models of fatigue and physical performance. *Journal of Physical Education (Maringa)*, 29(1). <https://doi.org/10.4025/JPHYSEDUC.V29I1.2915>
- de Morree, H. M., Klein, C., & Marcora, S. M. (2012). Perception of effort reflects central motor command during movement execution. *Psychophysiology*, 49(9), 1242-1253. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2012.01399.x>
- de Vries, J. M., Hagemans, M. L. C., Bussmann, J. B. J., van der Ploeg, A. T., & van Doorn, P. A. (2010). Fatigue in neuromuscular disorders : Focus on Guillain-Barré syndrome and Pompe disease. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 67(5), 701-713. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0184-2>
- Doguet, V., Jubeau, M., Dorel, S., Couturier, A., Lacourpaille, L., Guével, A., & Guilhem, G. (2016). Time-Course of Neuromuscular Changes during and after Maximal Eccentric Contractions. *Frontiers in physiology*, 7(1),137. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2016.00137>
- Doix, A. C. M., Lefèvre, F., & Colson, S. S. (2013). Time Course of the Cross-Over Effect of Fatigue on the Contralateral Muscle after Unilateral Exercise. *PLoS ONE*, 8(5), e64910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064910>
- Doix, A. C. M., Wachholz, F., Marterer, N., Immler, L., Insam, K., & Federolf, P. A. (2018). Is the cross-over effect of a unilateral high-intensity leg extension influenced by the sex of the participants? *Biology of Sex Differences*, 9(1): 29. <https://doi.org/10.1186/s13293-018-0188-4>
- Dotan, R., Woods, S., & Contessa, P. (2021). On the reliability and validity of central fatigue determination. In *European Journal of Applied Physiology*, 121(9), 2393-2411. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04700-w>
- Duke, A. M., & Steele, D. S. (2001). Mechanisms of reduced SR Ca(2+) release induced by inorganic phosphate in rat skeletal muscle fibers. *American journal of physiology. Cell physiology*, 281(2):C418-29. <https://doi.org/10.1152/AJPCCELL.2001.281.2.C418>
- Edwards, R. H. (1981). Human Muscle Function and Fatigue. *Ciba Foundation symposium*, 82,5(1),1-18. <https://doi.org/10.1002/9780470715420.CH1>
- Edwards, R. H. T., Young, A., Hosking, G. P., & Jones, D. A. (1977). Human skeletal muscle function : Description of tests and normal values. *Clinical science and molecular medicine*, 52(3), 283-290. <https://doi.org/10.1042/CS0520283>

- Enoka, R. M., & Duchateau, J. (2016). Translating fatigue to human performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 48(11), 2228-2238. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000929>
- Enoka, R. M., & Stuart, D. G. (1992). Neurobiology of muscle fatigue. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 72(5), 1631-1648. <https://doi.org/10.1152/JAPPL.1992.72.5.1631>
- Farrow, J., Steele, J., Behm, D. G., Skivington, M., & Fisher, J. P. (2021). Lighter-Load Exercise Produces Greater Acute- and Prolonged-Fatigue in Exercised and Non-Exercised Limbs. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 92(3), 369-379. <https://doi.org/10.1080/02701367.2020.1734521>
- Fauler, M., Jurkat-Rott, K., & Lehmann-Horn, F. (2012). Membrane excitability and excitation-contraction uncoupling in muscle fatigue. *Neuromuscular disorders : NMD*, 22, S162–S167. <https://doi.org/10.1016/J.NMD.2012.10.004>
- Ferbart, A., Priori, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., Colebatch, J. G., & Marsden, C. (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *The Journal of physiology*, 453(1), 525-546. [10.1113/jphysiol.1992.sp019243](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1992.sp019243)
- Finn, H. T., Kennedy, D. S., Green, S., & Taylor, J. L. (2020). Fatigue-related feedback from calf muscles impairs knee extensor voluntary activation. *Journal of Applied Physiology*, 123(10), 2136-2144. [10.1249/MSS.0000000000002362](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002362)
- Fitts, R. H. (1994). Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiological reviews*, 74(1), 49-94. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.1994.74.1.49>
- Fitts, R. H. (2008). The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 104(2), 551-558. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.01200.2007>
- Fraser, J. A., Huang, C. L. H., & Pedersen, T. H. (2011). Relationships between resting conductances, excitability, and t-system ionic homeostasis in skeletal muscle. *The Journal of general physiology*, 138(1), 95-116. <https://doi.org/10.1085/JGP.201110617>
- Fridén, J., Sjöström, M., & Ekblom, B. (1981). A morphological study of delayed muscle soreness. *Experientia*, 37(5), 506-507. <https://doi.org/10.1007/BF01986165>
- Fuglevand, A. J., Zackowski, K. M., Huey, K. A., & Enoka, R. M. (1993). Impairment of neuromuscular propagation during human fatiguing contractions at submaximal forces. *The Journal of physiology*, 460(1), 549-572. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.1993.SP019486>
- Gandevia, S. C. (1992). Some Central and Peripheral Factors Affecting Human Motoneuronal Output in Neuromuscular Fatigue I. In *issues in fatigue in sport and exercise Sports Medicine* 2(13), 93-98.
- Gandevia, S. C. (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. In *Physiological Reviews* 81(4), 1725-1789. American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1725>
- 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. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021164>
- Gandevia, S. C., Enoka, R. M., McComas, A. J., Stuart, D. G., & Thomas, C. K. (1995). Neurobiology of muscle fatigue. Advances and issues. *Advances in experimental medicine and biology*, 384, 515-525. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1016-5_39
- Gandevia, S. C., Petersen, N., Butler, J. E., & Taylor, J. L. (1999). Impaired response of human motoneurons to corticospinal stimulation after voluntary exercise. *The Journal of Physiology*, 521(3), 749-759. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.00749.x>
- 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*, 118(10), 2039-2053. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3934-8>
- Garnier, Y. M., Paizis, C., & Lepers, R. (2019). Corticospinal changes induced by fatiguing eccentric versus concentric exercise. *European Journal of Sport Science*, 19(2), 166-176. <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1497090>

Références

- Goodall, S., González-Alonso, J., Ali, L., Ross, E. Z., & Romer, L. M. (2012). Supraspinal fatigue after normoxic and hypoxic exercise in humans. *The Journal of Physiology*, 590(11), 2767-2782. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.228890>
- 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. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.047902>
- Gordon, A. M., Homsher, E., & Regnier, M. (2000). *Regulation of Contraction in Striated Muscle*.
- Grabiner, M. D., & Owings, T. M. (1999). Effects of eccentrically and concentrically induced unilateral fatigue on the involved and uninvolved limbs. In *Journal of Electromyography and Kinesiology*, (9) 185-189
- Graham, J. D., Sonne, M. W. L., & Bray, S. R. (2014). It wears me out just imagining it ! Mental imagery leads to muscle fatigue and diminished performance of isometric exercise. *Biological Psychology*, (103), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.07.018>
- Graven-Nielsen, T., & Arendt-Nielsen, L. (2008). Impact of clinical and experimental pain on muscle strength and activity. *Current Rheumatology Reports*, 10(6), 475-481. <https://doi.org/10.1007/s11926-008-0078-6>
- Graven-Nielsen, T., & Arendt-Nielsen, L. (2010). Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. *Nature Reviews. Rheumatology*, 6(10), 599-606. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.107>
- Graven-Nielsen, T., Lund, H., Arendt-Nielsen, L., Danneskiold-Samsøe, B., & Bliddal, H. (2002). Inhibition of maximal voluntary contraction force by experimental muscle pain : A centrally mediated mechanism. *Muscle and Nerve*, 26(5), 708-712. <https://doi.org/10.1002/mus.10225>
- Graven-Nielsen, T., & Mense, S. (2001). The peripheral apparatus of muscle pain : Evidence from animal and human studies. *The Clinical Journal of Pain*, 17(1), 2-10. <https://doi.org/10.1097/00002508-200103000-00002>
- Graven-Nielsen, T., Svensson, P., & Arendt-Nielsen, L. (1997). Effects of experimental muscle pain on muscle activity and co-ordination during static and dynamic motor function. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, 105(2), 156-164. [https://doi.org/10.1016/S0924-980X\(96\)96554-6](https://doi.org/10.1016/S0924-980X(96)96554-6)
- Green, L. A., & Gabriel, D. A. (2018). The effect of unilateral training on contralateral limb strength in young, older, and patient populations: a meta-analysis of cross education. *Physical Therapy Reviews*, 23(4-5), 238-249.
- Green, H. J. (1997). Mechanisms of muscle fatigue in intense exercise. In *Journal of Sports Sciences*.15(3), 247-256). <https://doi.org/10.1080/026404197367254>
- Gruet, M., Temesi, J., Rupp, T., Levy, P., Millet, G. Y., & Verges, S. (2013). Stimulation of the motor cortex and corticospinal tract to assess human muscle fatigue. *Neuroscience*, 231, 384-399. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.10.058>
- Hadjizadeh Anvar, S., Kordi, M. R., Alizadeh, S., Ramsay, E., Shabkhiz, F., & Behm, D. G. (2022). Lack of Evidence for Crossover Fatigue with Plantar Flexor Muscles. *Journal of Sports Science & Medicine*, 21(2), 214-223. <https://doi.org/10.52082/jssm.2022.214>
- Halperin, I., Chapman, D. W., & Behm, D. G. (2015). Non-local muscle fatigue : Effects and possible mechanisms. In *European Journal of Applied Physiology*, 115(10), 2031-2048). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3249-y>
- Halperin, I., Copithorne, D., & Behm, D. G. (2014). Unilateral isometric muscle fatigue decreases force production and activation of contralateral knee extensors but not elbow flexors. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 39(12), 1338-1344. <https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0109>

- Hamilton, A. R., & Behm, D. G. (2017). The effect of prior knowledge of test endpoint on non-local muscle fatigue. *European Journal of Applied Physiology*, *117*(4), 651-663. <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3526-4>
- Hedayatpour, N., Izanloo, Z., & Falla, D. (2018). The effect of eccentric exercise and delayed onset muscle soreness on the homologous muscle of the contralateral limb. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, *41*, 154-159. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2018.06.003>
- Hess, C., Mills, K., & Murray, N. (1986). Magnetic stimulation of the human brain: Facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. *Neuroscience Letters*, *71*(2), 235–240.
- Hicks, A., & McComas, A. J. (1989). Increased sodium pump activity following repetitive stimulation of rat soleus muscles. *The Journal of physiology*, *414*(1), 337-349. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.1989.SP017691>
- Horstman, A. M. (2009). The interpolated twitch can be a useful tool in patient research. *Journal of Applied Physiology*, *107*(1), 359-366.
- Hortobágyi, T., Taylor, J. L., Petersen, N. T., Russell, G., & Gandevia, S. C. (2003). Changes in segmental and motor cortical output with contralateral muscle contractions and altered sensory inputs in humans. *Journal of neurophysiology*, *90*(4), 2451-2459
- Huey, K. A., Burdette, S., Zhong, H., & Roy, R. R. (2010). Early response of heat shock proteins to functional overload of the soleus and plantaris in rats and mice. *Experimental Physiology*, *95*(12), 1145-1155. <https://doi.org/10.1113/EXPPHYSIOL.2010.054692>
- Hunter, S. K. (2016). Sex differences in fatigability of dynamic contractions. *Experimental Physiology*, *101*(2), 250–255. <https://doi.org/10.1113/EP085599>
- Hureau, T. J., Olivier, N., Millet, G. Y., Meste, O., & Blain, G. M. (2014). Exercise performance is regulated during repeated sprints to limit the development of peripheral fatigue beyond a critical threshold. *Experimental physiology*, *99*(7), 951-963. <https://doi.org/10.1113/EXPPHYSIOL.2014.077974>
- Hureau, T. J., Romer, L. M., & Amann, M. (2018). The ‘sensory tolerance limit’ : A hypothetical construct determining exercise performance? *European Journal of Sport Science*, *18*(1), 13-24. <https://doi.org/10.1080/17461391.2016.1252428>
- Hyldahl, R. D., & Hubal, M. J. (2014). Lengthening our perspective : Morphological, cellular, and molecular responses to eccentric exercise. *Muscle & nerve*, *49*(2), 155-170. <https://doi.org/10.1002/MUS.24077>
- Ilmoniemi, R. J., Virtanen, J., Ruohonen, J., Karhu, J., Aronen, H. J., Näätänen, R., & Katila, T. (1997). Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport*, *8*(16), 3537-3540
- Jammes, Y., Steinberg, J. G., By, Y., Brerro-Saby, C., Condo, J., Olivier, M., Guieu, R., & Delliaux, S. (2012). Fatiguing stimulation of one skeletal muscle triggers heat shock protein activation in several rat organs : The role of muscle innervation. *Journal of Experimental Biology*, *215*(22), 4041-4048. <https://doi.org/10.1242/jeb.074427>
- Johnson, M. A., Mills, D. E., Brown, P. I., & Sharpe, G. R. (2014). Prior upper body exercise reduces cycling work capacity but not critical power. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *46*(4), 802-808. <https://doi.org/10.1249/MSS.000000000000159>
- Jones, A. M., Burnley, M., Black, M. I., Poole, D. C., & Vanhatalo, A. (2019). The maximal metabolic steady state : Redefining the « gold standard ». *Physiological Reports*, *7*(10), e14098. <https://doi.org/10.14814/phy2.14098>
- Jones, D. A. (1996). High-and low-frequency fatigue revisited. *Acta Physiol Scand*, *156*, 265-270.
- Kalmar, J. M. (2018). On task : Considerations and future directions for studies of corticospinal excitability in exercise neuroscience and related disciplines. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism Physiologie Appliquée, Nutrition Et Métabolisme*, *43*(11), 1113-1121. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0123>

Références

- Kalmar, J. M., & Cafarelli, E. (2004). Caffeine : A valuable tool to study central fatigue in humans? *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 32(4), 143-147. <https://doi.org/10.1097/00003677-200410000-00004>
- Kaufman, M. P., Hayes, S. G., Adreani, C. M., & Pickar, J. G. (2002). Discharge properties of group III and IV muscle afferents. *Sensorimotor control of movement and posture*, 25-32.
- Kawamoto, J.-E., Aboodarda, S. J., & Behm, D. G. (2014). Effect of Differing Intensities of Fatiguing Dynamic Contractions on Contralateral Homologous Muscle Performance. *Journal of Sports Science and Medicine*, 13, 836-845. <http://www.jssm.org>
- Keller, M., Lichtenstein, E., Roth, R., & Faude, O. (2024). Balance Training Under Fatigue: A Randomized Controlled Trial on the Effect of Fatigue on Adaptations to Balance Training. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 38(2), 297-305.
- Keller, M. L., Pruse, J., Yoon, T., Schlinder-Delap, B., Harkins, A., & Hunter, S. K. (2011). Supraspinal fatigue is similar in men and women for a low-force fatiguing contraction. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(10), 1873-1883. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318216ebd4>
- Kennedy, D. S., Fitzpatrick, S. C., Gandevia, S. C., & Taylor, J. L. (2015). Fatigue-related firing of muscle nociceptors reduces voluntary activation of ipsilateral but not contralateral lower limb muscles. *J Appl Physiol*, 118, 408-418. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00375.2014.-During>
- Kennedy, D. S., McNeil, C. J., Gandevia, S. C., & Taylor, J. L. (2013). Firing of antagonist small-diameter muscle afferents reduces voluntary activation and torque of elbow flexors. *The Journal of Physiology*, 591(14), 3591-3604. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.248559>
- Kent-Braun, J. A. (1999). Central and peripheral contributions to muscle fatigue in humans during sustained maximal effort. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 80(1), 57-63. <https://doi.org/10.1007/S004210050558>
- Kent-Braun, J. A., Fitts, R. H., & Christie, A. (2012). Skeletal muscle fatigue. *Comprehensive Physiology*, 2(2), 997-1044. <https://doi.org/10.1002/CPHY.C110029>
- Kent-Braun, J. A., & Le Blanc, R. (1996). Quantitation of central activation failure during maximal voluntary contractions in humans. *Muscle and Nerve*, 19(7), 861-869. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199607\)19:7<861::AID-MUS8>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199607)19:7<861::AID-MUS8>3.0.CO;2-7)
- Khan, S. I., McNeil, C. J., Gandevia, S. C., & Taylor, J. L. (2011). Effect of experimental muscle pain on maximal voluntary activation of human biceps brachii muscle. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 111(3), 743-750. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00603.2011>
- Kluger, B. M., Krupp, L. B., & Enoka, R. M. (2013). *views & reviews Fatigue and fatigability in neurologic illnesses Proposal for a unified taxonomy*. www.neurology.org, 2013; 80(4): 409-16
- Koh, T. J. (2002). Do small heat shock proteins protect skeletal muscle from injury? *Exercise and sport sciences reviews*, 30(3), 117-121. <https://doi.org/10.1097/00003677-200207000-00005>
- Koral, J., Fanget, M., Imbert, L., Thibault, B., Kennouche, D., Foschia, C., Rossi, J., & Millet, G. (2021). Fatigue measured in dynamic vs. Isometric modes after trail running races of various distances. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 17(1):75-77. <https://doi.org/10.1123/ijsp.2020-0940>
- Lacourpaille, L., Nordez, A., Hug, F., Couturier, A., Dibie, C., & Guilhem, G. (2014). Time-course effect of exercise-induced muscle damage on localized muscle mechanical properties assessed using elastography. *Acta Physiologica*, 211(1), 135-146. <https://doi.org/10.1111/APHA.12272>
- Lamb, G. D., & Westerblad, H. (2011). Acute effects of reactive oxygen and nitrogen species on the contractile function of skeletal muscle. *The Journal of physiology*, 589(9), 2119-2127. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2010.199059>
- Le Pera, D., Graven-Nielsen, T., Valeriani, M., Oliviero, A., Di Lazzaro, V., Tonali, P. A., & Arendt-Nielsen, L. (2001). Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(9), 1633-1641. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(01\)00631-9](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(01)00631-9)

Références

- Leermakers, P. A., Dybdahl, K. L. T., Husted, K. S., Riisager, A., de Paoli, F. V., Pinós, T., Vissing, J., Krag, T. O. B., & Pedersen, T. H. (2020). Depletion of ATP Limits Membrane Excitability of Skeletal Muscle by Increasing Both ClC1-Open Probability and Membrane Conductance. *Frontiers in neurology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2020.00541>
- Lepers, R. (2010). Intérêts et limites de la neurostimulation percutanée dans l'évaluation de la fatigue musculaire. *Movement & Sport Sciences*, *70*(2), 31. <https://doi.org/10.3917/SM.070.0031>
- Lieber, R. L., Woodburn, T. M., & Friden, J. (1991). Muscle damage induced by eccentric contractions of 25% strain. *Journal of applied physiology*, *70*(6), 2498-2507. <https://doi.org/10.1152/JAPPL.1991.70.6.2498>
- Locke, M., Noble, E. G., & Atkinson, B. G. (1990). Exercising mammals synthesize stress proteins. *The American journal of physiology*, *258*(4 -1). <https://doi.org/10.1152/AJPCELL.1990.258.4.C723>
- Löscher, W. N., & Nordlund, M. M. (2002). Central fatigue and motor cortical excitability during repeated shortening and lengthening actions. *Muscle and Nerve*, *25*(6), 864-872. <https://doi.org/10.1002/mus.10124>
- Macchi, R., Kunimasa, Y., Chavet, P., Corcelle, B., Pomportes, L., Fazzari, C., & Nicol, C. (2024). Effect of a graded running race on lower limb muscle damage, jump performance and muscle soreness in men and women. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *34*(5), e14643.
- Macintosh, B. R., Holash, R. J., & Renaud, J. M. (2012). Skeletal muscle fatigue-regulation of excitation-contraction coupling to avoid metabolic catastrophe. *Journal of Cell Science*, *125*(9), 2105-2114. <https://doi.org/10.1242/JCS.093674/258368/AM/SKELETAL-MUSCLE-FATIGUE-REGULATION-OF-EXCITATION>
- MacIntosh, B. R., & Rassier, D. E. (2002). What is fatigue? *Canadian Journal of Applied Physiology*, *27*(1), 42-55. <https://doi.org/10.1139/H02-003>
- Mador, M. J., Mogri, M., & Patel, A. (2014). Contractile fatigue of the quadriceps muscle predicts improvement in exercise performance after pulmonary rehabilitation. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, *34*(1), 54-61. <https://doi.org/10.1097/HCR.000000000000023>
- Maeo, S., Saito, A., Otsuka, S., Shan, X., Kanehisa, H., & Kawakami, Y. (2018). Localization of muscle damage within the quadriceps femoris induced by different types of eccentric exercises. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, *28*(1), 95-106. <https://doi.org/10.1111/SMS.12880>
- Manca, A., Dragone, D., Dvir, Z., & Deriu, F. (2017). Cross-education of muscular strength following unilateral resistance training: A meta-analysis. *European journal of applied physiology*, *117*(11), 2335-2354. <https://doi.org/10.1007/S00421-017-3720-Z>
- Marathamuthu, S., Selvanayagam, V. S., & Yusof, A. (2022). Contralateral Effects of Eccentric Exercise and DOMS of the Plantar Flexors : Evidence of Central Involvement. *Research Quarterly for Exercise and Sport*. *93*,240-249. <https://doi.org/10.1080/02701367.2020.1819526>
- Marcora, S. (2009). Perception of effort during exercise is independent of afferent feedback from skeletal muscles, heart, and lungs. *Journal of Applied Physiology*, *106*(6), 2060-2062. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90378.2008>
- Marcora, S., & Staiano, W. (2010). The limit to exercise tolerance in humans : Mind over muscle? *European journal of applied physiology*, *109*, 763-770. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1418-6>
- Martin, K., Meeusen, R., Thompson, K. G., Keegan, R., & Rattray, B. (2018). Mental Fatigue Impairs Endurance Performance: A Physiological Explanation. *Sports Medicine*, *48*(9), 2041-2051. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0946-9>
- Martin, P. G., Butler, J. E., Gandevia, S. C., & Taylor, J. L. (2008). Noninvasive Stimulation of Human Corticospinal Axons Innervating Leg Muscles. *Journal of Neurophysiology*, *100*(2), 1080-1086. <https://doi.org/10.1152/jn.90380.2008>

- Martin, P. G., & Rattey, J. (2007). Central fatigue explains sex differences in muscle fatigue and contralateral cross-over effects of maximal contractions. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 454(6), 957-969. <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0243-1>
- Martin, V., Dousset, E., Laurin, J., Gondin, J., Gautier, M., & Decherchi, P. (2009). Group III and IV muscle afferent discharge patterns after repeated lengthening and shortening actions. *Muscle and Nerve*, 40(5), 827-837. <https://doi.org/10.1002/mus.21368>
- Martin, V., Millet, G. Y., Martin, A., Deley, G., & Lattier, G. (2004). Assessment of low-frequency fatigue with two methods of electrical stimulation. *Journal of Applied Physiology*, 97(5), 1923-1929. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00376.2004>
- Mauger, A. R. (2013). Fatigue is a pain—The use of novel neurophysiological techniques to understand the fatigue-pain relationship. *Frontiers in Physiology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00104>
- Mauger, A. R., Jones, A. M., & Williams, C. A. (2010). Influence of acetaminophen on performance during time trial cycling. *Journal of Applied Physiology*, 108(1), 98-104. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00761.2009>
- McArdle, A., Pattwell, D., Vasilaki, A., Griffiths, R. D., & Jackson, M. J. (2001). Contractile activity-induced oxidative stress: Cellular origin and adaptive responses. *American journal of physiology. Cell physiology*, 280(3). <https://doi.org/10.1152/AJPCELL.2001.280.3.C621>
- McLean, S. G., & Samorezov, J. E. (2009). Fatigue-induced ACL injury risk stems from a degradation in central control. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 41(8), 1661-1672.
- McNeil, C. J., Butler, J. E., Taylor, J. L., & Gandevia, S. C. (2013). Testing the excitability of human motoneurons. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 152. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00152>
- McNeil, P. L., & Khakee, R. (1992). Disruptions of muscle fiber plasma membranes. Role in exercise-induced damage. *The American Journal of Pathology*, 140(5), 1097.
- McNulty, K. L., Elliott-Sale, K. J., Dolan, E., Swinton, P. A., Ansdell, P., Goodall, S., & Hicks, K. M. (2020). The effects of menstrual cycle phase on exercise performance in eumenorrheic women: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*, 50, 1813-1827.
- Mense, S. (2009). Algesic agents exciting muscle nociceptors. *Experimental Brain Research*, 196(1), 89-100. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1674-4>
- Merton, P. A. (1954). *Voluntary strength and fatigue*. *The Journal of Physiology*, 123(3), 553–564. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1954.sp005060>
- Micklewright, D., St Clair Gibson, A., Gladwell, V., & Al Salman, A. (2017). Development and Validity of the Rating-of-Fatigue Scale. *Sports Medicine*, 47(11), 2375-2393. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0711-5>
- Mileva, K. N., Sumners, D. P., & Bowtell, J. L. (2012). Decline in voluntary activation contributes to reduced maximal performance of fatigued human lower limb muscles. *European Journal of Applied Physiology*, 112(12), 3959-3970. <https://doi.org/10.1007/s00421-012-2381-1>
- Miller, W., Jeon, S., & Ye, X. (2020). An examination of acute cross-over effects following unilateral low intensity concentric and eccentric exercise. *Sports Medicine and Health Science*, 2(3), 141-152. <https://doi.org/10.1016/j.smhs.2020.08.002>
- Miller, W., Kang, M., Jeon, S., & Ye, X. (2019). A Meta-analysis of Non-local Heterologous Muscle Fatigue. *Journal of Trainology*, 8(1), 9-18. https://doi.org/10.17338/trainology.8.1_9
- Miller, W. M., Ye, X., & Jeon, S. (2020). Effects of Maximal vs. Submaximal Isometric Fatiguing Exercise on Subsequent Submaximal Exercise Performance. *Journal of strength and conditioning research*, 34(7). <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000003200>
- Millet, G.Y (2011a). Can Neuromuscular Fatigue Explain Running Strategies and Performance in Ultra-Marathons? The Flush Model. *Sports medicine*, 41, 489-506. <https://doi.org/10.2165/11588760-000000000-00000>

- Millet, G. Y., Martin, V., Martin, A., & Vergès, S. (2011b). Electrical stimulation for testing neuromuscular function : From sport to pathology. *European journal of applied physiology*, *111*(10), 2489-2500. <https://doi.org/10.1007/S00421-011-1996-Y>
- Millet, G. Y., Tomazin, K., Verges, S., Vincent, C., Bonnefoy, R., Boisson, R. C., Gergelé, L., Féasson, L., & Martin, V. (2011b). Neuromuscular consequences of an extreme mountain ultra-marathon. *PloS one*, *6*(2). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0017059>
- Minshull, C., Gallacher, P., Roberts, S., Barnett, A., Kuiper, J. H., & Bailey, A. (2021). Contralateral strength training attenuates muscle performance loss following anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction : A randomised-controlled trial. *European journal of applied physiology*, *121*(12), 3551-3559. <https://doi.org/10.1007/S00421-021-04812-3>
- Molina, R., & Denadai, B. S. (2012). Dissociated time course recovery between rate of force development and peak torque after eccentric exercise. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, *32*(3), 179-184. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2011.01074.x>
- Morgan, P. T., Bailey, S. J., Banks, R. A., Fulford, J., Vanhatalo, A., & Jones, A. M. (2019). Contralateral fatigue during severe-intensity single-leg exercise : Influence of acute acetaminophen ingestion. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, *317*(2), R346-R354. <https://doi.org/10.1152/AJPREGU.00084.2019>
- Morris, G., Puri, B. K., Walker, A. J., Maes, M., Carvalho, A. F., Walder, K., Mazza, C., & Berk, M. (2019). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: From pathophysiological insights to novel therapeutic opportunities. *Pharmacological research*, *148*. <https://doi.org/10.1016/J.PHR.2019.104450>
- Morton, J. P., MacLaren, D. P. M., Cable, N. T., Bongers, T., Griffiths, R. D., Campbell, I. T., Evans, L., Kayani, A., McArdle, A., & Drust, B. (2006). Time course and differential responses of the major heat shock protein families in human skeletal muscle following acute nondamaging treadmill exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *101*(1), 176-182. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00046.2006>
- Muellbacher, W., Boroojerdi, B., Ziemann, U., & Hallett, M. (2001). Analogous corticocortical inhibition and facilitation in ipsilateral and contralateral human motor cortex representations of the tongue. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *18*(6), 550-558. <https://doi.org/10.1097/00004691-200111000-00005>
- Muñoz, D. (2018). *New strategies in proprioception's analysis for newer theories about sensorimotor control*. <https://doi.org/10.4995/sd2017.2017.6903>
- Newham, D. J., McPhail, G., Mills, K. R., & Edwards, R. H. T. (1983). Ultrastructural changes after concentric and eccentric contractions of human muscle. *Journal of the neurological sciences*, *61*(1), 109-122. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(83\)90058-8](https://doi.org/10.1016/0022-510X(83)90058-8)
- Neyroud, D., Cheng, A. J., Bourdillon, N., Kayser, B., Place, N., & Westerblad, H. (2016). Muscle Fatigue Affects the Interpolated Twitch Technique When Assessed Using Electrically-Induced Contractions in Human and Rat Muscles. *Frontiers in physiology*, *7*. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2016.00252>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00421-013-2760-2>
- Norbury, R., Smith, S. A., Burnley, M., Judge, M., & Mauger, A. R. (2022a). The effect of elevated muscle pain on neuromuscular fatigue during exercise. *European Journal of Applied Physiology*, *122*(1), 113-126. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04814-1>
- Norbury, R., Smith, S. A., Burnley, M., Judge, M., & Mauger, A. R. (2022b). The effect of hypertonic saline evoked muscle pain on neurophysiological changes and exercise performance in the contralateral limb. *Experimental Brain Research*, *240*(5), 1423-1434. <https://doi.org/10.1007/s00221-022-06342-6>
- Nordsborg, N., Mohr, M., Pedersen, L. D., Nielsen, J. J., Langberg, H., & Bangsbo, J. (2003). Muscle interstitial potassium kinetics during intense exhaustive exercise : Effect of previous arm exercise.

Références

- American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 285(1), 143-148. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00029.2003>
- 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'Connor, P. J., & Cook, D. B. (2001). Moderate-intensity muscle pain can be produced and sustained during cycle ergometry. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(6), 1046-1051. <https://doi.org/10.1097/00005768-200106000-00026>
- Pageaux, B. (2016). Perception of effort in Exercise Science : Definition, measurement and perspectives. *European Journal of Sport Science*, 16(8), 885-894. <https://doi.org/10.1080/17461391.2016.1188992>
- Pageaux, B., Marcora, S. M., & Lepers, R. (2013). Prolonged mental exertion does not alter neuromuscular function of the knee extensors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 45(12), 2254-2264. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31829b504a>
- Paillard, T., Chaubet, V., Maitre, J., Dumitrescu, M., & Borel, L. (2010). Disturbance of contralateral unipedal postural control after stimulated and voluntary contractions of the ipsilateral limb. *Neuroscience Research*, 68(4), 301-306. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2010.08.004>
- Palmieri, R. M., Ingersoll, C. D., & Hoffman, M. A. (2004). The Hoffmann reflex: methodologic considerations and applications for use in sports medicine and athletic training research. *Journal of athletic training*, 39(3), 268.
- Pascual-Leone, A., Nguyet, D., 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. <https://doi.org/10.1152/jn.1995.74.3.1037>
- Paul, D., Brito, J., & Nassis, G. (2014). Injury prevention training in football : Time to consider training under fatigue? *Aspetar Sports Medicine Journal*, 3, 578-581.
- Paulsen, G., Crameri, R., Benestad, H. B., Fjeld, J. G., Mørkrid, L., Hallén, J., & Raastad, T. (2010). Time course of leukocyte accumulation in human muscle after eccentric exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 42(1), 75-85. <https://doi.org/10.1249/MSS.0B013E3181AC7ADB>
- Perry, M., Carville, S., Smith, I., Rutherford, O., & Newham, D. (2007). Strength, power output and symmetry of leg muscles : Effect of age and history of falling. *European journal of applied physiology*, 100, 553-561. <https://doi.org/10.1007/s00421-006-0247-0>
- Pincheira, P. A., Riveros-Matthey, C., & Lichtwark, G. A. (2022). Isometric fascicle behaviour of the biceps femoris long head muscle during Nordic hamstring exercise variations. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 25, 684-689. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2022.05.002>
- Place, N. (2021). Quantification of central fatigue : A central debate. *European journal of applied physiology*, 121(9), 2375-2376. <https://doi.org/10.1007/S00421-021-04713-5>
- 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. <https://doi.org/10.1002/mus.20714>
- Place, N., & Millet, G. Y. (2020). Quantification of Neuromuscular Fatigue : What Do We Do Wrong and Why? *Sports Medicine*, 50(3), 439-447. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01203-9>
- Place, N., Yamada, T., Bruton, J. D., & Westerblad, H. (2010). Muscle fatigue : From observations in humans to underlying mechanisms studied in intact single muscle fibres. *European Journal of Applied Physiology*, 110(1), 1-15. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1480-0>
- Pollak, K. A., Swenson, J. D., Vanhaisma, T. A., Huguen, R. W., Jo, D., White, A. T., Light, K. C., Schweinhardt, P., Amann, M., & Light, A. R. (2014). Exogenously applied muscle metabolites synergistically evoke sensations of muscle fatigue and pain in human subjects. *Experimental Physiology*, 99(2), 368-380. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.075812>

- Post, M., Bayrak, S., Kernell, D., & Zijdwind, I. (2008). Contralateral muscle activity and fatigue in the human first dorsal interosseous muscle. *Journal of applied physiology*, 105(1), 70-82. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.01298.2007>
- Prieske, O., Aboodarda, S. J., Benitez Sierra, J. A., Behm, D. G., & Granacher, U. (2017). Slower but not faster unilateral fatiguing knee extensions alter contralateral limb performance without impairment of maximal torque output. *European Journal of Applied Physiology*, 117(2). <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3524-6>
- Proske, U., Gregory, J. E., Morgan, D. L., Percival, P., Weerakkody, N. S., & Canny, B. J. (2004). Force matching errors following eccentric exercise. *Human Movement Science*, 23(3-4), 365-378. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2004.08.012>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020a). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain : Concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976-1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Ratthey, J., Martin, P. G., Kay, D., Cannon, J., & Marino, F. E. (2006). Contralateral muscle fatigue in human quadriceps muscle : Evidence for a centrally mediated fatigue response and cross-over effect. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 452(2). <https://doi.org/10.1007/s00424-005-0027-4>
- Regueme, S. C., Barthélemy, J., & Nicol, C. (2007). Exhaustive stretch-shortening cycle exercise : No contralateral effects on muscle activity in maximal motor performances. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 17(5). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2006.00614.x>
- Reid, C. (1928). The mechanism of voluntary muscular fatigue. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 19(1), 17-42. <https://doi.org/10.1113/EXPPHYSIOL.1928.SP000451>
- Reid, M. B. (2008). Free radicals and muscle fatigue : Of ROS, canaries, and the IOC. *Free radical biology & medicine*, 44(2), 169-179. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2007.03.002>
- Rinaldin, C. D. P., Avila de Oliveira, J., Ribeiro de Souza, C., Scheeren, E. M., Coelho, D. B., & Teixeira, L. A. (2021). Compensatory control between the legs in automatic postural responses to stance perturbations under single-leg fatigue. *Experimental Brain Research*, 239(2), 639-653.
- Robergs, R. A., Ghiasvand, F., & Parker, D. (2004). Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 287(3). <https://doi.org/10.1152/AJPREGU.00114.2004>
- Roberts, D., & Smith, D. J. (1989). Biochemical Aspects of Peripheral Muscle Fatigue : A Review. *Sports Medicine*, 7(2), 125-138. <https://doi.org/10.2165/00007256-198907020-00004/METRICS>
- Rodrigues, F., Monteiro, A. M., Forte, P., & Morouço, P. (2023). Effects of Muscle Strength, Agility, and Fear of Falling on Risk of Falling in Older Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(6), 4945. <https://doi.org/10.3390/ijerph20064945>
- 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. <https://doi.org/10.1007/S00421-017-3788-5>
- Rooney K J, Herbert R D, & Balnave R J. (1994). *Fatigue contributes to the strength training stimulus*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7808251/>
- Rotto, D. M., & Kaufman, M. P. (1988). Effect of metabolic products of muscular contraction on discharge of group III and IV afferents. *Journal of Applied Physiology*, 64(6), 2306-2313. <https://doi.org/10.1152/JAPPL.1988.64.6.2306>
- Royer, N., Nosaka, K., Doguet, V., & Jubeau, M. (2021). Neuromuscular responses to isometric, concentric and eccentric contractions of the knee extensors at the same torque-time integral. *European Journal of Applied Physiology*, 122(1), 127-139. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04817-y>

- Rozand, V., Cattagni, T., Theurel, J., Martin, A., & Lepers, R. (2015). Neuromuscular fatigue following isometric contractions with similar torque time integral. *International Journal of Sports Medicine*, 36(1), 35-40. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375614>
- Russ, D. W., Vandenborne, K., & Binder-Macleod, S. A. (2002). Factors in fatigue during intermittent electrical stimulation of human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 93(2), 469-478. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01010.2001>
- Šambaher, N., Aboodarda, S. J., & Behm, D. G. (2016). Bilateral knee extensor fatigue modulates force and responsiveness of the corticospinal pathway in the non-fatigued, dominant elbow flexors. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 18.
- Samii, A., Caños, M., Ikoma, K., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1997). Absence of facilitation or depression of motor evoked potentials after contralateral homologous muscle activation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 105(3), 241–245.
- Sejersted, O. M., & Sjogaard, G. (2000). Dynamics and consequences of potassium shifts in skeletal muscle and heart during exercise. *Physiological reviews*, 80(4), 1411-1481. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.2000.80.4.1411>
- Sheean, G. L., Murray, N. M., Rothwell, J. C., Miller, D. H., & Thompson, A. J. (1997). An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain*, 120(2), 299-315. <https://doi.org/10.1093/brain/120.2.299>
- Sidhu, S. K., Bentley, D. J., & Carroll, T. J. (2009). Cortical voluntary activation of the human knee extensors can be reliably estimated using transcranial magnetic stimulation. *Muscle & Nerve*, 39(2), 186-196. <https://doi.org/10.1002/mus.21064>
- Sidhu, S. K., Weavil, J. C., Venturelli, M., Garten, R. S., Rossman, M. J., Richardson, R. S., Gmelch, B. S., Morgan, D. E., & Amann, M. (2014). Spinal μ -opioid receptor-sensitive lower limb muscle afferents determine corticospinal responsiveness and promote central fatigue in upper limb muscle. *The Journal of Physiology*, 592(22), 5011-5024. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.275438>
- Škarabot, J., Ansdell, X. P., Temesi, J., Howatson, G., Goodall, S., & Durbaba, R. (2019). Neurophysiological responses and adaptation following repeated bouts of maximal lengthening contractions in young and older adults. *J Appl Physiol*, 127, 1224-1237. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00494.2019.-A>
- Skau, S., Sundberg, K., & Kuhn, H. G. (2021). A Proposal for a Unifying Set of Definitions of Fatigue. *Frontiers in psychology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2021.739764>
- Skurvydas, A., Brazaitis, M., Venckunas, T., Kamandulis, S., Stanislovaitis, A., & Zuoza, A. (2011a). The effect of sports specialization on musculus quadriceps function after exercise-induced muscle damage. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 36(6), 873-880. <https://doi.org/10.1139/H11-112>
- Smith, S. A., Micklewright, D., Winter, S. L., & Mauger, A. R. (2020). Muscle pain induced by hypertonic saline in the knee extensors decreases single-limb isometric time to task failure. *European Journal of Applied Physiology*, 120(9), 2047-2058. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04425-2>
- Son, J. S., Kim, J. H., Kim, H.-J., Yoon, D. H., Kim, J.-S., Song, H. S., & Song, W. (2016). Effect of resistance ladder training on sparc expression in skeletal muscle of hindlimb immobilized rats. *Muscle & Nerve*, 53(6), 951-957. <https://doi.org/10.1002/mus.24940>
- Song, Y., Forsgren, S., Liu, J.-X., Yu, J.-G., & Stål, P. (2014). Unilateral muscle overuse causes bilateral changes in muscle fiber composition and vascular supply. *PloS One*, 9(12), e116455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116455>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3816-0>
- Sripture, E. M., E. W. ;Smith, TheodateL. ;. Brown. (1894). On the education of muscular control and power. In *Scripture, E. W.; Smith, Theodate L.; Brown, Emily*,18. <https://echo.mpiwg-berlin.mpg.de/ECHODocuView?url=/permanent/vlp/lit23174/index.meta>

- Steele, D. S., & Duke, A. M. (2003). Metabolic factors contributing to altered Ca²⁺ regulation in skeletal muscle fatigue. *Acta physiologica Scandinavica*, 179(1), 39-48. <https://doi.org/10.1046/J.1365-201X.2003.01169.X>
- Strojnik, V., & Komi, P. V. (1998). Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 84(1), 344-350. <https://doi.org/10.1152/JAPPL.1998.84.1.344>
- Takahashi, K., Maruyama, A., Hirakoba, K., Maeda, M., Etoh, S., Kawahira, K., & Rothwell, J. C. (2011). Fatiguing intermittent lower limb exercise influences corticospinal and corticocortical excitability in the nonexercised upper limb. *Brain stimulation*, 4(2), 90-96.
- Takahashi, K., Maruyama, A., Maeda, M., Etoh, S., Hirakoba, K., Kawahira, K., & Rothwell, J. C. (2009). Unilateral grip fatigue reduces short interval intracortical inhibition in ipsilateral primary motor cortex. *Clinical neurophysiology*, 120(1), 198-203.
- Takahashi, K., Maruyama, A., Hirakoba, K., Maeda, M., Etoh, S., Kawahira, K., et al. (2011). Fatiguing intermittent lower limb exercise influences corticospinal and corticocortical excitability in the non-exercised upper limb. *Brain Stimulation*, 4(2), 90
- 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.01053.2007>
- Taylor, J. L., Todd, G., & Gandevia, S. C. (2006). Proceedings of the Australian Physiological Society Symposium : Integrative Aspects of Human Muscle Performance Evidence for a supraspinal contribution to human muscle fatigue. In *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33, 400-405. <http://www.aups.org.au>
- Teoldo, I., Dambroz, F., & Brito, J. (2024). Performance of soccer players under acute physical fatigue : An approach based on cognitive, tactical and physical aspects. *Heliyon*, 10(9), e30516. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30516>
- Theodosiadou, A., Henry, M., Duchateau, J., & Baudry, S. (2023). Revisiting the use of Hoffmann reflex in motor control research on humans. *European journal of applied physiology*, 123(4), 695-710.
- Thomas, J. A., & Noble, E. G. (1999). Heat shock does not attenuate low-frequency fatigue. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 77(1), 64-70. <https://doi.org/10.1139/CJPP-77-1-64>
- Thomas, K., Goodall, S., & Howatson, G. (2018). Performance Fatigability Is Not Regulated to A Peripheral Critical Threshold. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 46(4), 240-246. <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000162>
- Todd, G., Gorman, R. B., & Gandevia, S. C. (2004). Measurement and reproducibility of strength and voluntary activation of lower-limb muscles. *Muscle & nerve*, 29(6), 834-842. <https://doi.org/10.1002/MUS.20027>
- Todd, G., Petersen, N. T., Taylor, J. L., & Gandevia, S. C. (2003). The effect of a contralateral contraction on maximal voluntary activation and central fatigue in elbow flexor muscles. *Experimental Brain Research*, 150(3), 308-313. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1379-7>
- Tornero-Aguilera, J. F., Jimenez-Morcillo, J., Rubio-Zarapuz, A., & Clemente-Suárez, V. J. (2022). Central and Peripheral Fatigue in Physical Exercise Explained : A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(7), 3909. <https://doi.org/10.3390/IJERPH19073909>
- Triscott, S., Gordon, J., Kuppaswamy, A., King, N., Davey, N., & Ellaway, P. (2008). Differential effects of endurance and resistance training on central fatigue. *Journal of sports sciences*, 26(9), 941-951. <https://doi.org/10.1080/02640410701885439>

Références

- Tupling, A. R., Bombardier, E., Stewart, R. D., Vigna, C., & Aquiri, A. E. (2007). Muscle fiber type-specific response of Hsp70 expression in human quadriceps following acute isometric exercise. *Journal of applied physiology*, *103*(6), 2105-2111. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00771.2007>
- Twomey, R., Aboodarda, S. J., Kruger, R., Culos-Reed, S. N., Temesi, J., & Millet, G. Y. (2017). Neuromuscular fatigue during exercise : Methodological considerations, etiology and potential role in chronic fatigue. *Clinical neurophysiology*, *47*(2), 95-110. <https://doi.org/10.1016/J.NEUCLI.2017.03.002>
- Tyagi, O., & Mehta, R. K. (2021). A Methodological Framework to Capture Neuromuscular Fatigue Mechanisms Under Stress. *Frontiers in neuroergonomics*, *2*. <https://doi.org/10.3389/FNRGO.2021.779069>
- Van Roie, E., Delecluse, C., Coudyzer, W., Boonen, S., & Bautmans, I. (2013). Strength training at high versus low external resistance in older adults: effects on muscle volume, muscle strength, and force-velocity characteristics. *Experimental gerontology*, *48*(11), 1351-1361.
- Vargas, N. T., & Marino, F. (2014). A neuroinflammatory model for acute fatigue during exercise. *Sports Medicine*, *44*(11), 1479-1487. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0232-4>
- Venhorst, A., Micklewright, D., & Noakes, T. (2018). Perceived Fatigability : Utility of a Three-Dimensional Dynamical Systems Framework to Better Understand the Psychophysiological Regulation of Goal-Directed Exercise Behaviour. *Sports Medicine*, *48*, 2479-2495 <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0986-1>
- 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. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.01051.2007>
- Vuillermé, N., & Boisgontier, M. (2010). Changes in the relative contribution of each leg to the control of quiet two-legged stance following unilateral plantar-flexor muscles fatigue. *European journal of applied physiology*, *110*, 207-213.
- Voskuil, C. C., Andrushko, J. W., Huddleston, B. S., Farthing, J. P., & Carr, J. C. (2023). Exercise prescription and strategies to promote the cross-education of strength: a scoping review. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *48*(8), 569-582.
- Warren, G. L., Ingalls, C. P., Lowe, D. A., & Armstrong, R. B. (2001). Excitation-contraction uncoupling : Major role in contraction-induced muscle injury. *Exercise and sport sciences reviews*, *29*(2), 82-87. <https://doi.org/10.1097/00003677-200104000-00008>
- Westerblad, H., & Allen, D. G. (2003). Cellular mechanisms of skeletal muscle fatigue. *Advances in experimental medicine and biology*, *538*, 563-571. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9029-7_50
- Whitham, M., & Fortes, M. B. (2008). Heat shock protein 72 : Release and biological significance during exercise. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, *13*(4), 1328-1339. <https://doi.org/10.2741/2765>
- Zahiri, A., Goudini, R., Alizadeh, S., Daneshjoo, A., Mahmoud, M. M., Konrad, A., & Behm, D. G. (2024). The duration of non-local muscle fatigue effects. *Journal of Sports Science & Medicine*, *23*(2), 425-437.
- Zajac, A., Chalimoniuk, M., Golaś, A., Lngfort, J., & Maszczyk, A. (2015). Central and peripheral fatigue during resistance exercise—A critical review. *Journal of Human Kinetics*, *49*(1), 159-169. <https://doi.org/10.1515/HUKIN-2015-0118>
- Zijdewind, I., & Kernell, D. (2001). Bilateral Interactions During Contractions of Intrinsic Hand Muscles. *Journal of Neurophysiology*, *85*(5):1907-13.
- Zijdewind, I., Zwarts, M. J., & Kernell, D. (1998). Influence of a voluntary fatigue test on the contralateral homologous muscle in humans? *Neuroscience Letters*, *253*(1), 41-44. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00609-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00609-0)

Références

Zwarts, M. J., Bleijenberg, G., & van Engelen, B. G. M. (2008). Clinical neurophysiology of fatigue. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119(1), 2-10. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2007.09.126>