

Université de Bourgogne Franche-Comté
Faculté des Sciences du Sport – Unité de Formation et de Recherche en Sciences et
Techniques des Activités Physiques et Sportives
Laboratoire INSERM U1093 – Cognition, Action et Plasticité Sensorimotrice

THESE DE DOCTORAT

En vue de l'obtention du grade de docteur d'Université
Sous la direction de Romuald LEPERS

Altérations neuromusculaires induites par des exercices excentriques et concentriques fatigants : emphase sur le pédalage des membres inférieurs

Présentée et soutenue publiquement par

Pierre CLOS

Le 25 novembre 2021

Devant le jury suivant :

Pr. Serge COLSON	<i>Rapporteur</i>	Université Côte d'Azur
Pr. Stéphane PERREY	<i>Rapporteur</i>	Université de Montpellier
Dr. Sidney GROSPRÊTRE	Examineur	Université de Bourgogne Franche-Comté
Pr. Guillaume MILLET	Examineur	Université de Saint-Etienne
Pr. Romuald LEPERS	<i>Directeur</i>	Université de Bourgogne Franche-Comté

Avant-propos

Cette partie est usuellement dédiée aux remerciements – j’ai choisi de reléguer ceux-ci au pénultième paragraphe, considérant que la gratitude ne peut s’exprimer authentiquement que par les actes¹, aussi implicites soient-ils, et indépendamment de toute attente.

« L’observateur doit se placer dans l’observation » a coutume de dire Edgar Morin². Alors, avant que l’introduction générale ne situe le contexte des travaux que relate ce manuscrit, situons l’auteur. Durant ces trois années de thèse, j’ai porté trois casquettes en même temps : celle de scientifique en herbe, qui découvre régulièrement qu’il en sait moins que ce qu’il pensait, celle d’individu durant mes temps de loisirs, et celle de citoyen militant. Afin de réconcilier ces rôles, commençons par rappeler que la recherche publique a une visée d’intérêt général. Bien que le fruit des recherches fondamentales ne soit pas toujours intelligiblement relié au bien commun, il contribue à la constitution d’un socle de connaissances et de méthodes d’acquisition de celles-ci. La démarche scientifique participe également à la formation de l’esprit – qui ne cesse pas de fonctionner une fois la journée de travail terminée. Dans cette optique, je revendique le fait d’avoir dépensé beaucoup d’énergie pour mener sérieusement ma thèse, mais aussi d’en avoir gardé sous le pied afin d’évoluer en tant qu’individu et citoyen. Je tiens comme aussi importantes les leçons tirées de mon apprentissage scientifique que celles issues de mes lectures, mes interactions sociales diverses et mes engagements associatifs.

Les trois rôles susnommés (scientifique, individu, citoyen) interagissent et, lorsqu’un équilibre est trouvé, fonctionnent en synergie. Je veux par exemple parler de la possibilité d’utiliser dans un contexte des compétences acquises dans un autre, ou du fait de donner du sens à sa vie, ajoutant de la motivation à toute entreprise. Théoriquement cependant, s’il me fallait privilégier un rôle, j’opterais pour celui de citoyen ; tout doit converger vers l’intérêt général, qui sert l’individu et le professionnel (scientifique ou autre). Ainsi, nous bénéficierions les uns des autres, ou

¹ J’inclus certaines attitudes dans les actes.

² En d’autres termes, il faut tenir compte de sa propre subjectivité dans toute analyse (et de la subjectivité de ceux qu’on lit ou écoute). Ce qui est dit ici n’a néanmoins que pas de lien direct avec le contenu scientifique de cette thèse.

du moins, n'entraverions pas nos épanouissements respectifs³. Cela dit, le choix de s'investir plus dans une sphère de sa vie que dans les autres nécessite d'être éclairé a priori, c'est-à-dire d'avoir fait du chemin en tant qu'individu. Ce choix requiert aussi des ajustements constants pour préserver un équilibre sur le long terme.

Être tourné vers le collectif (au sens de la société et non seulement des liens sociaux directs) demande des efforts, ce qui freine ceux qui n'en n'ont pas saisi les enjeux⁴. Il semble que ceux qui dédient une partie significative de leur vie à l'intérêt général⁵ sont de plus en plus nombreux mais restent socialement déviants. Malheureusement, l'intensité de la démarche antagoniste (individualiste) se renforce en parallèle. Parmi ceux qui la perpétuent, nombreux bénéficient pourtant d'un confort matériel suffisant pour libérer l'esprit, mais s'enfoncent dans une incarnation caricaturale de l'homme néolibéral. C'est-à-dire, en bref, qu'ils ne sont préoccupés par rien d'autre que leur confort et leur liberté de consommer⁶.

Je ne cherche à blâmer personne à travers ces mots. Certains diront que l'homme est libre et a la responsabilité de s'affranchir d'une partie de ses influences néfastes, quand d'autres objecteront que nous sommes sujets à déterminismes qui nous dépassent entièrement. Il s'agit à mon sens de deux niveaux de lecture qui, bien que fondamentalement contradictoires, peuvent cohabiter dans les faits et mener à des visions politiques similaires⁷. L'essentiel est de refuser le fatalisme, donnant lieu à la passivité, afin d'œuvrer pour l'évasif mais précieux intérêt général.

³ Ce que j'évoque ici est proche de la notion de convivialité d'Ivan Illich, qu'il caractérise ainsi : « individual freedom realized in personal interdependence, and as such, an intrinsic ethical value » (Tools for conviviality, 1973).

⁴ Ou ceux qui ont une zone de confort trop étroite. Car pour saisir ces enjeux, il faut questionner notre propre façon de penser, ce qui amène parfois à reconsidérer une partie importante de notre vie, y-compris nos choix antérieurs.

⁵ Je fais notamment allusion à ceux qui luttent (durant leur temps libre ou à travers leur travail) contre le déclin environnemental ou les inégalités de richesses. Le problème avec ces dernières étant que, la quantité d'argent dans le monde à un moment donné étant infinie, si certains ont beaucoup, d'autres ont trop peu. Bien que les luttes contre les inégalités de richesses et le déclin environnemental (climat, biodiversité, paysage, pollution de l'air...) semblent parfois appartenir à deux mondes parallèles, les deux sont éthiquement indissociables.

⁶ Il s'agit d'ailleurs d'une liberté partielle, puisque nous ne choisissons pas ce à quoi la mercatique (« marketing ») nous incite.

⁷ Frédéric Lordon, par exemple, est fondamentalement déterministe mais appelle volontiers à l'indignation.

Comme exemple de cette passivité et de ses conséquences, on peut citer la faible protestation face à la loi de programmation de la recherche⁸, qui marque une étape supplémentaire dans la transformation du scientifique en businessman-manager. Or, plus de temps alloué à la demande de financement signifie moins de temps disponible pour la réflexion scientifique, entravant l'épanouissement de l'individu-chercheur⁹. L'acceptation d'une telle réforme, au fil du temps, altère notre perception de la norme et entraînera la tolérance de dégradations ultérieures du statut de fonctionnaire¹⁰. On peut aussi reprocher à cette loi de nuire au jeune chercheur, dont la réputation est trop menue pour obtenir des financements, ou de limiter les projets novateurs dont les perspectives sont insaisissables. On peut surtout regretter que cette réforme ne soit que le symptôme d'un rouleau compresseur économique-culturel.

Je tiens à rassurer le lecteur – ou à le décevoir –, ce manuscrit traite bien de nerfs et de muscles. Les notions évoquées plus haut ne sont que l'esquisse d'une réflexion globale, encore à l'état embryonnaire et dont le développement demanderait une thèse propre.

En parachevant ce document, je songe au fait que je m'y serais pris différemment¹¹ si en commençant ma thèse j'avais eu les idées aussi claires (ou peu floues) qu'aujourd'hui. Espérons que je ressente la même chose dans trois ans, en pensant à ce que j'entreprends actuellement ; ce serait signe que la dynamique de mes progrès ne s'est pas estompée. Je m'appête à terminer cette période instructive avec à la clé un diplôme qui, bien que socialement et administrativement important, ne marque que le franchissement de la première marche dans l'escalier¹² de ma formation scientifique.

⁸ Loi adoptée le 20/11/2020. Notons que le contexte du confinement se prêtait peu à la protestation. Les emplois du temps chargés de certains sont également un facteur explicatif.

⁹ Quant à la connaissance commune, il est probable qu'elle ne soit pas directement impactée. Il suffit de jeter un œil aux nombreux articles de grande qualité publiés par certains laboratoires fonctionnant comme des entreprises. Bien sûr, cette « réussite » se fait au détriment de l'humain et il n'est pas impossible qu'au fil du temps, la quête de la rentabilité prenne le pas sur celle de la connaissance scientifique.

¹⁰ L'instabilité professionnelle est de plus en plus acceptée au fil des générations, l'individu estimant avoir son destin en main (No Logo, Naomi Klein, 2000).

¹¹ Je fais ici allusion à ma contribution aux travaux de cette thèse, qui furent collectifs.

¹² Dont la sinuosité dépendra largement des besoins de mon équilibre de scientifique-individu-citoyen.

Je vais donc me plier à la tradition, brièvement mais sincèrement.

Je remercie mes collègues du quotidien, pairs ou aînés, pour les moments de détente surtout ; mes collègues occupant une fonction éloignée dans la hiérarchie ou l'espace, pour avoir rendu ces travaux réalisables ; les participants à mes études, dont les quadiceps n'en ont rien oublié ; Benjamin Pageaux, qui m'a initié à la recherche avec générosité ; Yoann Garnier, qui m'a appris les rudiments de l'évaluation du système neuromusculaire ; Adrien Mater, dont la tolérance aux décharges électriques a augmenté au fur et à mesure des expérimentations avortées ; Nicola Maffioletti et Alain Martin qui, en quelques heures de discussion, m'ont fait gagner plusieurs mois de réflexion ; mon encadrant, Romuald Lepers, pour son pragmatisme ainsi que l'autonomie et la fiabilité de l'appui dont j'ai bénéficié.

Je tiens à exprimer plus généralement ma gratitude à tous ceux qui ont su critiquer mon travail, avant et pendant cette thèse. A ce titre je suis particulièrement reconnaissant envers les membres du jury, qui me font l'honneur d'expertiser mon travail : les rapporteurs, Serge Colson et Stéphane Perrey, et les examinateurs Sidney Grosprêtre et Guillaume Millet.

Merci enfin à mes amis, qui se reconnaîtront, et aux membres de ma famille dont je suis proche, pour leur contribution fondamentale à mon équilibre de vie.

Pour terminer cet avant-propos, voici une considération qui m'est venue au dernier moment.

Les mots posés sur le papier sont lourds car leur auteur s'expose à l'éternel retour¹³. Ils sont l'empreinte puis le fossile d'une pensée vers laquelle on peut revenir indéfiniment. Ils sont aussi lourds de signification car ils ont été pesés. C'est du moins avec cette idée à l'esprit que je finalise ce manuscrit, aussi perfectible soit-il.

¹³ Allusion à L'insoutenable légèreté de l'être, de Milan Kundera (1982).

Publications et communications scientifiques

Publications dans le cadre de la thèse

Articles originaux

Clos, P., Mater, A., Legrand, H., Poirier, G., Ballay, Y., Martin, A., Lepers, R. (2021). Corticospinal excitability during a fatiguing concentric or eccentric cycling bout at the same power output. (à soumettre).

Clos, P., Mater, A., Laroche, D., Lepers, R. (2021). Concentric versus eccentric cycling at equal power output or effort perception: neuromuscular changes and muscle pain. *Sandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. Sept 00: 1– 15.

Clos, P., Garnier, Y., Martin, A., Lepers, R. (2020). Corticospinal excitability is altered similarly following concentric and eccentric maximal contractions. *European Journal of Applied Physiology*. Jun;120(6):1457-1469.

Revue de littérature (voir annexes)

Clos, P., Lepers, R., & Garnier, Y. M. (2021). Locomotor activities as a way of inducing neuroplasticity: insights from conventional approaches and perspectives on eccentric exercises. *European Journal of Applied Physiology*; Mar;121(3):697-706. Invited review.

Clos, P., Laroche, D., Stapley, P. J., Lepers, R. (2019). Neuromuscular and perceptual responses to sub-maximal eccentric cycling. *Frontiers in physiology*, 10, 354.

Autres publications

Clos, P., & Garnier, Y. M., Lepers, R. (2021). Eccentric exercise is powerful but can be painful. *Frontiers for Young Minds*, 8:566235

Clos, P., & Lepers, R. (2020). Leg Muscle Activity and Perception of Effort before and after Four Short Sessions of Submaximal Eccentric Cycling. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(21), 7702.

Clos P., Lepers R. (2019). Commentaries on Viewpoint: Distinct modalities of eccentric exercise: different recipes, not the same dish “Eccentric cycling exercise: another recipe”, *Journal of Applied Physiology*, 127(3), 884-91.

Communications orales en lien avec les travaux de thèse

Clos, P. & Lepers R. (2021), « Eccentric cycling: training benefits, fatigability and perspectives », Congrès de l'ACAPS 2021, Montpellier, France

Clos, P., Garnier, Y. M., Martin, A., Lepers, R. (2020). Neuromuscular Fatigue Following Concentric Versus Eccentric Maximal Single Joint Exercise Of Similar Mechanical Work: 1344 May 28 11: 15 AM-11: 30 AM. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 52(7S), 354. (présentation non-effectuée – COVID-19).

Lepers R. & **Clos P.** (2020) « Adaptations au pédalage excentrique sous-maximal », Séminaire de laboratoire DMEM, Montpellier, France. Présentation invitée (1h30).

Clos P., Garnier Y., Lepers R. (2019) « Fatigue neuromusculaire suivant des contractions concentriques versus excentriques », Congrès de l'ACAPS, Paris, France.

Clos P. (2018) "Comparison between responses to submaximal eccentric and concentric cycling" (45 min) – International week, Université de Franche-Comté, Besançon, France. Présentation invitée (45 min).

Autres communications orales

Pageaux, B., **Clos, P.**, Impellizzeri, F., Audiffren, M., Stapley, P., Grémeaux, V., ... Laroche, D. (2020). Towards Standardized Instructions For Measuring Perception Of Effort And Muscle Pain During Physical Exercise: 1850 Board# 5 May 28 1: 30 PM-3: 30 PM. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 52(7S), 499. (présentation non-effectuée – COVID-19).

Clos P., Lepers R., Laroche D., Pageaux B. (2019). "Dissociation between perception of effort and muscle pain during cycling exercise", European Congress of Sports Science, Prague, République Tchèque.

Table des matières

Publications et communications scientifiques.....	5
Table des figures	9
Abréviations	10
I. Introduction générale.....	11
II. Cadre théorique.....	17
II.1. Généralités sur la contraction musculaire volontaire.....	18
II.1.1 La contraction du muscle strié-squelettique.....	18
II.1.2. La fonction nerveuse volontaire.....	21
II.2. Spécificités des modes de contraction concentrique et excentrique.....	25
II.2.1. Spécificités musculaires des contractions concentriques et excentriques	25
II.2.2. Spécificités du contrôle nerveux des contractions excentriques.....	28
II.2.3. L'exercice mono-articulaire et locomoteur : deux modèles distincts.....	35
II.2.4. Le pédalage excentrique.....	36
II.3. La fatigabilité fonctionnelle et ses mécanismes	40
II.3.1. Généralités.....	40
II.3.2. Les mécanismes musculaires et leur évaluation	42
II.3.3. Les mécanismes nerveux et leur évaluation	44
II.3.4. Influence des caractéristiques d'exercice autres que le mode de contraction musculaire	49
II.4. Influence du mode de contraction musculaire sur la fatigabilité et les altérations neuromusculaires.....	56
II.4.1. Les dommages musculaires.....	56
II.4.2. Comparaison des exercices mono-articulaires concentriques et excentriques.....	60
II.4.3. Comparaison des exercices locomoteurs concentriques et excentriques.....	64
III. Problématique.....	71
IV. Méthodes.....	77
IV.1. Caractéristiques des exercices.....	78
IV.1.1 Contractions mono-articulaires et pédalage excentrique	78
IV.1.2 Charge de travail et intensité d'exercice.....	78
IV.2. Evaluation de la fatigabilité et des altérations neuromusculaires après l'exercice	80
IV.2.1. Procédures générales et fatigabilité fonctionnelle	80
IV.2.2. Evaluation des mécanismes contractiles	81
IV.2.3. Evaluation des mécanismes nerveux	82
IV.3. Enregistrement des réponses pendant les exercices	84
IV.3.1. Réponses physiologiques	84
IV.3.2 Réponses perceptives pendant l'exercice.....	86
IV.4 Analyse des données	87
V. Contribution expérimentale.....	91
V.1. Etude 1	92
V.1.1. Résumé.....	93

V.1.1. Article	95
V.2. Etude 2	120
V.2.1. Résumé	121
V.2.2. Article	122
V.2.3. Synthèse des études 1 et 2.....	151
V.3. Etude 3	152
V.3.1. Résumé	153
V.3.2. Article	154
V.3.3. Synthèse des trois études	174
VI. Discussion générale	175
VI.1. Effet du mode de contraction musculaire sur la fatigabilité et la fonction neuromusculaire après et pendant l'exercice	177
VI.1.1. La fatigabilité	177
VI.1.2. Altérations neuromusculaires après les exercices	179
VI.1.2.1. Etiologie générale	179
VI.1.2.2. Perturbations de la fonction contractile	180
VI.1.2.3. Perturbations de la fonction nerveuse.....	182
VI.1.3. Le contrôle nerveux d'un exercice de pédalage fatigant	185
VI.2. Limites et perspectives	187
VI.2.1. La fatigabilité	187
VI.2.1.1 Modalité et intensité d'exercice.....	187
VI.2.1.1 Elargir l'évaluation de la fatigabilité : indices et population	188
VI.2.2. Les altérations neuromusculaires après les exercices	190
VI.2.2.1. Aspects méthodologiques	190
VI.2.2.2. Des mécanismes de potentialisation à explorer	191
VI.2.3. Le contrôle nerveux d'un exercice de pédalage fatigant.....	192
VI.3. Conclusion.....	195
VII. Bibliographie.....	197
Annexe 1 : Mini-revue publiée dans <i>Frontiers in Physiology</i> (2019)	
Annexe 2 : Mini-revue publiée dans <i>European Journal of Applied physiology</i> (2021)	
Annexe 3 : Article publié dans <i>International Journal of Environmental Research and Public Health</i> (2020)	
Annexe 4 : Article publié dans <i>Frontiers for Yong Minds</i> (2021)	

Table des figures

Figure 1 : Principales enveloppes du muscle strié-squelettique	19
Figure 2 : Mécanismes principaux du couplage excitation-contraction.....	21
Figure 3 : Les principales voies nerveuses affectant la force produite lors d'une contraction volontaire	25
Figure 4 : Relations force-longueur du sarcomère et moment-vitesse articulaire lors d'une contraction concentrique ou excentrique maximale	28
Figure 5 : Potentiels évoqués moteurs et réflexe H typiques durant des contractions excentriques et concentriques	34
Figure 6 : Le pédalage excentrique ; consommation d'oxygène et activité musculaire	38
Figure 7 : Adaptations à plusieurs séances de pédalage excentrique.....	40
Figure 8 : Techniques des stimulations magnétique transcrânienne et électrique du nerf moteur	49
Figure 9 : Influence du niveau d'activité EMG sur l'excitabilité corticospinale durant un exercice de pédalage conventionnel.....	55
Figure 10 : Effet d'un exercice de course à pied en descente ou en montée sur la baisse du moment maximal volontaire isométrique et le couplage excitation-contraction (muscles extenseurs du genou)	70
Figure 11 : Protocoles expérimentaux généraux du travail de thèse.....	75
Figure 12 : Réponses mécaniques aux stimulations électriques.....	81
Figure 13 : Echelle CR100 de Borg	86
Figure 14 : Réponses mécanique et électrophysiologique aux stimulations électriques	89
Figure 15 : Principaux résultats du travail de thèse pour des exercices concentriques et excentriques réalisés avec une même quantité de travail	183

Abréviations

ATP : Adénosine triphosphate

ADP : Adénosine diphosphate

EMG : Electromyographie

GABA : Acide gamma-aminobutyrique (Gamma-aminobutyric acid)

MEP : Potential évoqué moteur (motor evoked potential)

M_{MAX} : Potentiel d'activation musculaire résultant de taille (aire ou amplitude) maximale

RF : Muscle rectus femoris

SENIAM : Electromyographie de surface pour l'évaluation non invasive des muscles (Surface electromyography for the non-invasive assessment of muscles)

VL : Muscle vastus lateralis

I. Introduction générale

Parmi les caractéristiques des sociétés occidentales modernes figurent l'abondance des denrées alimentaires et un accès quasi-démocratique au soin. Pourtant, si l'espérance de vie a indéniablement augmenté au cours du siècle dernier, il ne semble pas, de manière générale, que nous vivions en meilleure santé (Harari, 2015). Ce paradoxe serait le fruit d'une stratégie de réparation de la santé, faute de prévention (Illich, 1973). Or, si l'objet de la science est de développer la connaissance commune afin de répondre à des enjeux de société (Popper, 1934), les sciences de l'exercice ont ici leur mot à dire. En effet, l'exercice physique est reconnu pour ses bénéfices sur la santé, limitant l'apparition des maladies chroniques, le nombre de morts prématurées (Haskell et al., 2007 ; Myers et al., 2002 ; Warburton et al., 2006) et le déclin cognitif lié à l'âge (Bherer et al., 2013). La pratique d'une activité physique régulière apparaît ainsi comme une stratégie efficace de prévention des maladies, ou de réhabilitation des malades le cas échéant.

Néanmoins, tous les exercices physiques ne se valent pas, ou du moins, chacun présente son lot d'effets positifs sur la santé (Bherer et al., 2013 ; Mellow et al., 2020 ; Stuckenschneider et al., 2019). On distingue notamment les exercices courts (moins d'une minute) avec des récupérations longues et des niveaux de force importants (i.e. > 65% de 1 répétition maximum ; Lixandrão et al., 2018) comme le sprint, les sauts ou haltérophilie, des exercices sous-maximaux et continus, souvent locomoteurs, tels que la marche ou le pédalage (Coratella et al., 2019). Les premiers favorisent en premier lieu le développement de la fonction neuromusculaire, avec des gains de force et de masse musculaire, tandis que les seconds tendent d'abord à développer la fonction cardiorespiratoire (Garber et al., 2011). Notons que nous faisons le choix d'appeler « locomoteurs » les exercices qui impliquent de façon rythmique les principaux groupes musculaires locomoteurs (gluteus, quadriceps, triceps surae) même lorsqu'ils n'induisent pas une locomotion stricto sensu (par ex. pédalage sur ergocycle). En plus de l'intensité et de la durée des séances, le mode de contraction musculaire semble jouer un rôle primordial dans les adaptations liées à l'exercice (Douglas et al., 2017a ; Isner-Horobeti et al., 2013). On parle de contraction concentrique lorsque le muscle se contracte en se raccourcissant et de contraction excentrique lorsqu'il s'allonge activement.

La contraction musculaire excentrique est inhérente à tous les mouvements de musculation, mais pas à tous les exercices locomoteurs ; par exemple, le pédalage conventionnel

(c.-à-d. concentrique) n'en comporte pas. Depuis une vingtaine d'année, des cycloergomètres excentriques, sur lesquels l'individu est autonome, ont été développés, avec une puissance et une cadence de pédalage réglables grâce à un moteur intégré. Le pédalage excentrique sous-maximal est aujourd'hui utilisé dans le cadre de la réhabilitation de patients (Hoppeler, 2016) et fait l'objet d'un nombre croissant de publications scientifiques (Barreto et al., 2020 ; Clos et al., 2019). Des ergomètres isocinétiques permettent également d'isoler les phases de raccourcissement et d'allongement du muscle lors de mouvements mono-articulaires. Le principe est d'opposer une force externe dans la direction opposée à la force musculaire produite par l'individu, afin de conserver une vitesse constante lors de la phase d'intérêt du mouvement. Le membre est ramené passivement dans sa position initiale, lors de la phase de relâchement. Il est ainsi possible d'étudier l'effet du mode de contraction musculaire dynamique (concentrique ou excentrique) lors d'exercices locomoteurs ou mono-articulaires.

En musculation, une surcharge de poids lors de la phase excentrique (par ex. réaliser un mouvement d'extension bilatérale des jambes et freiner la charge avec une seule jambe) permettrait, via des niveaux de force absolus supérieurs à ceux atteignables en concentrique, d'améliorer la force maximale volontaire de façon plus importante qu'en réalisant des exercices traditionnels (Douglas et al., 2017a ; English et al., 2014 ; Malliaras et al., 2013). S'il est possible de pédaler en excentrique à des intensités élevées (Lipski et al. 2018) voire maximales (Green et al., 2017), nous nous focaliserons sur le pédalage réalisé à une intensité sous-maximale. Les exercices locomoteurs excentriques (sous-maximaux), quant à eux, permettent de développer des niveaux de force identiques aux exercices concentriques pour une consommation d'oxygène (Abbott et al., 1952 ; Perrey et al., 2001) et une perception de l'effort (Besson et al., 2013 ; Elmer et al., 2010 ; Laroche et al., 2013 ; Peñailillo et al., 2018) plus faibles. Un entraînement en pédalage excentrique permet donc d'augmenter plus la force maximale isométrique qu'un entraînement à vélo traditionnel à la même fréquence cardiaque (MacMillan et al., 2017). En revanche, le pédalage conventionnel entraîne un développement supérieur des capacités cardiorespiratoires que le pédalage excentrique réalisé à la même puissance de pédalage (par ex. pédalage excentrique ; Lewis et al., 2018).

L'entraînement en pédalage excentrique apparaît particulièrement efficace en ce qui concerne l'amélioration de la fonction neuromusculaire (Clos et al., 2019). Il semble cependant

que les bénéfices engendrés ne soient supérieurs à ceux induits par le pédalage concentrique que lorsque la puissance développée est supérieure. En effet, 8 semaines d'entraînement à une puissance fixe ont mené à des gains de force similaires dans les deux modalités d'exercice (Lewis et al., 2018), alors qu'un programme de même durée à une fréquence cardiaque donnée (puissance environ 3 fois supérieure en excentrique à la fin de l'intervention) ont conduit à des gains de force après le pédalage excentrique seulement (LaStayo et al., 2000 ; MacMillan et al., 2017). De plus, Julian et al. (2018) ont reporté des changements anthropométriques et fonctionnels distincts après 10 semaines de pédalage excentrique ou concentrique réalisés à une même consommation d'oxygène relative. Les participants (obèses) ayant pris part au programme excentrique, non seulement développaient des niveaux de force maximale volontaire isométrique et excentrique supérieurs, mais montraient également une augmentation de leur masse musculaire et une diminution de leur masse grasse plus importantes au niveau des membres inférieurs.

Malheureusement, les bénéfices procurés par un exercice ne garantissent pas l'adhésion des patients à la prescription d'un programme d'activité physique (Ekkekakis et al., 2011). Parmi les éléments qui semblent limiter l'envie de faire de l'exercice régulièrement, figurent les réponses perceptives, comme la douleur ressentie pendant l'exercice, la difficulté éprouvée pour réaliser l'exercice (perception de l'effort) ou la sensation de fatigue, les heures et jours après la séance (Marcora, 2016). De plus, la fatigabilité fonctionnelle associée à une séance, définie comme une moindre habileté à réaliser une performance (par ex. produire un niveau de force maximal ou réaliser un geste précis), est également essentielle dans la volonté de faire de l'exercice de façon régulière, puisque qu'elle influence la sensation de fatigue et peut entraver la réalisation d'activités quotidiennes (Enoka et Duchateau, 2016).

Plusieurs études ont reporté une bonne tolérance des patients atteints de troubles cardio-respiratoires à un programme de pédalage excentrique sous-maximal (Hoppeler, 2016 ; LaStayo et al., 2013) avec des niveaux de douleur et de créatine kinase sanguine (marqueur inflammatoire) faibles ou nuls les jours suivant les exercices (Pageaux et al., 2019). Néanmoins, les réponses neuromusculaires et perceptives au pédalage excentrique restent assez méconnues (Pageaux et al., 2017). En ce qui concerne les aspects perceptifs, peu explorés dans cette thèse, la douleur musculaire ou le plaisir ressentis pendant l'exercice restent à investiguer. Du côté de

la fonction neuromusculaire, les mécanismes qui sous-tendent une baisse de performance (force maximale volontaire isométrique) de même magnitude après un exercice de pédalage concentrique ou excentrique (Peñailillo et al., 2015) restent à explorer, tout comme les modulations de la commande nerveuse pendant et après un tel exercice.

C'est donc dans une optique à la fois scientifique et clinique que les travaux menés dans le cadre de cette thèse se sont intéressés à quantifier la fatigabilité fonctionnelle (baisse de la force maximale volontaire) à la suite d'exercices concentriques et excentriques et à évaluer les mécanismes neuromusculaires sous-jacents. Après avoir utilisé le modèle de la contraction maximale mono-articulaire, nous nous sommes focalisés sur le pédalage (excentrique) sous-maximal.

Ce manuscrit abordera tout d'abord l'état de l'art relatif à la physiologie neuromusculaire des contractions concentriques et excentriques, ainsi que l'influence des caractéristiques d'exercice, dont le mode de contraction musculaire, sur les altérations neuromusculaires induites par un exercice fatigant (partie II). La problématique de la thèse sera formulée (partie III). L'ensemble des méthodes expérimentales seront ensuite exposées (partie IV), suivies par la contribution scientifique que constituent les études réalisées dans le cadre de cette thèse (partie V). Enfin, l'ensemble des résultats seront discutés au regard de la littérature existante avant de conclure et de fournir des perspectives de recherche (partie VI).

II. Cadre théorique

II.1. Généralités sur la contraction musculaire volontaire

II.1.1 La contraction du muscle strié-squelettique

Le muscle strié-squelettique, contrairement aux muscles lisses et myocardique, répond à la commande volontaire et permet directement le mouvement des membres. On parle de système musculo-tendineux (« muscle-tendon unit ») pour désigner l'ensemble des fibres qui le composent, les enveloppes qui l'entourent, et les tendons qui le rattachent à un os de part et d'autre. Les principales enveloppes musculaires (figure 1) comprennent le périmysium, l'épimysium et l'endomysium, qui entourent respectivement l'ensemble du corps musculaire, chaque faisceau et chaque fibre musculaire. On peut également ajouter le sarcolemme, qui entoure les myofibrilles, faites de sarcomères disposés en longueur et en largeur. Le tout est enveloppé dans le fascia profond (Kraemer et al., 2011).

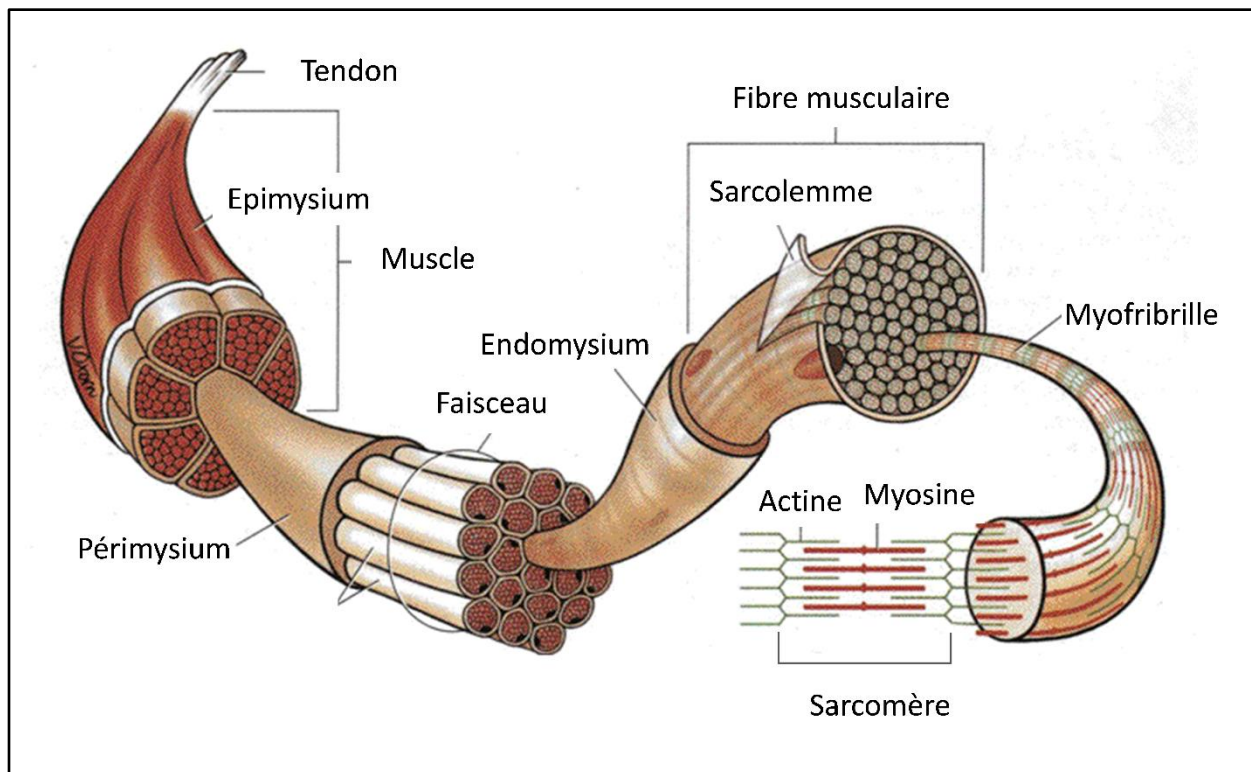


Figure 1 : Principales enveloppes du muscle strié-squelettique

Cette illustration est issue de Kraemer et al. (2011).

Une fibre musculaire se contracte par le biais du raccourcissement de ses sarcomères, en réponse à l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau du sarcolemme : on parle de couplage excitation-contraction (Allen et al., 2008 ; figure 2). Brièvement, une fois le potentiel d'action

arrivé dans la terminaison axonale du motoneurone α , le neurotransmetteur acétylcholine provoque une entrée d'ions sodium et une sortie d'ions potassium dans la fibre musculaire, ce qui donne lieu à un potentiel de plaque motrice. Le potentiel d'action est alors transmis le long des tubules transverses et entraîne la libération d'ions calcium par le réticulum sarcoplasmique. Le calcium se fixe ensuite sur la troponine C, causant le départ de la tropomyosine du futur site d'accroche entre la tête de myosine et l'actine. L'adénosine triphosphate (ATP) est hydrolysée dans la tête de myosine, lui fournissant l'énergie pour tracter l'actine et raccourcir le sarcomère. La myosine retrouve sa position de départ et l'ATP est transformée en adénosine diphosphate (ADP) et phosphate inorganique (Pi). Ce modèle de contraction musculaire, dans lequel la myosine et l'actine se chevauchent, est appelé « théorie des filaments glissants » (Huxley, 2000).

Cette thèse s'est focalisée sur les muscles extenseurs du genou, c'est-à-dire principalement les muscles du quadriceps : le rectus femoris (ou droit fémoral), le vastus lateralis (ou vaste latéral), le vastus medialis (ou vaste médial) et le vastus intermedius ou (vaste intermédiaire). Le muscle vastus lateralis s'insère sur le grand trochanter, le muscle vastus medialis sur la ligne âpre de la diaphyse fémorale, le muscle vastus intermedius sur la partie supérieure de la diaphyse fémorale et le muscle rectus femoris sur l'épine iliaque antéro inférieure ; l'insertion distale de ces quatre muscles se trouve sur le tendon patellaire (Netter, 2014). Les muscles vasti servent principalement à produire la force d'extension de la jambe, alors que le muscle rectus femoris, étant bi-articulaire, permet à la fois la flexion de la cuisse sur le tronc et l'extension de la jambe ; il joue un rôle d'orientation des forces (Alkner et al., 2000). Lors d'un mouvement d'extension de la jambe mono-articulaire, plus celle-ci est tendue au-delà de 90° (0° = extension complète), plus les muscles rectus femoris et vastus medialis sont activés par rapport aux deux autres chefs musculaires (Watanabe et Akima, 2011). Que le mouvement d'extension de la jambe soit mono-articulaire ou inclus dans un mouvement de presse à jambes, l'activité du muscle vastus lateralis (c.-à-d. la quantité de commande nerveuse qui lui est envoyée) semble évoluer de façon linéaire avec l'augmentation de la force, ce qui n'est pas le cas des muscles rectus femoris ou vastus medialis (Alkner et al., 2000). Quant au muscle vastus intermedius, dont l'activité est difficile à étudier in vivo du fait de sa profondeur, il semble être recruté d'une manière différente des trois autres muscles, selon l'angle articulaire, le niveau de force et l'état de fatigue du sujet (Akima et Saito, 2013). Le quadriceps est innervé via le nerf fémoral qui part du plexus lombaire, au niveau de la partie postérieure de la racine ventrale des

vertèbres lombaires L2, L3 et L4 et passe par le triangle fémoral (ou triangle de Scarpa, situé dans le creux de l'aîne). Des muscles synergistes à ceux du quadriceps participent à la production de force lors d'un mouvement de pédalage, notamment les gluteus, le triceps surae, le chef long du muscle biceps femoris et le sartorius (Netter, 2014). Des muscles antagonistes – le semi-membraneux, le semi-tendineux et le chef court du biceps femoris – exercent une force contraire, permettant de stabiliser l'articulation du genou (Aagaard et al., 2000).

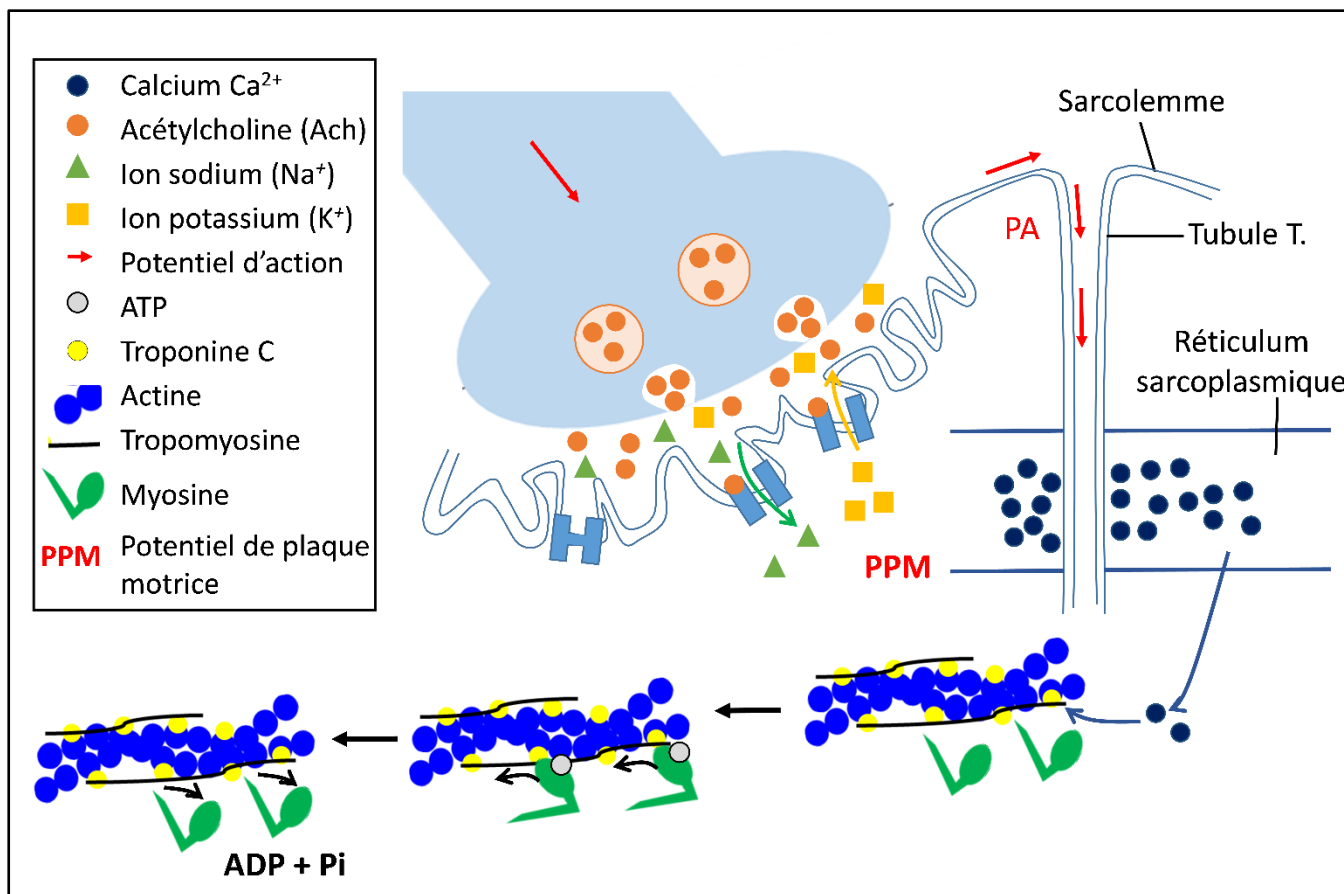


Figure 2 : Mécanismes principaux du couplage excitation-contraction

Cette figure illustre les mécanismes permettant la contraction musculaire à partir de l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau de la terminaison axonale du motoneurone α (bleu clair). Celui-ci donne lieu à la libération d'acétylcholine dans l'espace inter-synaptique, qui, en se fixant sur un récepteur nicotinique du sarcolemme (sur la fibre musculaire amenée à se contracter), active les pompes sodium/potassium (Na^+ / K^+). Lorsque suffisamment d'ions Na^+ sont entrés et d'ions K^+ sont sortis de la cellule, la plaque motrice (zone de la fibre musculaire connectée à la terminaison motoneuronale) se dépolarise et le potentiel d'action résultant se déplace le long du sarcolemme, avant d'être conduit jusqu'au réticulum sarcoplasmique par les tubules transverses. S'en suit la libération d'ions calcium (Ca^{2+}), qui, en se fixant sur la troponine C (située sur l'actine) entraînent le départ de la tropomyosine, qui bloquait les sites d'accroche. Les têtes de myosine peuvent donc s'accrocher à l'actine et, par l'hydrolyse d'une molécule d'adénosine triphosphate (ATP), elles pivotent de 45° supplémentaires pour tracter l'actine : les filaments d'actine glissent le long des filaments de myosine. L'adénosine diphosphate (ADP) et le phosphate inorganique (Pi) issus de l'hydrolyse de l'ATP sont recyclés, et les têtes de myosine retrouvent leurs positions initiales. Un nouveau potentiel d'action arrive au niveau du motoneurone α et le cycle se répète.

L'activité contractile détermine le niveau de force et la direction d'un mouvement, et s'opère en réponse à la commande nerveuse envoyée au muscle. La partie ci-après fournit des bases sur le contrôle nerveux de la commande volontaire.

II.1.2. La fonction nerveuse volontaire

Le système nerveux est schématiquement divisible en deux lots de composants qui se distinguent par leurs rôles : le système nerveux autonome, qui régit notamment l'éveil et le fonctionnement des organes vitaux, et le système nerveux somatique, chargé des mouvements volontaires et réflexes. Le système nerveux somatique comprend des centres corticaux et spinaux qui envoient des efférences (commande nerveuse descendante) vers les nerfs périphériques, et intègrent les afférences envoyées par ces derniers (Kraemer et al., 2011). Lors d'une contraction musculaire volontaire, une commande motrice est envoyée sous la forme d'une d'impulsion nerveuse (ou potentiel d'action) depuis le cortex moteur primaire (Lemon, 2008). Le potentiel d'action descend le long de la voie corticospinale (ou pyramidale), qui part des cortex moteur et somatosensoriel, passe par le tronc cérébral, et rejoint (la plupart des fibres) la matière grise de la corne antérieure controlatérale de la moelle épinière (Kuypers, 1964). La voie corticospinale, aussi appelée voie pyramidale¹⁴, s'étend du cortex aux motoneurones α – 90% de ses fibres passent par le cordon latéral – et transmet la commande motrice aux motoneurones α via des connexions principalement mono-synaptiques (Gandevia, 2001 ; Groppa et al., 2012). Dans toute cette thèse, le terme « motoneurone » seul désigne le motoneurone α .

On appelle unité motrice l'ensemble composé par un motoneurone et les fibres qu'il innerve (Heckman et Enoka, 2012). Lorsque le potentiel d'une membrane dépasse son seuil de dépolarisation, un potentiel d'action est généré et transmis au neurone situé du côté postsynaptique. Si le potentiel membranaire ne dépasse pas le seuil de dépolarisation, aucun potentiel d'action n'est généré ; si le seuil est dépassé, un seul potentiel d'action, de magnitude fixe est émis ; on parle de loi du tout ou rien (Lucas, 1909 ; Adrian et Bronk, 1928 ; Duchateau et Enoka, 2011). Le fait qu'un motoneurone décharge ou non, et à une fréquence plus ou moins élevée, dépend de mécanismes ionotropiques et neuromodulateurs (Heckman et Enoka, 2012).

¹⁴ En plus de la voie corticospinale, ventrale et latérale (partie principale), la voie pyramidale comprend la voie cortico-bulbaire.

Les premiers consistent principalement en l'entrée de sodium et la sortie de potassium dans la cellule nerveuse (figure 2) au niveau présynaptique (Allen et al., 2008). Des neurotransmetteurs tels que le glutamate (excitateur), l'acétylcholine (excitateur pour les muscles squelettiques et inhibiteur pour le myocarde) et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA – inhibiteur la plupart du temps) participent également au processus de dépolarisation-repolarisation des neurones (Chen, 2004). Selon leurs caractéristiques et la synapse concernée, les neurotransmetteurs donnent lieu à des potentiels postsynaptiques excitateurs et inhibiteurs, favorisant ou non la dépolarisation du neurone postsynaptique. Les neuromodulateurs (sorte de neurotransmetteurs), comme la sérotonine, la dopamine ou la noradrénaline, régulent la propension des motoneurones à décharger, dans le sens où ils peuvent abaisser ou élever leurs seuils de dépolarisation ainsi que les potentiels membranaires de repos, et raccourcir ou rallonger la durée de la période réfractaire après une décharge (c.-à-d. une post-hyperpolarisation). Un neuromodulateur donné peut avoir plusieurs effets, selon le récepteur sur lequel il se fixe (Heckman et Enoka, 2012). Les neuromodulateurs mettent donc plus de temps à agir (secondes voire minutes) que les autres neurotransmetteurs mais leurs effets durent plus longtemps. Ils affectent les décharges neuronales isolées (activité intrinsèque du motoneurone), appelées courant entrants persistants (Hornby et al., 2002). Ces courants facilitent la décharge neuronale en rapprochant la polarité de la membrane vers le seuil de dépolarisation, mais peuvent également limiter la fréquence d'émission des potentiels d'action s'ils causent une dépolarisation prolongée (Lee et Heckman, 2001).

Plus la force d'une contraction musculaire est élevée, plus des fibres musculaires avec un seuil de dépolarisation élevé sont recrutées, jusqu'à ce que toutes les fibres soient contractées en même temps ; c'est la loi de Henneman (Henneman et al., 1965). Lors d'une contraction d'intensité croissante, l'augmentation de la force produite est due au recrutement d'un plus grand nombre d'unités motrices (sommation spatiale) en parallèle à une augmentation de la fréquence de décharge des motoneurones (sommation temporelle). Puis, à partir d'un certain niveau de force relatif à la force maximale volontaire, et variable selon le muscle étudié (Duchateau et Enoka, 2011), la montée en force serait due à la seule sommation temporelle (Desmedt et Godaux, 1978 ; Milner-Brown et al., 1973). Il a été proposé de classer les unités motrices en 3 types selon l'isoforme dominante de la chaîne lourde de myosine des fibres innervées, caractéristique qui influence la vitesse de contraction des fibres et leur fatigabilité

(Bottinelli et Reggiani, 2000 ; Burke et al., 1974). Les types I, IIA et IIX répertorient les unités motrices de la moins rapide et fatigable, à la plus rapide et fatigable. Les muscles du quadriceps contiendraient, en moyenne, environ 50% d'unités motrices de type I et le muscle rectus femoris environ 35% (Johnson et al., 1973). Néanmoins, il apparaît que les propriétés des unités motrices s'inscrivent davantage sur un continuum que dans des catégories discrètes (Heckman et Enoka, 2012).

Quel que soit le contingent d'unités motrices mobilisé, lors d'une contraction volontaire, celles-ci sont principalement recrutées via la voie corticospinale (Lemon, 2008), dont l'excitabilité influence ainsi directement la force produite (Gandevia, 2001). Par excitabilité, il faut entendre l'efficacité avec laquelle une voie nerveuse transmet un potentiel d'action, évaluée par la réponse à un stimulus d'une intensité donnée (par ex. stimulation magnétique transcrânienne, pour évaluer l'excitabilité de la voie corticospinale). Des mécanismes intra-corticaux facilitent et inhibent en permanence la commande envoyée à la voie corticospinale, notamment via les réseaux neuronaux GABAergiques (Chen 2004). Il semble également que la voie réticulospinale, qui prend son origine au niveau de la formation réticulaire (tronc cérébral) et descend principalement ipsilatéralement vers les motoneurones, joue un rôle non-négligeable dans la commande motrice volontaire (Baker, 2011 ; Škarabot et al., 2020). Cela dit, il est possible que la voie réticulospinale ne soit mobilisée de façon significative que pour certains mouvements, notamment la flexion du bras (Glover and Baker, 2020), et lorsque les individus ont subi des lésions au niveau de la voie corticospinale (Sangari et Perez, 2020). Notons que la voie réticulospinale présente des synapses avec les motoneurones gamma, qui serviraient à réguler la sensibilité des fuseaux neuromusculaires (Gandevia, 2001).

Les fuseaux neuromusculaires sont un maillon essentiel des boucles de régulation spinales, modulant l'excitabilité des motoneurones (Taylor et al., 2016). En effet, lorsqu'un muscle s'étire, les fuseaux neuromusculaires déchargent et facilitent les potentiels d'action des motoneurones concernés via les afférences Ia (Desmedt et Godaux, 1978). L'amplitude du réflexe H, permettant d'évaluer cette facilitation, est modulée au niveau présynaptique par des phénomènes complexes, dépendant des muscles synergistes et antagonistes à l'œuvre (Grosprêtre, 2019). Les boucles de régulation spinales incluent aussi des phénomènes inhibiteurs, parmi lesquels l'inhibition récurrente (Renshaw, 1941) qui opère via un interneurone collatéral à

l'axone du motoneurone, connecté à la cellule de Renshaw ; l'inhibition via la décharge des afférences Ib, alimentées par l'activité des organes tendineux de Golgi ; et l'inhibition réciproque, provenant des muscles antagonistes (Gandevia, 2001). Enfin, les afférences nociceptives III-IV, dont certaines sont davantage métabo- et d'autres mécano-sensitives, inhibent la commande motrice au niveau cortical, et ont un rôle plus ambigu au niveau spinal, où elles pourraient être facilitatrices ou inhibitrices selon les motoneurones concernés et les conditions d'exercice (Amann et al., 2020 ; Sidhu et al., 2018).

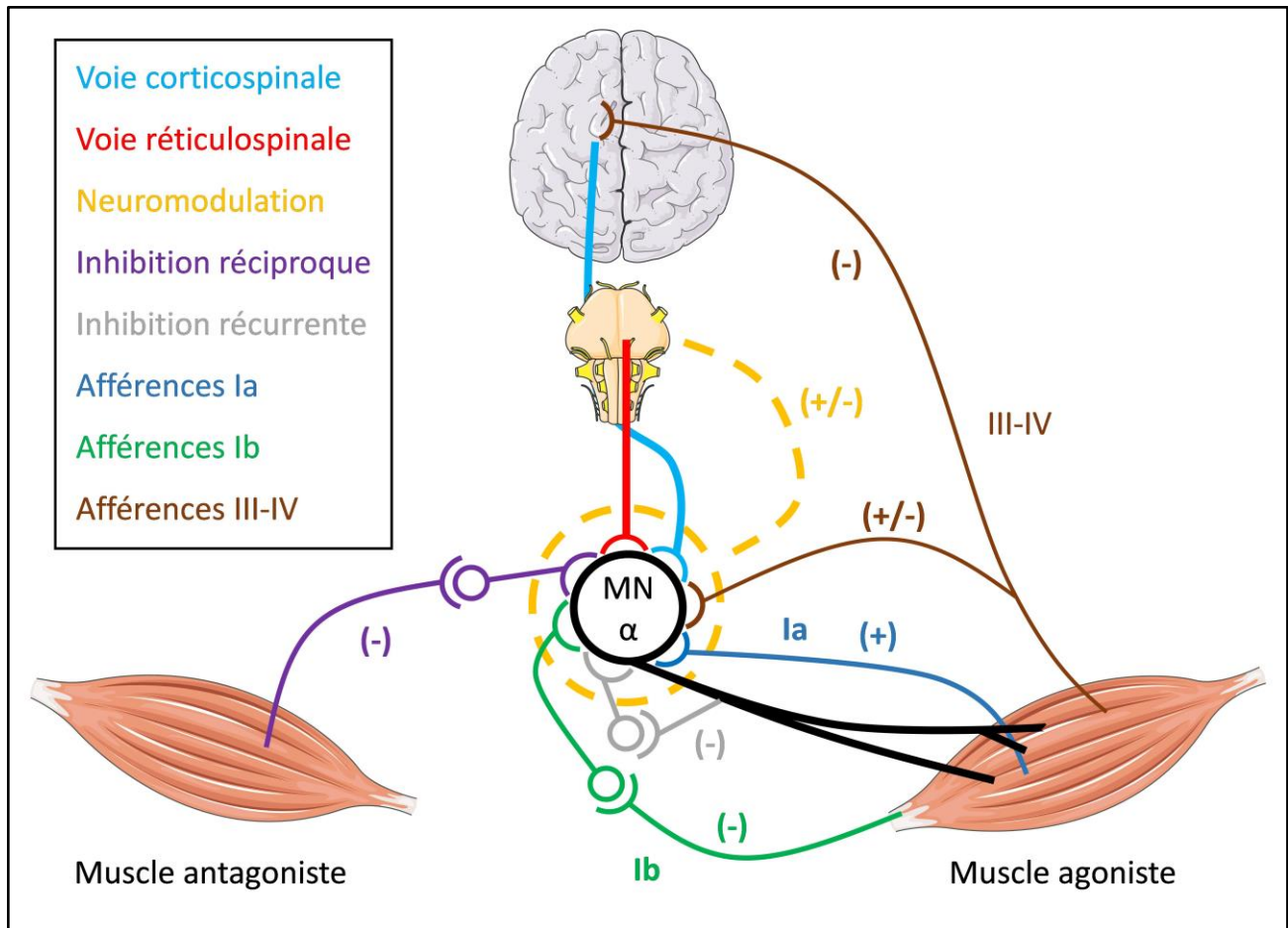


Figure 3 : Les principales voies nerveuses affectant la force produite lors d'une contraction volontaire

Illustration des principales voies nerveuses agissant sur la commande volontaire : elles comptent les voies descendantes, corticospinale ou pyramidale (en bleu clair) et réticulospinale, ainsi que les voies afférentes. Celles-ci incluent la décharge des fuseaux neuromusculaires via une voie monosynaptique (afférences Ia), la décharge des organes tendineux de Golgi via une voie polysynaptique (afférences Ib), les inhibitions réciproques et récurrentes. Enfin, la sécrétion de neuromodulateurs depuis le tronc cérébral est représentée en pointillés oranges. Les signes « + » indiquent une facilitation de la décharge des motoneurones α et les signes « - » une inhibition de celle-ci. Les mécanismes de facilitation et d'inhibition intra-corticales, ainsi que d'inhibition pré-synaptique des afférences Ia, n'ont pas été illustrés par souci de clarté. Les muscles, le tronc cérébral et le cerveau ont été reproduit à partir du site internet <https://smart.servier.com>.

Dans le sens de la commande descendante, les processus dont l'origine est en amont du motoneurone sont dits « supra-spinaux » et les autres « spinaux » (figure 3). Parmi les mécanismes supra-spinaux influençant l'excitabilité motoneuronale, certains sont intra-corticaux et d'autres concernent, par exemple, les voies réticulospinale ou propriospinale. Parmi les facteurs spinaux, on trouve les afférences musculaires ou l'excitabilité intrinsèque des motoneurons (Gandevia et al., 2001). Le cas de la neuromodulation montre bien qu'un phénomène spinal peut être médié au niveau supra-spinal (c.-à-d. au niveau du tronc cérébral).

La performance lors de contractions explosives (ou balistiques) serait régie principalement par des mécanismes supra-spinaux (Del Vecchio et al., 2019) et nécessiterait un contrôle nerveux distinct des contractions non-explosives (Duchateau et Baudry, 2014 ; Milner-Brown et al., 1973). Seuls les mécanismes nerveux correspondant aux contractions non-explosives seront discutés dans cette thèse. Les principales voies nerveuses influençant la force développée lors d'une contraction volontaire sont résumées dans la figure 3. Le rôle de ces dernières semble varier selon de nombreux facteurs ; l'un d'eux est le mode de contraction musculaire (Duchateau et Enoka, 2016).

II.2. Spécificités des modes de contraction concentrique et excentrique

II.2.1. Spécificités musculaires des contractions concentriques et excentriques

Il existe dans la plupart des mouvements de la vie courante des phases lors desquelles certains muscles se raccourcissent et des phases lors desquelles ils s'allongent (mouvement articulaire dans la direction opposée). Lors d'une phase d'allongement, dite excentrique, le moment externe est supérieur au moment musculaire alors que c'est l'inverse lors d'une phase de raccourcissement, dite concentrique (Guilhem et al., 2010). Chez des sujets particulièrement entraînés en excentrique, la force maximale développée lors d'une contraction excentrique est environ 25% supérieure à celle développée lors d'une contraction concentrique réalisée à une

vitesse angulaire de $60^\circ/s$, et 160% supérieure à une vitesse de $180^\circ/s$ (Amiridis et al., 1996). Le modèle de Hill (Hill, 1953) semble être un bon moyen d'appréhender ces différences : le surplus de force excentrique serait dû à l'absorption d'une partie du moment externe par les composantes passives disposées en série, c'est-à-dire les tendons, et parallèles au corps musculaire, c'est-à-dire les enveloppes musculaires. Ainsi, le glissement des filaments (composante active) contribuerait à la production de force dans une proportion moindre lors d'une contraction excentrique que concentrique. Moins d'ATP est donc nécessaire pour produire un même niveau de force, ce qui expliquerait la demande énergétique plus faible lors d'un exercice excentrique sous maximal comparée à celle d'un exercice concentrique réalisé à une même puissance mécanique (Abbott et al., 1952 ; Perrey et al., 2001). Herzog (2014) a proposé une explication supplémentaire : la protéine titine, qui s'attache à l'extrémité du sarcomère (sur la bande Z) et au milieu de celui-ci (sur la ligne M), est une composante passive dont la force absorbée est proportionnelle à la longueur d'étirement (Douglas et al., 2017b ; Herzog, 2018). La titine jouerait également un rôle actif durant les contractions excentriques, puisqu'en captant des ions calcium elle s'accrocherait à l'actine et augmenterait sa raideur. Ce phénomène aurait pour effet d'accroître la force excentrique que la titine génère. D'autres auteurs ont évoqué la possibilité de l'implication active d'une deuxième tête de myosine en excentrique, qui augmenterait le nombre de sites d'accroche sur l'actine (Linari et al., 2000).

L'importance des structures passives permettrait d'expliquer la différence de relation entre la force musculaire maximale et la longueur du système musculo-tendineux entre les deux modes de contraction musculaire (figure 4). Lors d'une contraction concentrique, quand il se raccourcit, le muscle développerait plus de force à une longueur (de sarcomère) intermédiaire, pour laquelle le nombre de sites d'accroche entre l'actine et la myosine serait maximisé. Si la longueur des sarcomères est trop faible, des sites d'accroche se chevauchent, en masquant certains ; et si la longueur est trop importante, une partie des têtes de myosine ne font plus face à aucun site d'accroche sur l'actine (Gordon et al., 1966). De plus, la longueur optimale (permettant de développer la force la plus importante) dépend de paramètres architecturaux tels que l'angle de pennation des fibres ou l'angle auquel le bras de levier du muscle est le plus important (Kaufman et al., 1989). Ces mécanismes expliquant la relation entre la force et la longueur du muscle jouent également un rôle lors de contractions excentriques. Cependant, lors de contractions excentriques, l'augmentation de la force passive avec la longueur du système

musculo-tendineux compense largement la baisse de la force produite par la composante active à des longueurs importantes (Proske et Morgan, 2001). Cette relation force-longueur du système musculo-tendineux en excentrique atteint néanmoins un plateau, où les structures passives ne peuvent plus être étirées et leur tension est maximale (Morgan, 1990). Par ailleurs, la non-uniformité structurelle des sarcomères permettrait aux unités contractiles les plus étirées de bénéficier de force passive, et aux moins étirées, de compter sur une production de force active concomitante supérieure (Proske et Morgan, 2001). Quant à l'implication d'une deuxième tête de myosine, associée à la réalisation de cycles incomplets d'attachement-détachement de la myosine sur l'actine (la myosine serait détachée de force de son site d'accroche – Huxley, 1998), elle sous-tendrait une augmentation de la force musculaire excentrique avec la vitesse de contraction (Douglas et al., 2017b), alors que la force diminue avec la vitesse en concentrique.

Aux spécificités mécaniques de chaque mode de contraction dynamique s'ajoute un contrôle nerveux distinct, discuté dans la partie suivante.

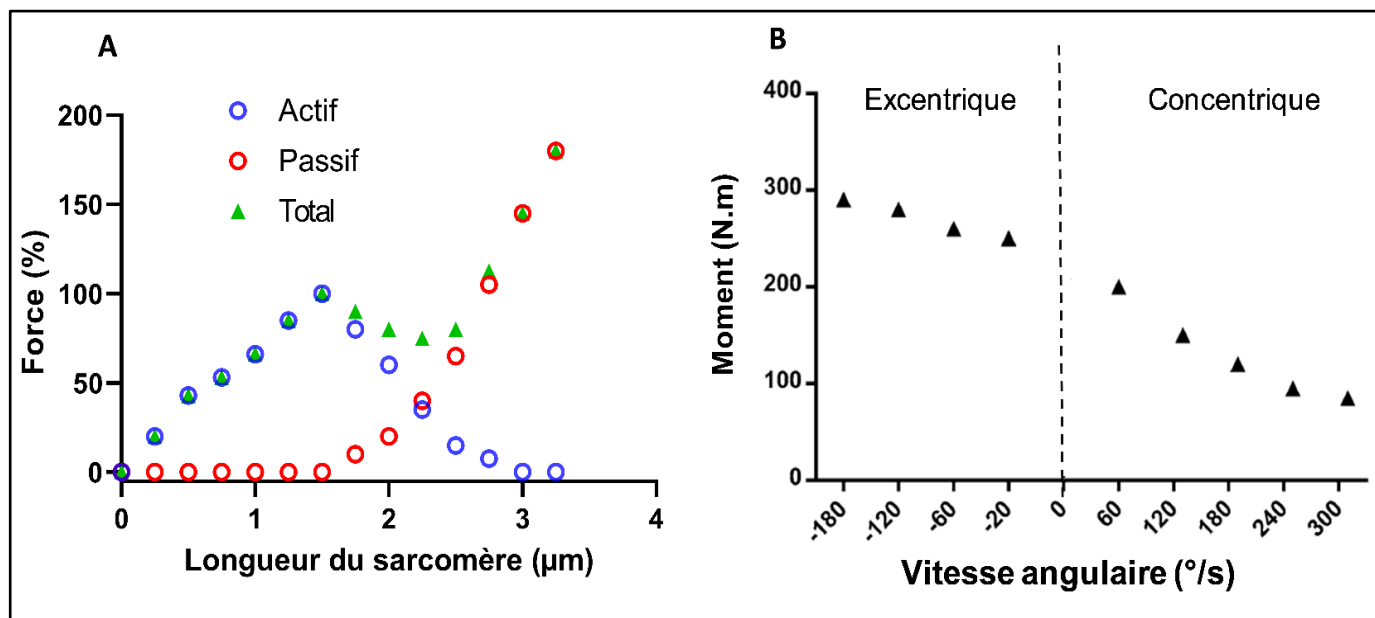


Figure 4 : Relations force-longueur du sarcomère et moment-vitesse articulaire lors d'une contraction concentrique ou excentrique maximale

Le panneau A schématise les origines de la force musculaire lors d'une contraction excentrique : la force produite par la composante contractile (traction de la myosine sur l'actine) est en bleu, celle développée par les structures passives du muscle (tendon, enveloppes musculaires et titine) est en rouge, et la somme des forces passives et actives est en vert. Les valeurs sont une approximation basée sur Proske et Morgan (2001) et Herzog (2018). Le panneau B illustre le moment maximal volontaire en concentrique (vitesses positives) et en excentrique (vitesses négatives). Les données ont été recueillies par Amiridis et al. (1996) lors de mouvements d'extension de la jambe de sujets entraînés, et la figure est tirée de Douglas et al. (2017b).

II.2.2. Spécificités du contrôle nerveux des contractions excentriques

En 1996, le Pr. Roger Enoka avait déjà noté que « les contractions excentriques nécessitent des stratégies d'activation uniques par le système nerveux » (Enoka, 1996). Lors de la décennie passée, la commande nerveuse lors de ces contractions a été particulièrement étudiée, faisant l'objet de plusieurs revues de littérature (Aagaard, 2018 ; Duchateau et Baudry, 2013 ; Duchateau et Enoka, 2016 ; Hahn, 2018 ; Perrey, 2018).

Il semble que le recrutement des unités motrices en excentrique suive généralement la loi de Henneman, observée lors de contractions concentriques et isométriques. C'est-à-dire que, plus le seuil de dépolarisation des unités motrices est faible, plus elles sont recrutées à des niveaux de force faibles (Duchateau et Enoka, 2008). Ce principe a néanmoins été questionné dans une étude de Nardone et al. (1989), lors de laquelle des individus avaient pour consigne de développer un niveau de force sous-maximal imposé, à des vitesses angulaires variables également imposées. Le recrutement d'unités motrices avec un seuil de dépolarisation élevé a été observé en excentrique, alors que celles-ci n'étaient pas actives en concentrique ou en isométrie. Cette stratégie particulière serait due à la faculté des unités motrices ayant un seuil de recrutement élevé à augmenter et diminuer rapidement leur production de force (Duchateau et Enoka, 2011), comme requis par la tâche utilisée par Nardone et al. (1989).

On trouve dans la littérature un consensus quant au fait que, lors d'une contraction maximale excentrique, les individus utilisent une proportion de leur force maximale potentielle moindre qu'en concentrique. Cela a d'abord été mis en évidence par des forces développées in vivo plus faibles que celles obtenues sur un muscle isolé (Herzog, 2014). De plus, en surimposant une stimulation électrique au niveau du nerf moteur pendant que l'individu développe sa force maximale volontaire, des études ont observé un déficit d'activation volontaire supérieur en excentrique qu'en concentrique et en isométrie (Amiridis et al., 1996 ; Babault et al., 2001 – vastus medialis et lateralis). Cette moindre activation est typiquement accompagnée d'un niveau d'activité musculaire – évaluée par électromyographie (EMG) de surface – sous-maximal (Aagaard et al., 1998 ; Amiridis et al., 1996 ; Hortobágyi et al., 1996 ; Tesch et al., 1990 – rectus femoris, vastus medialis et lateralis), et d'une fréquence de décharge des unités motrices inférieure – même lorsque les deux modes de contraction étaient comparés à des niveaux d'EMG

(c'est-à-dire la moyenne quadratique ou l'intégrale du signal EMG) identiques (Valle and Thomas, 2005 – triceps brachii). Un déficit d'activation a également été relevé durant des contractions sous-maximales à un niveau d'EMG donné (Pinniger et al., 2000 – soleus). Notons que certaines études n'ont pas relevé de différence significative en termes d'activité EMG maximale entre les deux modes de contraction (Duclay et al., 2011 ; Duclay et Martin, 2005 – soleus). De plus, les différences entre les études dépendent probablement du muscle testé et de l'angle articulaire (Doguet et al., 2017 – rectus femoris et vastus lateralis) et peuvent être influencées par des limites inhérentes à l'EMG comme une annulation d'amplitude du signal plus importante lors de contractions intenses (Duchateau et Baudry, 2013). Dans le cas des muscles extenseurs du genou, un déficit d'activation est systématiquement reporté chez des sujets non-entraînés (Amiridis et al., 1996 ; Babault et al., 2001 ; Beltman et al., 2004) mais pas toujours accompagné d'un signal EMG sous-maximal (Babault et al., 2001 – vastus lateralis), et absent chez des sujets très entraînés aux contractions excentriques maximales (Amiridis et al. 1996 – vastus medialis et vastus lateralis).

Ce déficit d'activation, plus important en excentrique que pour les autres modes de contraction musculaire, est cohérent avec une moindre excitabilité corticospinale – évaluée par la taille (aire ou amplitude) des potentiels évoqués moteurs (MEP, pour « motor-evoked potentials ») en réponse à des stimulations magnétiques transcrâniennes. En effet, plusieurs études rapportent des MEP (figure 5) de taille plus faible en excentrique qu'en concentrique (par ex. Abbruzzese et al., 1994 ; Sekiguchi et al., 2001 – biceps brachii – Sekiguchi et al., 2003 ; Škarabot et al., 2018 – tibialis anterior), et ce même pour un niveau d'EMG identique (Duclay et al., 2014 – soleus). Il semble que des phénomènes inhibiteurs au niveau spinal contrebalancent une excitabilité corticale plus importante. C'est ce que montre la taille des potentiels évoqués par stimulation au niveau cervico-médullaire, reportée moindre en excentrique qu'en isométrie (Gruber et al., 2009 – biceps brachii et brachioradialis). En ce qui concerne les muscles extenseurs du genou, les MEP n'étaient systématiquement de taille inférieure en excentrique en comparaison de contractions concentriques (Doguet et al., 2017 ; Garnier et al., 2018b – rectus femoris, vastus medialis et vastus lateralis). Pour la plupart des muscles, une inhibition spinale pourrait ainsi expliquer le déficit d'activation lors de contractions excentriques, empêchant certains motoneurons de décharger ou diminuant leur fréquence de décharge en allongeant la durée de la période réfractaire (Vagg et al., 1998).

Malgré cela, on trouve lors de contractions excentriques, une activité des réseaux corticaux liés au mouvement accrue (Perrey, 2018). En effet, le potentiel cortical lié au mouvement, évalué par électroencéphalographie est d'amplitude supérieure, et commence plus tôt lors de la préparation de mouvements de flexion du bras excentriques que lors d'actions concentriques (Fang et al., 2004, 2001). De plus, des mesures réalisées par spectroscopie infrarouge ont reporté une activation supérieure du cortex moteur primaire controlatéral lors de mouvements de flexion du bras excentriques que concentriques (Borot et al., 2018). Ces résultats corroborent ceux d'études ayant utilisé des techniques de stimulation des voies nerveuses. Par le biais de stimulations magnétiques transcrâniennes, Duclay et al. (2014, 2011) ont relevé que les MEP du muscle soleus, évoqués pendant une flexion plantaire, étaient suivis d'une période d'interruption d'EMG – appelée période de silence – plus courte durant des actions excentriques que concentriques. Etant néanmoins supérieure à 100 ms, cette période de silence raccourcie serait surtout – mais pas que – liée à une moindre activité des réseaux inhibiteurs intra-corticaux médiés par les GABA_B (Farzan et al., 2013 ; Yacyshyn et al., 2016). L'évaluation de la réponse à deux stimulations magnétiques transcrâniennes successives en-dessous du seuil moteur¹⁵ indiquait également que l'inhibition intra-corticale due aux GABA_A est atténuée en excentrique par rapport au concentrique, ainsi que l'inhibition interhémisphérique (Howatson et al. 2011 – fléchisseur du carpe). De plus, des réseaux de facilitation intra-corticale seraient plus activés en excentrique (Howatson et al. 2011). Ces mécanismes ont pour conséquence une excitabilité supra-spinale¹⁶ supérieure, comme montré durant des mouvements de flexion excentriques du bras en comparaison d'actions isométriques (Gruber et al., 2009). Il convient de noter que, pour des conditions d'exercice données, la durée de la période de silence est proportionnelle à la taille du MEP la précédant (Orth et Rothwell, 2004 – abducteur de l'index). Or, lorsque Duclay et al. (2014) ont rapporté la durée de la période de silence à l'amplitude (ou l'aire) des MEP, l'inhibition relative était supérieure en excentrique qu'en concentrique pour le muscle soleus. Néanmoins, les travaux de Garnier et al. (2018b) n'ont pas montré de différence d'inhibition corticospinale relative entre les deux modes de contractions dynamiques, pour les muscles rectus femoris et vastus medialis. L'amplitude des potentiels évoqués par stimulation au niveau cervico-médullaire

¹⁵ voir partie II.3.3., « les mécanismes nerveux et leur évaluation »

¹⁶ *ibid*

étant réduite en excentrique, l'inhibition de la commande volontaire aurait lieu au niveau spinal (Gruber et al., 2009).

Certains auteurs ont suggéré que l'inhibition (spinale) de la commande motrice en excentrique pourrait se faire par le biais des afférences Ib – relayant la décharge des organes tendineux de Golgi, sensibles au niveau de tension musculaire – afin de limiter les dommages musculaires induits par ce type de contractions (Aagaard et al., 2000 ; Westing et al., 1991 – rectus femoris, vastus medialis et vastus lateralis). Cependant, Pinniger et al. (2000) ont observé une même relation entre le moment musculaire et la vitesse angulaire, lors de flexions plantaires maximales et sous-maximales concentriques et excentriques à un niveau d'EMG donné. Ce résultat suggère que la magnitude d'inhibition de la commande volontaire ne dépend pas du niveau de tension musculaire (Duchateau et Baudry, 2013 ; Duchateau et Enoka, 2016). Cet argument est également appuyé par une même différence entre la taille des MEP lors de flexions plantaires maximales et sous-maximales, en concentrique et en excentrique – cela vaut aussi pour la durée de la période de silence (Duclay et al., 2014).

L'indice le plus utilisé pour attester de la faible excitabilité motoneuronale en excentrique est l'amplitude du réflexe H (onde évoquée par une stimulation électrique d'un nerf mixte – c.-à-d. comprenant des fibres afférentes et efférentes ; figure 5). Celle-ci a systématiquement été reportée inférieure par rapport à une contraction concentrique au même niveau de force ou d'EMG (par ex. Duclay et al., 2014, 2011 ; Duclay and Martin, 2005 – soleus). Il faut d'emblée noter que la dépression du réflexe H, est plus importante durant un étirement (par rapport au repos ou à un raccourcissement du muscle), que durant une contraction excentrique (Grosprêtre et al., 2014 – muscle soleus). Ainsi, il semblerait que la faible amplitude du réflexe H lors d'une contraction excentrique soit causée par l'étirement du muscle et en partie compensée par un mécanisme lié à la commande volontaire. Grosprêtre et al. (2014) ont également reporté que, pendant un étirement passif ou une contraction excentrique, l'amplitude du réflexe H était accrue lorsque celui-ci était conditionné par des stimulations magnétiques transcrâniennes – une telle facilitation n'était pas présente pour un raccourcissement du muscle, passif ou actif. Ce résultat soulève la possibilité d'une facilitation spinale médiée par des mécanismes supra-spinaux lors d'un étirement du muscle, compensant en partie l'inhibition spinale due à l'étirement. Lors de contractions excentriques imaginées, la dépression du réflexe H était absente

alors que les potentiels évoqués par stimulation au niveau cervico-médullaire étaient inhibés (Grosprêtre et al., 2020). Ce résultat¹⁷ suggère une influence supra-spinale limitée sur l'inhibition pré-synaptique du réflexe H lors de contractions excentriques, mais pas sur l'excitabilité motoneuronale en elle-même. De plus, lorsque les contractions excentriques imaginées étaient accompagnées d'un mouvement passif congruent (étirement du muscle), les réflexes H et les MEP étaient facilités, ce qui n'était pas le cas pour des contractions concentriques ou isométriques imaginées, mettant en avant le rôle des afférences dans la facilitation observée en excentrique. Il semble donc que, lors de contractions excentriques, des étirements diminuent l'excitabilité motoneuronale (Grosprêtre et al., 2020) et le réflexe H (Duclay et al., 2005), mais, les étirements permettent également une facilitation motoneuronale médiée par des mécanismes supra-spinaux (n'agissant pas sur les mécanismes pré-synaptiques du réflexe H – Grosprêtre et al., 2014, 2020). Les mécanismes potentiels derrière l'inhibition spinale durant des actions excentriques comprennent des altérations présynaptiques de la décharge des afférences Ia (Duchateau et Baudry, 2013) qui, en plus d'affecter l'amplitude du réflexe H, pourraient indirectement contribuer à la dépression des potentiels évoqués au niveau cervico-médullaires (Duchateau et Enoka, 2016). Des phénomènes postsynaptiques sont également probables. Parmi eux, certains ont vraisemblablement une influence faible sur l'amplitude du réflexe H, comme les afférences Ib, pour les raisons évoquées plus haut, ou l'inhibition réciproque, étant donné l'absence de différence de co-activation entre les contractions concentriques et excentriques (par ex. Aagaard et al., 2000 ; Amiridis et al., 1996 – rectus femoris, vastus medialis et lateralis – ; Pinniger et al., 2000 - soleus). Le processus le plus probable semble être une plus grande inhibition récurrente (Barrué-Belou et al., 2018), du moins pour le muscle soleus. La magnitude de cette dernière serait médiée par des mécanismes supra-spinaux et diminuerait avec l'augmentation de l'intensité de la contraction (Hultborn et Pierrot-Deseilligny, 1979), mais sans différence entre les types de contractions musculaires (Barrué-Belou et al., 2019). Enfin, notons que le réflexe H ne concerne que des unités motrices ayant un seuil de dépolarisation faible et ne permet pas d'étendre les conclusions précédentes au contrôle nerveux des contractions excentriques maximales. En revanche, l'onde V (réponse à une stimulation supra-maximale du nerf moteur lors d'une contraction maximale volontaire – Upton et al., 1971) résulte de la réponse de toutes les unités motrices recrutées durant la contraction lors de laquelle elle est

¹⁷ À considérer avec nuance étant donnée la faible taille d'échantillon. Une réplication est nécessaire afin de tirer des conclusions définitives.

évoquée (McNeil et al., 2013). Par ailleurs, l'onde V peut être à la fois due aux décharges des afférences Ia et à la commande volontaire – restants après la collision antidromique. Ainsi, la différence entre l'amplitude de l'onde V et du réflexe H refléterait la différence de commande supra-spinale et/ou de facilitation due aux afférences Ia d'unités motrices ayant un seuil de dépolarisation élevé (McNeil et al., 2013). Contrairement au réflexe H, l'amplitude de l'onde V ne semble pas différer entre des flexions plantaires concentriques et excentriques (Duclay et al., 2005). Associé à une commande maximale volontaire de magnitude similaire, ce résultat suggère que l'inhibition spinale concerne principalement les unités motrices avec un seuil de dépolarisation faible (Aagaard, 2018).

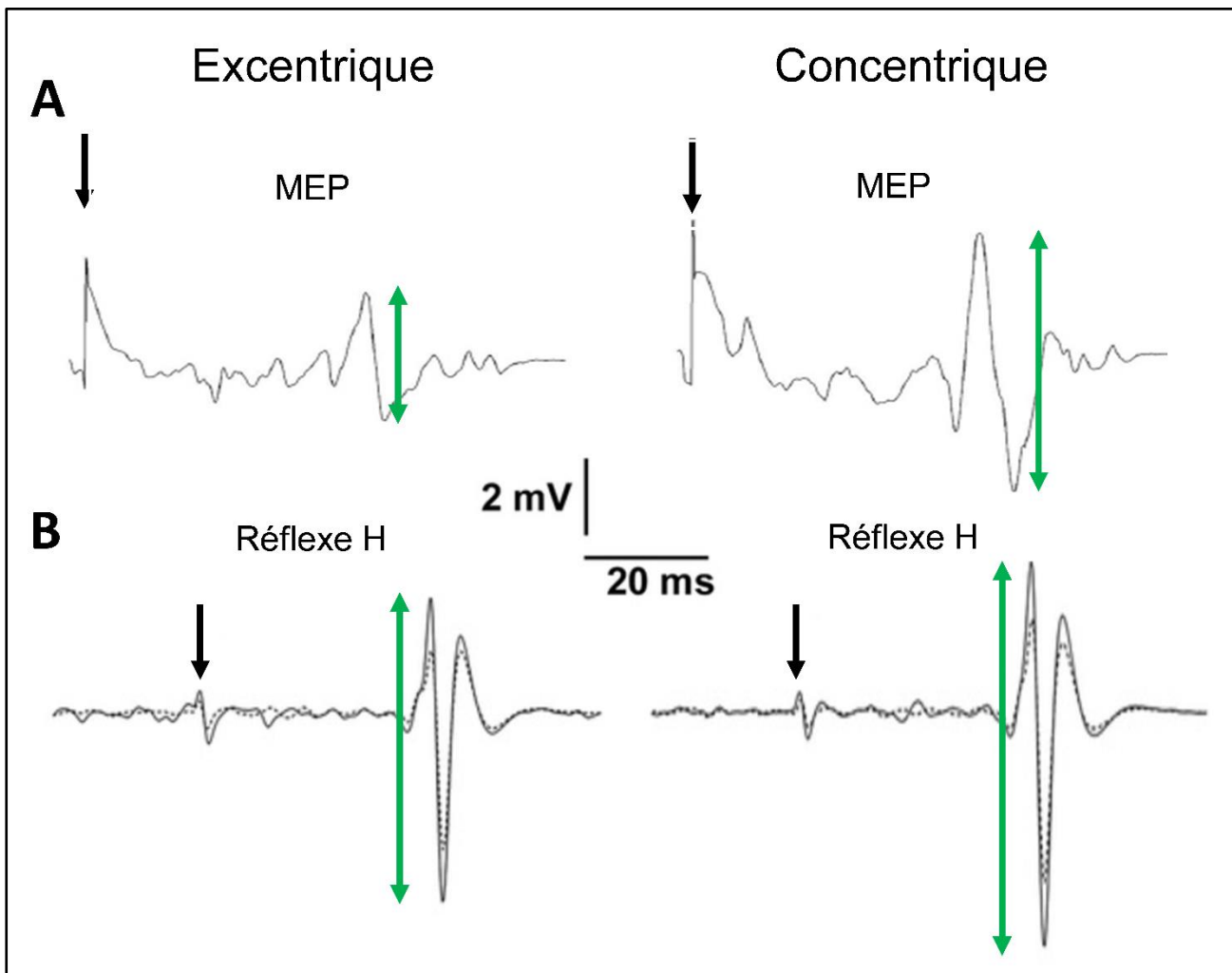


Figure 5 : Potentiels évoqués moteurs et réflexes H typiques durant des contractions excentriques et concentriques

Les parties A et B représentent respectivement les potentiels évoqués moteurs (MEP) induits par stimulation magnétique transcrânienne (TMS) [tirés de Duclay et al., 2014], et les réflexes H [tirés de Barrué-Bélou et al., 2019]. Les ondes représentées sont celles de sujets typiques et ont été recueillies au niveau du muscle soléaire. Les flèches vertes désignent l'amplitude des ondes.

Malgré le nombre d'études portant sur le contrôle nerveux de la contraction excentrique, celles ayant étudié le réflexe H ne se sont pas intéressées aux muscles du quadriceps, pour lesquels il est extrêmement difficile d'obtenir des ondes H. Il est par conséquent possible que l'influence des mécanismes discutés plus haut diffère pour ce groupe musculaire. De plus, les enseignements des études citées dans cette section étant tirés de modèles d'exercices mono-articulaires, ils ne sont pas directement généralisables à des modèles plus complexes, poly-articulaires et/ou locomoteurs.

Résumé de la partie II.2.2., « Spécificités du contrôle nerveux des contractions excentriques »

Lors de contractions mono-articulaires, les individus (sauf très entraînés) exhibent un déficit d'activation maximale volontaire plus prononcé en excentrique qu'en isométrie ou concentrique. Ce déficit est généralement accompagné d'un niveau de commande descendante plus faible (EMG de surface). Néanmoins, pour un niveau de force donné, on relève pendant les contractions excentriques une activité supérieure des zones corticales liées au mouvement, des phénomènes d'inhibitions (intra-corticale liée aux GABA_A et interhémisphérique) de moindre ampleur, et une facilitation intra-corticale plus importante. Il s'avère que des mécanismes inhibiteurs spinaux contrebalancent l'excitabilité corticale, pour donner une excitabilité corticospinale généralement plus faible en excentrique qu'en concentrique pour un niveau de force donné. En effet, l'amplitude du réflexe H, reflet de l'activité des afférences Ia – et de l'excitabilité motoneuronale intrinsèque, ainsi que de mécanismes post-synaptiques – a été reportée plus faible en excentrique en comparaison des autres modes de contraction musculaire, et ce même lorsque que le niveau d'EMG est identique. Il semble que ce phénomène soit le fruit de mécanismes inhibiteurs spinaux, liés à l'étirement du muscle, et de processus facilitateurs. Ces derniers seraient médiés au niveau supra-spinal mais nécessiteraient la présence d'afférences musculaires activées par l'étirement. Le phénomène d'inhibition récurrente, également régulé au niveau supra-spinal, serait de magnitude plus importante lors d'une contraction excentrique en comparaison de contractions isométriques ou concentriques réalisée au même niveau de force. Ce dernier processus expliquerait largement l'inhibition spinale, et probablement le déficit d'activation, lors des contractions excentriques. Enfin, l'absence de modulation de l'onde V suggère que l'inhibition spinale observée concerne en premier lieu les unités motrices ayant un seuil de dépolarisation faible.

II.2.3. L'exercice mono-articulaire et locomoteur : deux modèles distincts

Plusieurs auteurs ont étayé le fait que des différences de sollicitations physiologiques majeures entre des exercices mono- et poly-articulaires rendent impossible la comparaison directe du contrôle nerveux et des altérations neuromusculaires induites par ces deux types d'exercices (Brownstein et al., 2020b ; Clos et al., 2021 ; Sidhu et al., 2013 ; Weavil et Amann, 2018). La masse musculaire active étant plus importante lors d'exercices poly-articulaires, l'homéostasie s'en trouve globalement perturbée, avec un stress respiratoire important (Amann et al., 2007), une dérive de température centrale supérieure, ou encore une modification des quantités de dopamine ou de noradrénaline corticales (Nybo and Secher, 2004). Tous ces phénomènes peuvent, de manière indirecte, affecter l'excitabilité de la voie corticospinale (Sidhu et al., 2013) et la perte de force maximale volontaire après l'exercice (Amann et al., 2020). Ajoutons que, les exercices locomoteurs étant dans leur essence rythmiques, la commande musculaire serait en partie émise par des générateurs centraux de rythme lors de ces activités (Forssberg et al., 1977), impliquant un moindre contrôle des centres corticaux (Carroll et al., 2006 ; Sidhu et al., 2012b). Dans une revue de littérature, Sidhu et al. (2013) ont décrit les différences de magnitude et d'étiologie de la perte de force maximale volontaire isométrique à la suite d'exercices mono-articulaires et locomoteurs. Les auteurs ont aussi traité des altérations de la commande nerveuse pendant un exercice de pédalage fatigant. En outre, pour une même masse musculaire sollicitée, il apparaît que les exercices maximaux affectent la fonction neuromusculaire d'une manière différente des exercices sous-maximaux (Taylor and Gandevia, 2008). La section II.3.4 fournit plus de détails sur ces deux points.

Une partie des travaux de cette thèse ayant porté sur le mouvement de pédalage excentrique, il convient de décrire celui-ci qui présente des singularités. Ainsi, la section suivante est un aparté visant à présenter les caractéristiques principales du mouvement de pédalage excentrique et les bénéfices d'un entraînement dans cette modalité d'exercice, en lien avec la fonction neuromusculaire.

II.2.4. Le pédalage excentrique

Le premier système mécanique permettant un exercice locomoteur purement excentrique (figure 6) a été développé à Londres par Abbott, Bigland et Ritchie en 1952 (Abbott et al., 1952). Deux personnes pédalaient dos à dos avec, une même chaîne reliant leurs pédales, l'un appuyant sur les pédales (concentrique) et l'autre résistant à une partie de la force générée par son homologue (excentrique). Des études scientifiques ultérieures – qui se sont déroulées sur des ergomètres motorisés – ont mis en évidence une moindre consommation d'oxygène durant le pédalage excentrique en comparaison du pédalage concentrique à la même puissance mécanique (par ex. Bigland-Ritchie et Woods, 1976 ; Chung et al., 1999 ; Hesser et al., 1977). Celle-ci était associée à un niveau d'EMG des muscles extenseurs du genou (figure 6) et du biceps femoris également moins élevé (Peñailillo et al. 2017). Il a été relevé à plusieurs reprises, dans un corpus de commentaires publié dans le Journal of Applied Physiology (Coratella et al., 2019) en réponse à un « Viewpoint » de Franchi et Maffiuletti (2019), que le pédalage excentrique constitue une modalité d'exercice unique, dont les réponses diffèrent de celles aux autres types d'exercices excentriques (c.-à-d. isocinétique, charge constante, systèmes inertiels).

Bien que le pédalage excentrique comporte des contractions concentriques (Elmer et Martin, 2013), il semble que pour le pédalage semi-allongé, celles-ci ne servent qu'à la co-activation des muscles antagonistes lors de la phase excentrique des muscles agonistes (Green et al., 2018). De plus, il est certain que le pédalage excentrique comprend essentiellement des contractions excentriques car 1) il permet de pédaler à la même puissance qu'en concentrique pour une activité musculaire et une consommation d'oxygène bien moindres, 2) il induit des dommages musculaires (Peñailillo et al., 2013) typiques des contractions excentriques (McHugh et al., 2003), et 3) l'allongement du système musculo-tendineux est synchrone avec la bouffée EMG (Peñailillo et al., 2017). Malgré les craintes que génèrent la présence de dommages musculaires, le pédalage excentrique est bien toléré par les patients (LaStayo et al., 2013), comme le montrent les douleurs musculaires faibles puis nulles au cours de 8 semaines d'entraînement à une fréquence cardiaque croissante (LaStayo et al., 2000 ; figure 7). De plus, les participants s'adaptent rapidement à la nouveauté de l'exercice, avec une baisse du niveau d'EMG spectaculaire entre une première et une deuxième séance, réalisées à la même puissance de pédalage (Peñailillo et al., 2015b ; figure 7).

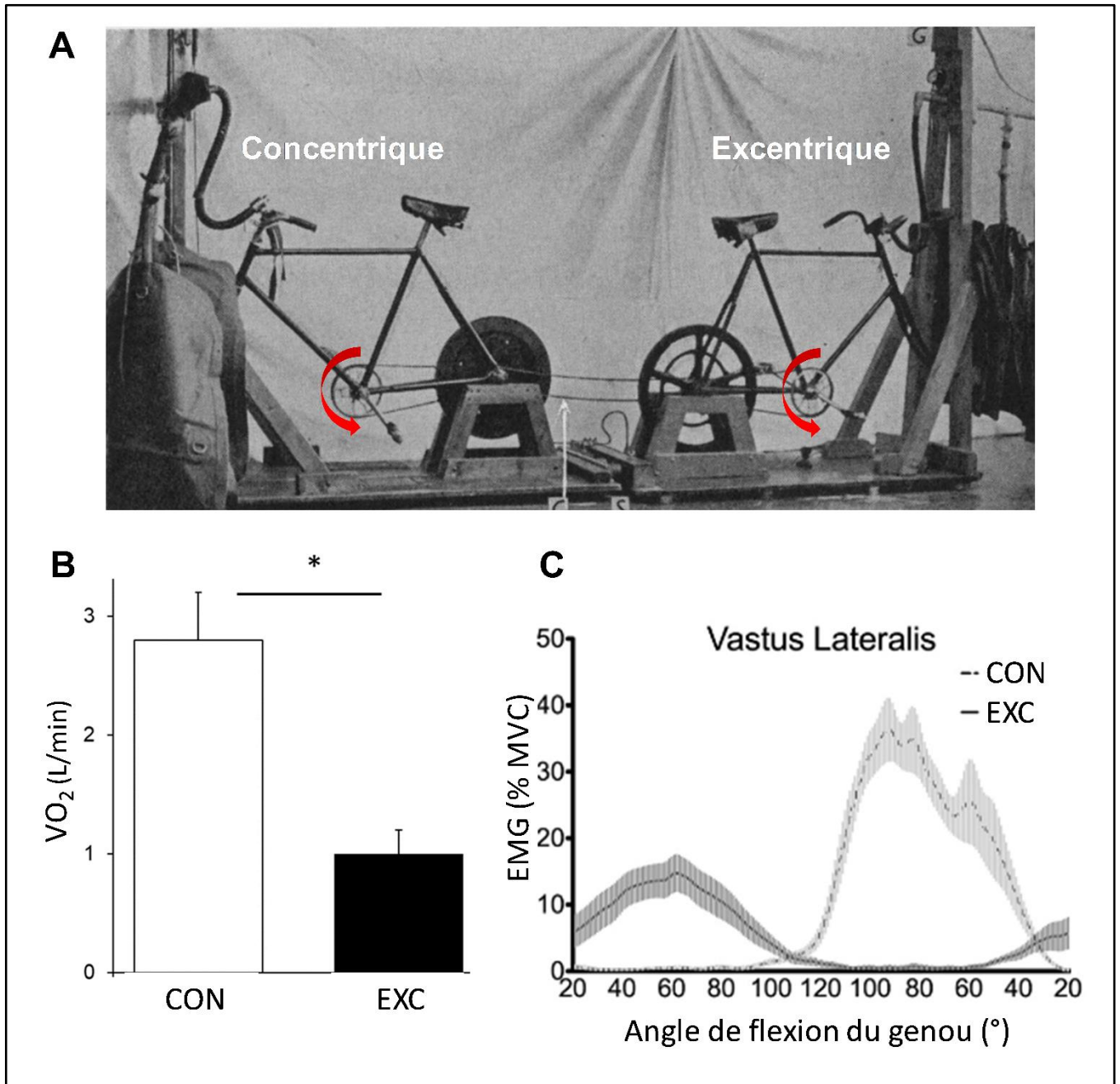


Figure 6 : Le pédalage excentrique ; consommation d'oxygène et activité musculaire

Le panneau A est une photo du premier système de pédalage excentrique (Abbott et al., 1952). Les flèches indiquent le sens de rotation des manivelles, le sujet qui pédale en excentrique résistant à la puissance développée par son homologue pédalant en concentrique. Le panneau B représente la consommation d'oxygène lors d'un exercice de pédalage concentrique (CON) ou excentrique (EXC) à la même puissance mécanique (Bigland-Ritchie et Woods, 1976). Le panneau C montre l'amplitude de l'activité électromyographique (rectifiée) du muscle vastus lateralis au cours d'un cycle de pédalage, exprimée en pourcentage de l'activité lors d'une contraction maximale volontaire (figure tirée de Peñailillo et al., 2017).

En outre, nous avons récemment discuté l'éventualité que les exercices excentriques, et particulièrement lorsqu'ils sont locomoteurs, puissent constituer une alternative aux exercices conventionnels pour la neuro-réhabilitation des patients dont les capacités cardiorespiratoires

sont limitées (Clos et al., 2021). Pour comprendre l'origine de cette supposition, il faut noter que de nombreux patients montrent une activité accrue des réseaux inhibiteurs intra-corticaux liée aux GABA_A au repos (après un accident vasculaire cérébral – Dancause et Nudo, 2011 ; maladie d'Alzheimer ou de Parkinson – Vucic et Kiernan, 2017) et qu'un apprentissage moteur permet de diminuer l'activité de ces réseaux ainsi que d'augmenter l'excitabilité corticospinale vers le muscle entraîné (Rosenkranz et al., 2007 – sujets sains). Il s'avère qu'une séance d'exercice physique conventionnel (par ex. pédalage concentrique) à intensité modérée ou élevée induit également une baisse de l'activité de ces réseaux au repos (Yamaguchi et al. 2012 ; Yamazaki et al. 2019). Néanmoins, cette neuroplasticité serait le fruit de facteurs hémodynamiques (par ex. facteurs neurotrophiques tels que le « brain-derived neurotrophic factor ») qui nécessitent une intensité d'exercice absolue modérée (Knaepen et al., 2010 ; Cefis et al., 2019), que les patients atteints de troubles cardiorespiratoires ne sont pas capables de produire (même s'ils sont plus stimulables pour une intensité absolue donnée – Knaepen et al., 2010). Or, les contractions excentriques, qui requièrent une moindre consommation d'oxygène pour un niveau de puissance donné (Dufour et al. 2004), nécessitent une activité des aires cérébrales plus vaste et de magnitude supérieure en comparaison des contractions concentriques (Perrey, 2018). De plus, les contractions excentriques semblent associées à une moindre activité des réseaux inhibiteurs intra-corticaux liés aux GABA_A (Howatson et al., 2011 – fléchisseurs du carpe). Enfin, il se pourrait que les exercices excentriques locomoteurs, qui permettent une sollicitation hémodynamique légère (Touron et al., 2021), c'est-à-dire supérieure aux exercices excentriques mono-articulaires mais moindre que les exercices concentrique locomoteurs, déclenchent des processus neuroplastiques hémodynamiques tels qu'évoqués plus haut – de faible magnitude. Ces derniers pourraient se combiner aux effets de la sollicitation des voies nerveuses impliquées dans le mouvement excentrique, pour promouvoir une neuroplasticité bénéfique chez des patients atteints de neuropathologies. Ainsi, les exercices excentriques, notamment locomoteurs, pourraient se substituer aux exercices de réhabilitation conventionnels pour façonner la neuroplasticité. Cette hypothèse n'a été testée qu'une fois dans la littérature : Garnier et al. (2019) ont montré une augmentation de l'excitabilité corticospinale vers le muscle vastus lateralis 30 min après un exercice de marche en descente mais pas après un exercice en montée à la même vitesse. Néanmoins, dans cette étude l'activité des réseaux intra-corticaux liés aux GABA_A, évaluée au repos, n'était pas modulée.

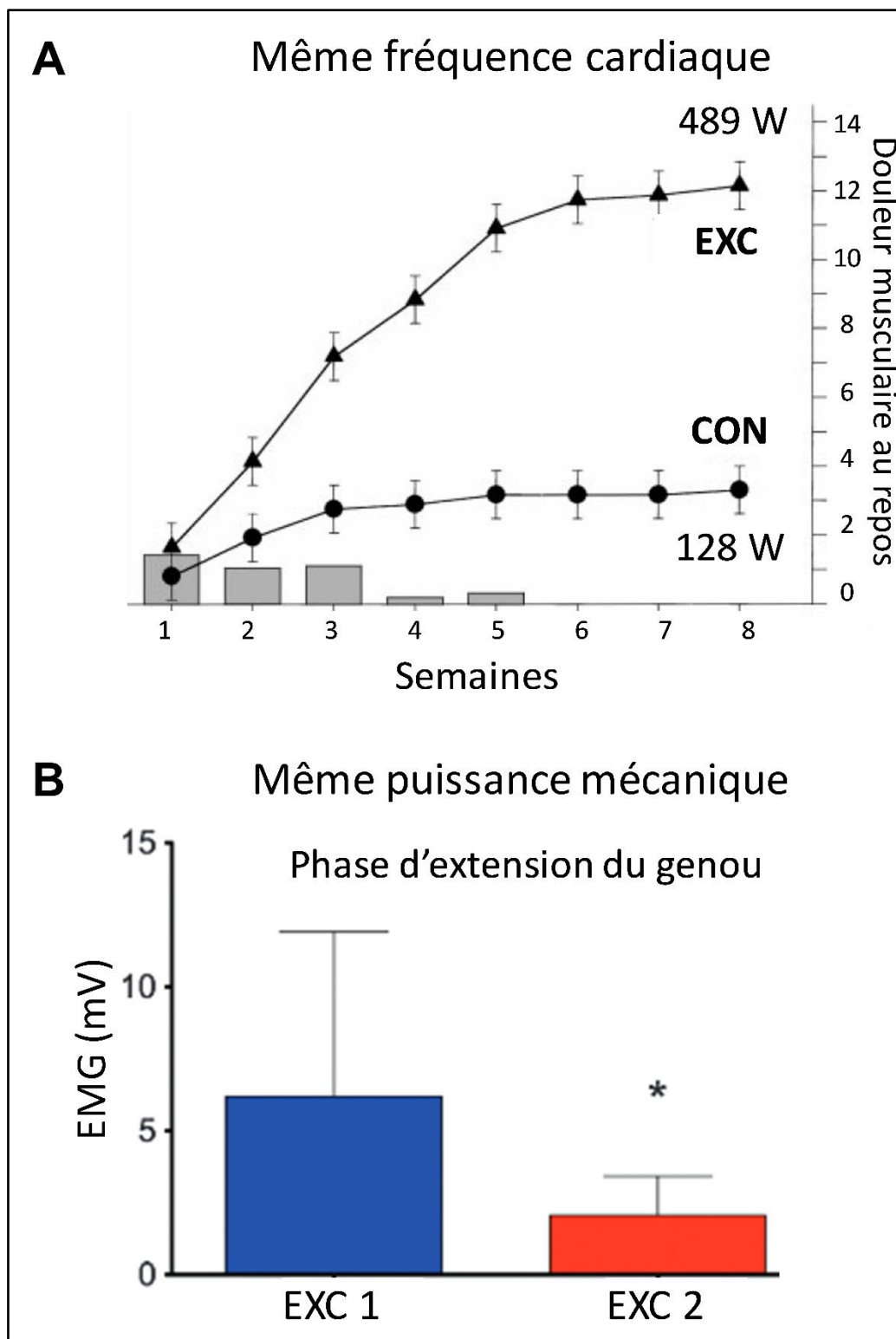


Figure 7 : Adaptations à plusieurs séances de pédalage excentrique

Le panneau A montre l'évolution de la puissance moyenne développée au cours de 8 semaines d'entraînement en pédalage excentrique et concentrique, ainsi que la douleur musculaire relevée au repos avant chaque séance. Les deux exercices étaient réalisés à la même fréquence cardiaque, qui augmentait progressivement au fil des semaines d'entraînement. La figure est tirée de LaStayo et al. (2000). Le panneau B représente l'amplitude moyenne de l'activité électromyographique (rectifiée) du muscle vastus lateralis lors d'une première (EXC 1) et seconde (EXC 2) séance de pédalage excentrique de durée et puissance identiques. La figure est issue de Peñailillo et al. (2015b).

De nombreuses combinaisons de modalités (par ex. course en descente, pédalage excentrique), d'intensité et de durées d'exercice méritent d'être testées, chez des sujets sains et pathologiques afin de tester notre hypothèse (c.-à-d. que les exercices locomoteurs induiraient une baisse de l'inhibition intra-corticale liée aux GABA_A et/ou une augmentation de l'excitabilité corticospinale).

Les différences de sollicitations mécaniques et nerveuses engendrées par les contractions concentriques et excentriques énumérées jusqu'ici sont susceptibles d'affecter la fatigabilité des sujets répétant l'un ou l'autre type de contraction musculaire (« task dependency » ; Enoka et Stuart, 1992). La prochaine partie s'attachera à définir le concept de fatigabilité et à décrire les altérations neuromusculaires communément reportés lors d'exercices fatigants.

II.3. La fatigabilité fonctionnelle et ses mécanismes

II.3.1. Généralités

Enoka et Stuart (1992), ont défini la fatigue musculaire comme un phénomène réversible qui se manifeste à travers une augmentation de l'effort nécessaire pour produire une performance (par ex. produire une force d'un niveau donné), ou une baisse de la performance maximale volontaire. Cette définition a été mise à jour par Kluger et al. (2013), précisant que la fatigue est un symptôme qui limite les fonctions physiques et cognitives et se traduit par une fatigabilité fonctionnelle (« performance fatigability » ; par ex. diminution de la force maximale volontaire ou de la durée de maintien d'une charge constante) et/ou une fatigabilité subjective (« perceived fatigability » ; par ex. informations sensorielles quant à la baisse de sa propre performance, douleur ressentie pendant l'exercice) (Duchateau et Enoka, 2016). Ainsi, un exercice entraînant une baisse de performance supérieure à un autre n'est pas nécessairement plus fatigant, puisqu'il peut en parallèle ne pas altérer les sensations liées à l'exercice, et vice versa. De plus, les magnitudes des fatigabilités fonctionnelles et subjectives comprennent chacune plusieurs indices et ne peuvent pas être comparées directement. Pour cette raison, Enoka et Duchateau (2016) soutiennent le fait que la fatigue, en elle-même, n'est quantifiable que subjectivement par l'individu.

Le document présent utilise la taxonomie proposée par Enoka et Duchateau (2016) – bien que le premier article de cette thèse, publié avant la lecture de leurs recommandations, emploie les termes « fatigue centrale » et « fatigue périphérique » au lieu de référer à des mécanismes nerveux et musculaires. Nous qualifierons donc de « fatigant » tout exercice conduisant à une augmentation de la perception de l'effort pour une puissance ou une force d'un niveau donné (fatigabilité subjective) et/ou à une diminution de la force maximale volontaire après l'exercice (fatigabilité fonctionnelle neuromusculaire).

Chaque mécanisme de la contraction musculaire, qu'il concerne le muscle¹⁸ ou le système nerveux somatique¹⁹, peut être sujet à des altérations lorsque l'individu réalise un exercice fatigant (Gandevia, 2001). Les processus nerveux réfèrent à des maillons de la chaîne de la génération de force se situant au-delà de la jonction neuromusculaire (Gandevia, 2001). Notons – pour insister sur la nomenclature adoptée – qu'une diminution de la force maximale évoquée par la stimulation d'un nerf moteur est considérée comme un signe de perturbations musculaires participant à la perte de force maximale volontaire isométrique, et non comme un type de fatigue (périphérique) (Enoka et Duchateau, 2016). L'une des études de cette thèse s'est intéressée à la perception de l'effort durant un exercice, sensée refléter les ressources mobilisées pour réaliser un effort objectif (Preston et Wegner, 2009), et constituant un indice de fatigabilité subjective des participants. Cependant, nos travaux ont en premier lieu utilisé la baisse de la force (plus précisément du moment) maximale volontaire isométrique comme marqueur de fatigabilité (fonctionnelle). Nous parlerons d'abord de perturbations musculaires puis nerveuses, bien que les processus appartenant aux deux catégories ne soient pas indépendants, en présentant à chaque fois les techniques couramment utilisées pour les évaluer. Si les mécanismes évalués après l'exercice peuvent être reliés à la perte de force maximale volontaire isométrique, ce n'est pas le cas des mécanismes évalués pendant un exercice de nature différente (par ex. dynamique ou polyarticulaire).

¹⁸ voir partie II.1.1., « La contraction du muscle strié-squelettique »

¹⁹ voir partie II.1.2., « La fonction nerveuse volontaire »

II.3.2. Les mécanismes musculaires et leur évaluation

Les mécanismes musculaires potentiels sous-tendant la baisse de la force maximale volontaire isométrique incluent une diminution de l'excitabilité du sarcolemme, conduisant moins efficacement les potentiels d'actions vers le muscle (Enoka et Stuart, 1992). On trouve aussi une altération du couplage excitation-contraction (c.-à-d. une transformation du potentiel d'action en tension mécanique ; Sandow, 1952), qui serait le plus souvent causée par une baisse de la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique ou de l'affinité entre le calcium et la troponine C (Jones, 1996 ; Warren et al., 2001) – deux éléments dont la liaison est nécessaire pour déclencher la contraction musculaire. La présence de dommages musculaires²⁰ est également fréquemment mentionnée (Byrne and Eston, 2002). Il peut s'agir d'une rupture de certains sarcomères et de l'endomysium (ou matrice extracellulaire ; Hyldahl et al., 2017), mais aussi de réticulums sarcoplasmiques, de tubules transverses ou du sarcolemme, perturbant en retour le couplage excitation-contraction (Proske et Morgan, 2001). En outre, l'exercice provoque des perturbations métaboliques – largement dépendantes de sa durée et de son intensité²¹ – telles que l'accumulation de phosphate inorganique ou d'ions hydrogène, ainsi qu'une déplétion des stocks de phosphocréatine et de glycogène musculaire (Brooks et Mercier, 1994). Bien que la phosphocréatine et le glycogène permettent tous les deux le renouvellement de l'ATP (Fitts, 1994) une baisse de l'une ou l'autre réserve entraîne des conséquences différentes. Une chute des stocks d'ATP affecte directement la force maximale volontaire (Allen et al. 2008), alors qu'une baisse des réserves de glycogène aura des effets indirects, comme une réduction de la libération du calcium par les réticulums sarcoplasmiques (Gejl et al., 2020).

Les altérations musculaires peuvent être mises en évidence par un ensemble de méthodes expérimentales, invasives ou non. Notamment, une stimulation électrique percutanée du nerf moteur évoque un potentiel musculaire résultant de la somme des potentiels des unités motrices. Cette réponse électrophysiologique, enregistrée par des électrodes EMG de surface, est appelée onde M (figure 6). S'il est clair qu'un changement de l'amplitude maximale de ce potentiel (M_{MAX}) est lié à l'excitabilité des sarcolemmes de la portion du muscle scrutée, il existe

²⁰ voir partie II.4.1., « Les dommages musculaires »

²¹ voir partie II.3.4., « Influence des caractéristiques d'exercice autres que le mode de contraction musculaire »

un débat quant à sa signification. Une baisse de l'amplitude de M_{MAX} a historiquement été interprétée comme un signe d'une moindre capacité des sarcolemmes à conduire les potentiels d'action. Cependant, Rodriguez-Falces et Place, (2017) ont défendu l'interprétation inverse (c.-à-d. une excitabilité sarcolemmale accrue) et recommandent de n'analyser que la première phase de M_{MAX} durant une contraction isométrique soutenue. Il n'existe pas de consensus non plus quant au fait d'utiliser l'aire ou l'amplitude des potentiels évoqués (Besomi et al., 2020). Si l'aire est plus représentative de la quantité de courant électrique mesurée (Bigland-Ritchie, 1981), elle a l'inconvénient de possiblement évoluer de façon contradictoire en présence de fatigue : l'aire de la première phase de l'onde diminuerait, alors que celle de la deuxième phase augmenterait à cause d'une vitesse de propagation du signal détériorée et de changements d'architecture musculaire liés à l'exercice (Rodriguez-Falces et Place, 2018). Puisque les travaux de cette thèse ont porté sur des exercices fatigants, nous avons opté pour utiliser l'amplitude et non l'aire de l'onde M_{MAX} (et des MEP).

Une diminution de la force associée à la stimulation évoquant M_{MAX} (secousse musculaire), ou à deux stimulations électriques rapprochée à la même intensité (typiquement 100 Hz) indique la présence d'altérations musculaires. Une baisse du ratio entre la réponse à une double stimulation à 10 Hz et une à 100 Hz reflète une moindre efficacité musculaire à basse fréquence (Verges et al., 2009 ; Millet et al., 2012). Celle-ci serait en premier lieu due à une baisse de la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique (Hill et al., 2001). Un tel phénomène n'exclut pas la présence de dommages musculaires. Ceux-ci peuvent être mis en évidence par biopsie, imagerie à résonance magnétique, ou indirectement par la présence de marqueurs inflammatoires (par ex. créatine kinase, myoglobine, troponine) dans le sang plusieurs heures, voire jours après l'exercice (Hyldahl et al., 2017). La vitesse de montée en force (« rate of force development ») en réponse à une stimulation électrique du nerf moteur informe sur une autre caractéristique fonctionnelle – que la force – du groupe musculaire étudié (c.-à-d. sa vitesse de contraction) (Maffiuletti et al., 2016). Notons, que la vitesse de montée en force maximale volontaire est mieux reliée que la force maximale volontaire au niveau de performance lors d'efforts brefs et maximaux (par ex. haltérophilie, sauts). Elle est également mieux reliée à la capacité à réaliser des tâches quotidiennes chez des patients. La vitesse de demi-relaxation en réponse à une stimulation du nerf moteur (« half-relaxation rate »), quant à elle, est indépendante du couplage excitation-contraction. L'interprétation de ses changements est par

conséquent complémentaire à celle des modifications de la vitesse de montée en force (évoquée). La baisse de la fréquence de décharge des unités motrices fréquemment observée après un exercice fatigant est généralement accompagnée d'une chute de la vitesse de relaxation du muscle (Enoka et Stuart, 1992). Il a été proposé que cette relaxation ralentie permettrait au muscle d'économiser de l'énergie lorsqu'il a été ardemment sollicité. En effet, le muscle n'aurait pas besoin de se contracter aussi fréquemment qu'avant la tâche fatigante, les potentiels d'actions arrivant des motoneurones étant plus espacés dans le temps ; c'est l'hypothèse de la sagesse musculaire (« muscle wisdom » ; Enoka et Stuart, 1992).

Durant un exercice réalisé à un niveau de force ou de puissance constant, une augmentation du niveau d'EMG témoigne d'une moindre efficacité du muscle pour produire une force/puissance. En effet, le recrutement de plus d'unités motrices ou/et l'augmentation de leur fréquence de décharge (les deux paramètres dont le signal EMG est le produit ; Farina et al., 2010) est nécessaire pour réaliser une performance donnée (Taylor et Gandevia, 2008). Enfin, une hausse de la fréquence médiane du signal EMG indiquerait le recrutement de plus d'unités motrices ayant un seuil de dépolarisation élevé (Linnamo et al., 2003).

II.3.3. Les mécanismes nerveux et leur évaluation

Du point de vue nerveux, la perte de force maximale volontaire isométrique peut être due à une baisse de la fréquence de décharge des unités motrices, voire à moins d'unités motrices recrutées pour une commande supra-spinale donnée (Enoka et Stuart, 1992). Ces altérations motoneuronales peuvent elles-mêmes résulter d'une augmentation de la décharge des afférences nociceptives III-IV, méchano- ou métabo-sensitives, vers les centres corticaux ou spinaux (Sidhu et al., 2018, 2017)²². Une moindre excitabilité motoneuronale peut aussi être due à une inhibition des afférences Ia (facilitatrices) au niveau présynaptique (Duchateau et Hainaut, 1993) ou à une altération des propriétés des motoneurones, incluant un seuil de dépolarisation plus élevé et/ou une période de post-hyperpolarisation prolongée (Vagg et al., 1998). Or,

²² Remarquons que la décharge des afférences musculaires III-IV est en partie déterminée par la concentration en métabolites (par ex. en ions hydrogène ou phosphate inorganique), et celle-ci dépend largement de l'intensité et de la durée des contractions musculaires. Ces dernières sont régies par la commande nerveuse, qui est parallèlement modulée par les afférences III-IV (Amann, 2011). Ces événements circulaires illustrent bien les interactions entre les altérations dites musculaires et nerveuses.

l'excitabilité intrinsèque des motoneurones serait principalement affectée par des phénomènes de neuromodulation (Taylor et al., 2016), c'est-à-dire par l'action de neuromédiateurs. L'effet de ces derniers dépend du site d'action (par ex. synapse cérébrale, motoneurone α) et du type de récepteurs activés (Heckman et Enoka, 2012). En outre, la décharge des cellules de Renshaw (inhibition récurrente) diminuait au cours d'une contraction isométrique des fléchisseurs plantaires de 10 min (Löscher et al., 1996), ce qui rend peu probable la participation de ces mécanismes inhibiteurs à la baisse de la fréquence de décharge des motoneurones à la suite d'un exercice fatigant (Gandevia, 2001). Quant aux afférences Ib, leur fréquence de décharge diminuait au cours d'une séance d'électrostimulation prolongée chez le chat, dont les propriétés des organes tendineux de Golgi seraient proches de celles de l'homme (Hutton et Nelson, 1986). Par conséquent, leur influence sur la fréquence de décharge des motoneurones est vraisemblablement limitée (Gandevia, 2001). Il est également possible que la commande envoyée au motoneurone soit diminuée (Höllge et al., 1997). Cela pourrait découler d'une baisse de l'excitabilité des réseaux corticaux commandant les muscles recrutés, causée par une chute de la facilitation intra-corticale et/ou une augmentation de l'inhibition intra-corticale (en lien avec les concentrations en GABA_A et GABA_B; Nitsche et al., 2012). Un accroissement des phénomènes inhibiteurs intra-corticaux par rapport aux phénomènes excitateurs, pourrait mener à l'émission moins fréquente de potentiels d'actions vers les motoneurones, ou au recrutement de moins de motoneurones (Gandevia, 2001). Le phénomène d'inhibition réciproque, par les muscles antagonistes (afférences de type I), serait stable au cours d'un exercice fatigant. C'est du moins ce que suggèrent les résultats de Aymard et al. (1996), qui n'ont pas montré de modulation du réflexe H conditionné par une stimulation du muscle antagoniste au cours d'un protocole fatigant de flexions isométriques du carpe. L'excitabilité de la voie réticulospinale, du fait de sa supposée contribution à la production de force volontaire (Glover et Baker, 2020 ; Škarabot et al., 2020) est également un possible médiateur d'une baisse de la force maximale volontaire. Cependant, il n'a à notre connaissance pas été démontré comme tel.

Durant une contraction maximale volontaire, la magnitude de l'insuffisance de la commande supra-spinal pour activer tous les motoneurones peut être inférée à partir de la force surimposée à la force maximale volontaire isométrique. Les principales techniques utilisées sont la stimulation électrique du nerf moteur (Strojnik et Komi, 1998) ou magnétique transcrânienne, focalisée au niveau du cortex moteur primaire controlatéral (Gandevia et al.,

1996). La force surimposée est normalisée à la force maximale évoquée au repos. De plus, une diminution du ratio entre l'intégrale (ou de la moyenne quadratique) du signal EMG et l'amplitude de M_{MAX} (niveau d'EMG/ M_{MAX}) suggère que moins d'unités motrices sont recrutées volontairement (Besomi et al., 2020). Suivant la même logique, afin d'évaluer l'effet de l'exercice sur les paramètres nerveux régissant la force explosive, la vitesse de montée en force maximale volontaire peut être comparée à celle évoquée par stimulation nerveuse (Maffiuletti et al., 2016). Ce faisant, il est possible de déterminer la contribution des mécanismes nerveux et musculaires dans les modifications observées.

Pour identifier les mécanismes qui sous-tendent le déficit d'activation maximale volontaire, les études utilisent en routine des méthodes non-invasives. Par exemple, bien que la fréquence de décharge des unités motrices s'évalue directement sur un nombre d'unités réduit, grâce à des électrodes-aiguilles (intramusculaires), elle peut désormais être déduite via l'EMG à haute-densité (Heckman et Enoka, 2012 ; Del Vecchio et al., 2020). L'excitabilité motoneuronale peut, elle, être évaluée en stimulant la voie pyramidale au niveau cervico-médullaire (Ugawa et al., 1991), ou thoracique pour les muscles du membre inférieur (Kennedy et al., 2016). La normalisation de la taille des MEP par celle des potentiels évoqués par stimulation au niveau cervico-médullaire constitue un indice de l'excitabilité supra-spinale (Gruber et al., 2009). Enfin, il existe plusieurs techniques permettant d'évaluer la réactivité de la voie réticulospinale (Tazoe et Perez, 2017), comme l'effet StartReact (Brown et al., 1991). Ce dernier correspond à la réduction du temps de réaction à un signal visuel lorsqu'un signal sonore surprenant (« startle ») est ajouté. Néanmoins, l'excitabilité de la voie réticulospinale n'a jamais été évaluée en lien avec un exercice fatigant. Quelle que soit la technique de stimulation utilisée, il est souhaitable de normaliser la taille des potentiels évoqués au niveau du muscle par la taille de ceux obtenus par stimulation du nerf moteur, afin de s'affranchir de l'influence d'un éventuel changement d'excitabilité du sarcolemme sur la réponse observée (Besomi et al., 2020).

L'intensité de la commande émise depuis le cortex moteur primaire vers la voie pyramidale dépend de l'équilibre entre l'ensemble des mécanismes excitateurs et inhibiteurs intra-corticaux (Gandevia, 2001). Il s'avère que l'influence des neurotransmetteurs inhibiteurs GABA, dont la méthode de mise en évidence la plus directe consiste en l'administration de produits pharmacologiques, peut aussi être déduite par stimulation magnétique transcrânienne

(McDonnell et al., 2006). La taille des MEP évoqués par stimulation magnétique transcrânienne, conditionnés par une première stimulation en-dessous du seuil moteur environ 3 ms plus tôt (Ortu et al., 2008), serait inversement proportionnelle à l'activité des réseaux GABAergiques A (Chen, 2004). Un délai plus important entre la stimulation conditionnante et celle conditionnée mettrait en lumière l'effet inhibiteur des réseaux GABAergiques B, alors qu'un délai intermédiaire induirait l'activation de réseaux facilitateurs (Valls-Solé et al., 1992). Il semble cependant que les autres techniques de stimulation sondant l'influence des GABA_B ne permettent pas d'exclure une contribution spinale à l'inhibition observée (McNeil et al., 2009). Néanmoins, il est globalement admis qu'au-delà d'environ 100 ms, la présence d'une période de silence suivant un MEP (figure 8) est principalement due à l'activité des réseaux GABAergiques B. En-deçà de cette durée, et surtout pour des intensités de contraction faibles, il est probable que l'inhibition soit en partie due à la décharge des afférences Ia et Ib, étant respectivement diminuée et accrue (Škarabot et al., 2019). Une approche pour déduire la présence de mécanismes spinaux contribuant à la période de silence consiste à comparer la période de silence suivant un MEP à celle suivant une onde M_{MAX} (Cox and Cafarelli, 1999). En effet, la première peut être causée par des phénomènes supra-spinaux et spinaux, alors que la seconde ne peut être due qu'à des processus spinaux.

L'effet d'une commande supra-spinale donnée dépend de la propension des motoneurones à décharger (c.-à-d. leur excitabilité). La neuromodulation – de l'excitabilité d'une synapse – s'étudie en administrant des substances augmentant la concentration extracellulaire en neuromédiateurs comme la sérotonine, la noradrénaline ou la dopamine (Taylor et al., 2016). Il n'existe cependant pas de corrélat facilement mesurable qui renseignerait sur l'influence de neuromédiateurs. Les afférences nerveuses jouent aussi un rôle important dans l'excitabilité motoneuronale. La décharge des afférences III-IV peut être déduite, avec prudence, par la présence de douleur (O'Connor and Cook, 1999). Une approche plus directe est l'injection de produits pharmacologiques comme le fentanyl, permettant de bloquer les afférences III-IV (Amann et al., 2020). En couplant ces blocages à des stimulations du cortex moteur ou/et de la voie pyramidale, il est possible de déduire leur rôle sur l'excitabilité spinale et supra-spinale (Sidhu et al., 2018). Il existe également des techniques permettant d'évaluer les boucles réflexes²³, comme la stimulation d'un nerf mixte à faible intensité, pour évoquer le réflexe H, ou à intensité maximale lors d'une contraction maximale (réflexe V) (McNeil et al., 2013). Il existe

²³ voir partie II.2.2., « Spécificités du contrôle nerveux des contractions excentriques »

aussi un ensemble de mesures sophistiquées, comme le conditionnement du réflexe H par la stimulation des muscles antagonistes et synergistes, servant à étudier les phénomènes d'inhibition présynaptique et de facilitation hétéronyme des afférences la (Grosprêtre, 2019 ; Souron et al., 2019). En ce qui concerne l'inhibition réciproque, elle peut être estimée via le niveau de co-activation des muscles antagonistes (Aagaard et al., 2000).

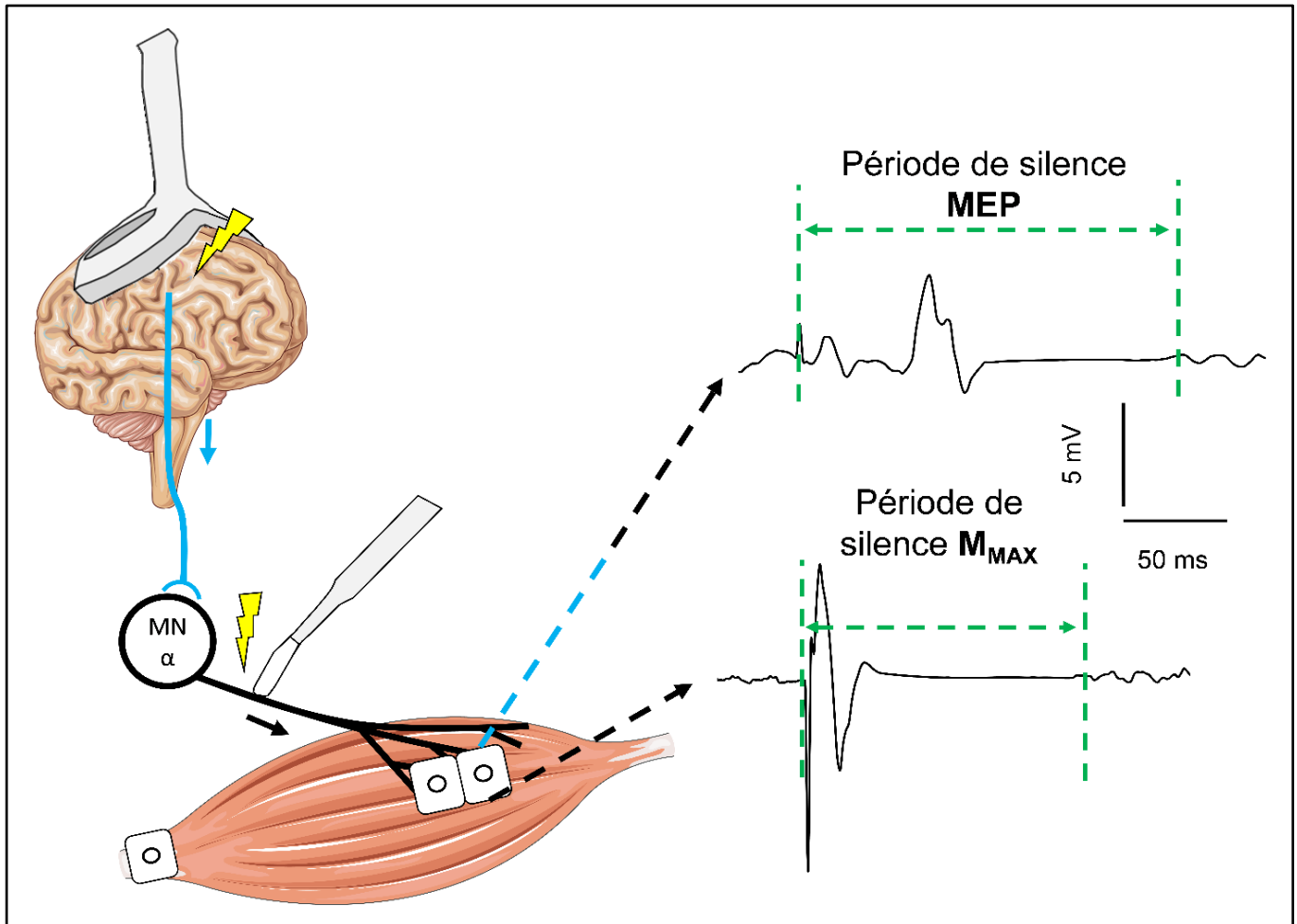


Figure 8 : Techniques des stimulations magnétique transcrânienne et électrique du nerf moteur

La flèche bleu et noire indique que la période réfractaire associée au potentiel évoqué moteur (MEP, par une stimulation magnétique transcrânienne) est due à des phénomènes agissant en amont et en aval des motoneurones. M_{MAX} : onde musculaire maximale, évoquée par stimulation électrique du nerf moteur (par ex. nerf fémoral), à l'aide d'une électrode ou d'un stylet. Les deux potentiels sont enregistrés au niveau du muscle (par ex. vastus lateralis) grâce à un montage d'électrodes bipolaire, durant une contraction. Le muscle et le cerveau ont été reproduit à partir du site internet <https://smart.servier.com>.

Parmi toutes les techniques expérimentales abordées dans cette partie, les travaux de cette thèse n'ont utilisé que la stimulation électrique maximale du nerf fémoral et la stimulation magnétique transcrânienne simple²⁴ (figure 8). La partie suivante développe le fait que la

²⁴ Voir partie IV.2.3., « Evaluation des mécanismes nerveux »

magnitude et l'étiologie de la perte de force maximale volontaire isométrique suivant un exercice dépendent de ses caractéristiques, notamment de son intensité et du fait qu'il soit mono-articulaire ou locomoteur.

II.3.4. Influence des caractéristiques d'exercice autres que le mode de contraction musculaire

Cette thèse s'est intéressée à des exercices mono-articulaires maximaux et sous-locomoteurs maximaux. Les différences entre l'impact de ces deux types d'exercice et l'effet de leurs caractéristiques (intensité, muscles impliqués, rythmicité) sont discutés ci-dessous. La liste n'est pas exhaustive.

L'intérêt principal d'évaluer la fatigabilité fonctionnelle par le biais d'une contraction maximale volontaire réside dans l'aisance d'interprétation des résultats : une diminution de la force reflète une diminution des capacités maximales du participant. Il en est de même pour une réponse électrophysiologique ou mécanique maximale évoquée par simulation. En revanche, lors d'une tâche sous-maximale le système neuromusculaire peut s'adapter et ainsi compenser des perturbations du fonctionnement d'un élément, afin de maintenir une performance sous-maximale donnée. Par exemple, des unités motrices non-fatiguées peuvent être substituées à celles rendues moins efficaces par des contractions répétées (Heckman et Enoka, 2012). Il est cependant possible d'étudier les altérations neuromusculaires durant un exercice sous-maximal non-épuisant, mais sans qu'elles puissent être interprétées au regard de la fatigabilité fonctionnelle.

Les exercices maximaux et sous-maximaux fatigants semblent induire des altérations nerveuses distinctes durant les exercices (Taylor et Gandevia, 2008). Par exemple, durant une flexion maximale isométrique prolongée du bras, l'excitabilité motoneuronale (l'amplitude de potentiels évoqués par stimulation au niveau cervico-médullaire) diminue (Butler et al., 2003) et l'excitabilité de l'ensemble de la voie corticospinale (c.-à-d. la taille des MEP) augmente (Taylor et al., 1996) ; au cours d'un exercice sous-maximal fatigant l'excitabilité motoneuronale et corticospinale diminuent toutes les deux (McNeil et al., 2011a). En d'autres termes, lors d'un exercice maximal isométrique, l'excitabilité supra-spinale serait accrue alors qu'elle serait stable

lors d'un exercice sous-maximal isométrique. La période de silence associée au MEP, quant à elle, semble augmenter au-delà de 100 ms à la fois pendant un exercice (flexions du bras) maximal (Taylor et al., 2000) et sous-maximal (Søgaard et al., 2006) fatigants, suggérant une inhibition corticospinale (possiblement via les GABA_B au niveau intra-cortical). Remarquons que lors d'un exercice sous-maximal fatigant à un niveau de force musculaire stable, la commande envoyée au muscle (c.-à-d. le niveau d'EMG) augmente généralement pour compenser la perte d'efficacité de celui-ci. Cette augmentation aurait pour effet d'accroître l'amplitude des potentiels évoqués par des stimulations magnétiques transcrâniennes sous-maximales (McNeil et al., 2011a – biceps brachii – ; Weavil et al., 2015 – rectus femoris et vastus medialis). Pour cette raison, Brownstein et al., (2020a) ont donné la consigne à leurs participants de réaliser un mouvement d'extension de la jambe de sorte à maintenir un niveau d'EMG constant durant 10 minutes, correspondant à 20% de la force maximale volontaire isométrique en l'absence de fatigue. Les auteurs ont confirmé l'allongement de la période de silence reporté lors d'exercices sans contrôle du niveau d'EMG – mais pas le changement de l'amplitude des MEP. De plus, immédiatement après un exercice conduit jusqu'à épuisement, les mécanismes liés à la baisse de la force maximale volontaire isométrique, qu'ils soient musculaires (baisse de la force maximale évoquée par stimulation du nerf moteur) ou nerveux (baisse du niveau d'activation volontaire maximal ou de l'activité EMG maximale) sont respectivement plus et moins importants lors d'un exercice maximal que sous-maximal (Søgaard et al., 2006 – fléchisseurs du coude).

Si l'intensité d'exercice (maximale ou sous-maximale) et le critère utilisé pour fixer cette intensité (niveau de force musculaire ou d'EMG) influencent les altérations nerveuses induites par un exercice fatigant, le groupe musculaire sollicité par l'exercice joue également un rôle. Dans une étude de Temesi et al. (2019), une contraction maximale volontaire isométrique de 2 min des fléchisseurs du coude induisait une baisse d'excitabilité spinale pour une excitabilité corticospinale stable, alors que le même exercice réalisé avec les muscles extenseurs du genou n'affectait pas l'excitabilité spinale et augmentait l'excitabilité corticospinale. On retrouve ce résultat en comparant les études de McNeil et al. (2011a) et de Finn et al. (2018) ayant testé l'excitabilité motoneuronale au cours d'un exercice sous-maximal isométrique de niveau d'EMG et durée similaires. Dans la première étude, l'excitabilité motoneuronale (évaluée pour le muscle biceps brachii) diminuait, tandis que dans la seconde (vastus medialis), elle restait stable. Une étude de Martin et al. (2006) suggère que ces divergences pourraient être liées à la fonction du

groupe musculaire actif – fléchisseurs vs extenseurs. Les auteurs ont reporté une perte d'excitabilité motoneuronale à la fin d'une extension mais pas d'une flexion maximale isométrique du bras. De plus, la masse musculaire active semble affecter les modifications de la fonction neuromusculaire. En effet, lors d'un exercice conduit jusqu'à épuisement, plus cette masse est importante, moins les mécanismes musculaires semblent être responsables de la perte de force maximale volontaire isométrique après l'exercice (Matkowski et al., 2011 ; Rossman et al., 2014 – actions d'extension isométrique de la jambe, unilatérales et bilatérales).

Comme évoqué dans la partie II.2.3.²⁵, l'importante masse musculaire sollicitée lors d'un exercice locomoteur n'est pas la seule chose qui le différencie d'un exercice mono-articulaire ; l'implication de générateurs centraux de rythme diminuerait l'importance de l'étage cortical dans la commande motrice (Forssberg et al., 1997). En outre, Sidhu et al. (2013) ont relevé des différences d'altérations neuromusculaires induites après des exercices mono-articulaires et locomoteurs fatigants. Par exemple, après des contractions des muscles extenseurs du genou sous-maximales, l'amplitude des MEP évoqués sur le rectus femoris et le vastus medialis restait stable malgré une durée de période de silence rallongée, pour un exercice isométrique et continu à un niveau d'EMG donné (Brownstein et al., 2020a) ou concentrique et intermittent à un niveau de moment musculaire fixe (Garnier et al. 2018). En revanche, après 45 min de course à pied/marche en montée, l'absence de changement de taille des MEP n'était pas accompagnée d'une période de silence de durée accrue (Garnier et al. 2019). Il faut souligner que la différence de durée des exercices mono-articulaires (10 min) et locomoteurs (45 min) comparés ici ne permet pas de conclure que les divergences de modifications de la fonction neuromusculaire observées sont dues à la modalité d'exercice.

Il apparaît que le domaine d'intensité d'un exercice locomoteur (sous-maximal) fatigant influence les modifications de la fonction neuromusculaire pendant et après celui-ci (Brownstein et al. 2020b). Poole et al. (2016) ont défini 3 domaines d'intensité d'exercice sous-maximaux en se basant sur le concept de puissance critique – asymptote de la puissance sur la relation entre la puissance développée par un athlète et sa durée maximale de maintien. L'intensité sévère se situe au-delà de la puissance critique mais peut être maintenue plusieurs minutes ; l'intensité

²⁵ « L'exercice mono-articulaire et locomoteur : deux modèles distincts »

élevée se trouve entre le seuil d'accumulation du lactate sanguin²⁶ et la puissance critique ; l'intensité modérée est en-deçà du seuil d'accumulation de lactates. Certains auteurs parlent d'un domaine d'intensité « extrême », qui ne laisse pas le temps à l'individu d'atteindre sa consommation d'oxygène maximale avant l'épuisement (Burnley et al., 2012). Nous ne discuterons que d'exercices réalisés à intensité maximale absolue ou à intensité sous-maximale (c.-à-d. sévère, élevée ou modérée). Il semble que plus l'intensité d'un exercice épuisant est importante (plus sa durée est faible), plus la force maximale évoquée par stimulation du nerf moteur diminue après l'exercice, et moins la baisse du niveau d'activation maximale volontaire est importante (Thomas et al., 2016 ; Brownstein et al. 2020b). Dans les travaux de Black et al. (2017), après un exercice épuisant à intensité sévère, le muscle était acidifié et comportait plus d'ions lactate et moins de phosphocréatine et de glycogène. Des auteurs ont même reporté une altération du couplage excitation-contraction dès le début d'un exercice à intensité sévère (Decorte et al., 2012), possiblement due à la concentration en métabolites (Allen et al., 2008). Lors d'exercices à intensité élevée ou modérée en revanche, il semble que les concentrations en métabolites atteignent rapidement des valeurs stables (Jones et al., 2008), mais que la baisse des stocks de glycogène musculaire et les concentrations en radicaux libres soient d'autant plus prononcées que l'exercice se prolonge (Poole et al., 2016). L'efficacité du couplage excitation-contraction était également perturbée après des exercices prolongés (Cheng et al., 2020), probablement en lien avec la déplétion des stocks de glycogène (Poole et al. 2016) qui entrave la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique (Gejl et al., 2020).

L'excitabilité corticospinale est proportionnelle à l'intensité d'exercice (c.-à-d. la quantité de commande descente – niveau d'EMG – Weavil et al., 2015). Certains auteurs ont proposé qu'au cours d'un exercice fatigant, l'augmentation de la commande descendante préserverait l'excitabilité corticospinale, via une plus grande excitabilité motoneuronale. Pour parvenir à cette hypothèse, Weavil et al. (2016) ont comparé les modulations de l'excitabilité corticospinale vers les muscles vastus lateralis et rectus femoris (figure 9), due à un même accroissement de la commande envoyée au muscle, à une puissance de pédalage stable lors d'un exercice réalisé à intensité sévère, ou en augmentant rapidement (< 1 min) la puissance de pédalage en l'absence de fatigue. La taille des MEP n'augmentait qu'en l'absence de fatigue, et ce via une plus grande excitabilité des motoneurons – évaluée par la réponse à une stimulation cervico-médullaire. Ils

²⁶ Inférieur à la puissance critique

ont montré qu'à la fin d'un exercice de pédalage épuisant à intensité sévère²⁷, le ratio entre l'excitabilité corticospinale et le niveau d'EMG au moment de la stimulation était diminué pour les muscles vastus lateralis et rectus femoris (Sidhu et al., 2017 ; Weavil et al., 2016). C'était également le cas à la fin de 30 min de pédalage non-épuisant à intensité élevée²⁸ (Sidhu et al., 2012a). Cependant, immédiatement après un exercice épuisant de 9 min²⁹, la même équipe (Sidhu et al., 2018) n'ont reporté aucune modification de la taille des MEP au niveau du muscle vastus lateralis, évaluée au même niveau d'EMG (correspondant à une intensité de 100 W en l'absence de fatigue). Le lien entre la quantité de commande descendante et l'excitabilité corticospinale en présence de fatigue reste donc incertain. D'autant plus qu'une multitude de mécanismes peut moduler l'excitabilité motoneuronale, à commencer par des phénomènes de neuromodulation (Heckman et Enoka, 2012). Toujours est-il qu'en combinant les résultats de Weavil et al. (2016) et Sidhu et al. (2012a), on note une influence de l'intensité d'exercice : dans la première étude, l'exercice réalisé à intensité sévère réduisait le ratio entre l'excitabilité motoneuronale et la quantité d'EMG, alors que dans la deuxième étude, l'exercice effectué à intensité modérée n'affectait pas ce ratio. De plus, immédiatement après exercice de pédalage épuisant à intensité sévère, l'inhibition intra-corticale liée aux GABA_A, mesurée à la surface du muscle vastus lateralis au repos, augmentait, alors qu'après un exercice à intensité modérée elle diminuait (O'Leary et al., 2016).

En plus de l'intensité d'exercice, de sa rythmicité (cyclique ou non – dont l'effet n'a pas été directement testé), de la masse musculaire impliquée, et de la fonction des muscles testés (fléchisseurs vs extenseurs), il reste au moins une caractéristique fondamentale à considérer dans le cadre de l'étude des altérations de la fonction musculaire induites par des exercices fatigants : le mode de contraction musculaire.

²⁷ 80% de la puissance maximale atteinte lors d'un test incrémental ; + 25 W/min

²⁸ 75% de la puissance maximale atteinte lors d'un test incrémental ; + 30 W/3 min

²⁹ 80% de la puissance maximale atteinte lors d'un test incrémental ; + 25 W/min

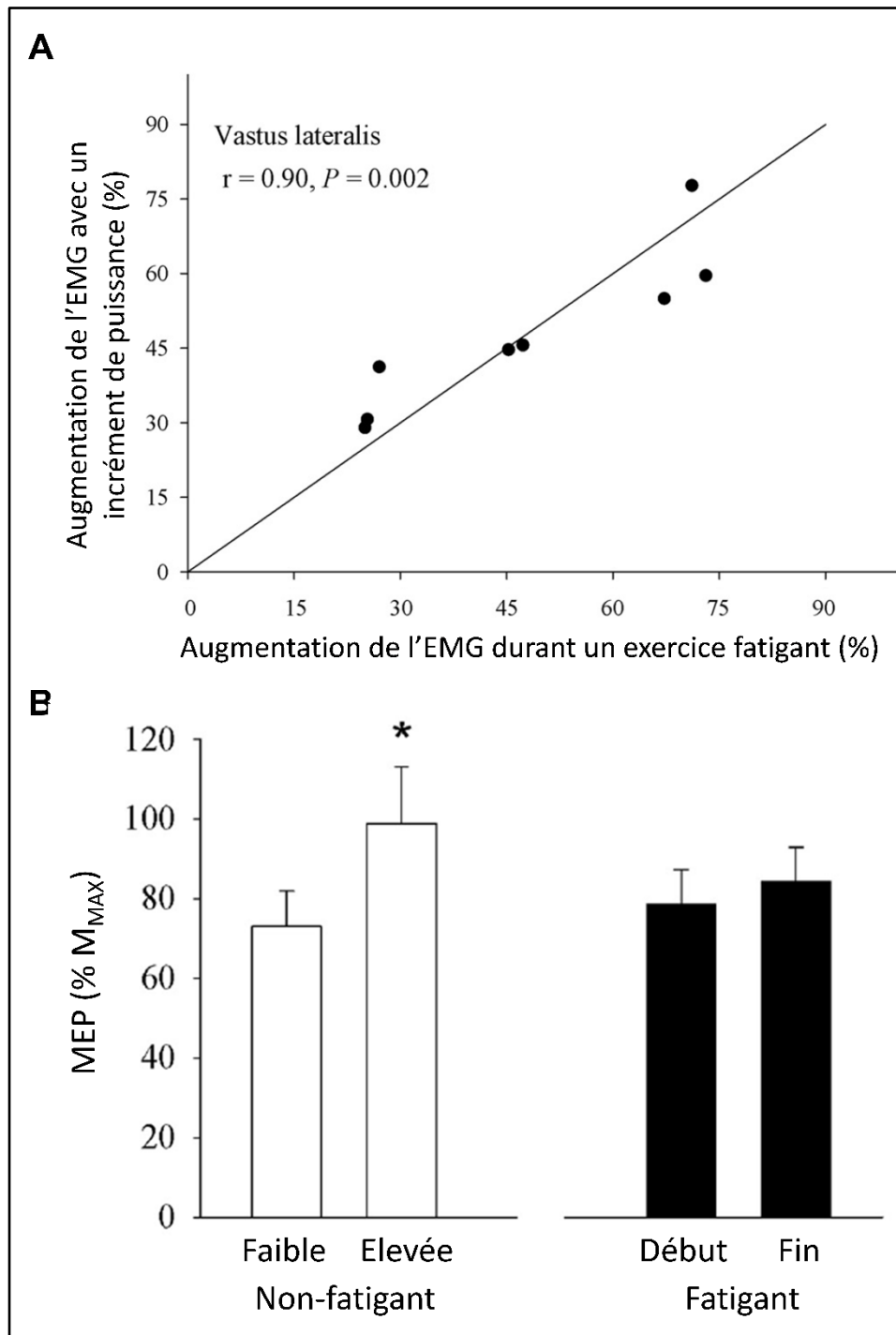


Figure 9 : Influence du niveau d'activité EMG sur l'excitabilité corticospinale durant un exercice de pédalage conventionnel

Les figures sont issues de Weavil et al. (2016). Le panneau A montre une forte corrélation entre l'augmentation du niveau d'EMG (% de l'EMG durant une contraction maximale volontaire) mesuré à la surface du muscle vastus lateralis, induite par une hausse de la puissance mécanique de pédalage durant 45 s, et par la réalisation d'un exercice épuisant d'environ 8 min. Il convient de noter que l'exercice épuisant a induit une baisse de la force maximale volontaire isométrique, de la secousse évoquée par stimulation percutanée du nerf fémoral, et une baisse du niveau d'activation maximale volontaire du muscle. L'augmentation de la puissance n'affectait la fonction neuromusculaire. Le panneau B montre l'aire des MEP, normalisée à l'aire de l'onde M_{MAX} , pour l'exercice à intensité faible puis élevée, et au début et à la fin de l'exercice non-fatigant. * : augmentation entre le début et la fin de l'exercice ($P < 0.05$).

Résumé de la partie II.3.4., « Influence des caractéristiques d'exercice autres que le mode de contraction musculaire »

Indépendamment du mode de contraction musculaire, plusieurs caractéristiques de l'exercice affectent la fonction neuromusculaire pendant et après l'exercice. C'est le cas de l'intensité avec, par exemple, au cours d'une action de flexion du bras isométrique prolongée, une augmentation ou une diminution de l'excitabilité supra-spinale, pour une intensité respectivement maximale ou sous-maximale (à un niveau de force donné). Le groupe musculaire sollicité exerce également une influence sur les altérations neuromusculaires : une contraction maximale volontaire isométrique prolongée des muscles extenseurs de genou augmenterait l'excitabilité corticospinale, alors que le même exercice réalisé avec les muscles fléchisseurs du coude n'aurait aucune influence. Par ailleurs, plus la masse musculaire mobilisée est importante, plus des facteurs nerveux seraient responsables de la perte de force maximale isométrique après l'exercice. Ainsi, les perturbations neuromusculaires induites par des exercices mono-articulaires sont susceptibles de différer de celles provoquées par des exercices locomoteurs – d'autant plus que le contrôle nerveux de ces derniers implique possiblement des générateurs centraux de rythme. Enfin, le domaine d'intensité sous-maximale lors d'un exercice locomoteur semble lui aussi impacter la fonction neuromusculaire. En effet, plus l'intensité d'un exercice de pédalage conduit jusqu'à épuisement est élevée, plus la perte de l'efficacité contractile après l'exercice (baisse de force évoquée par stimulation du nerf moteur) semble responsable de la perte de force maximale volontaire isométrique.

II.4. Influence du mode de contraction musculaire sur la fatigabilité et les altérations neuromusculaires

II.4.1. Les dommages musculaires

La répétition de contractions excentriques est depuis longtemps reconnue comme causant des dommages musculaires chez des individus non habitués à un tel exercice (Asmussen, 1956 ; Fridén et al., 1983). Le terme « dommage musculaire » réfère à la fois à un ensemble de symptômes (par ex. douleur musculaire accrue), de modifications des concentrations en facteurs circulants (par ex. la créatine kinase) et d'altérations histologiques (par ex. rupture des myofibrilles), tous observables les jours suivants l'exercice (Hyldahl et al., 2017).

S'il est vraisemblable que les symptômes des dommages musculaires soient causés par des changements histologiques et en facteurs circulants, l'ordre de ces événements n'est pas clair (Proske et Morgan, 2001) et on observe un décalage temporel entre l'occurrence des phénomènes histologiques et des symptômes (Hyldahl et al., 2017). Les modifications des concentrations en facteurs circulants sont principalement visibles au travers d'une augmentation des taux sanguins de myoglobine, créatine kinase, et troponine. Ces réponses seraient causées par – et participeraient à – une inflammation des tissus endommagés, et serviraient à sa réparation (Hody et al., 2019). La réponse inflammatoire infligerait un dommage secondaire dans le sens où elle poursuit la dégradation de certains tissus endommagés (McHugh, 2003). Le remplacement des protéines musculaires nécrosées est appelé « turn over » protéique et dure généralement moins d'une semaine (Hyldahl et al., 2017). Le remodelage de la matrice extracellulaire, quant à lui, pourrait en revanche durer plusieurs semaines (Mackey et al., 2011). Du point de vue histologique, on note une rupture des myofibrilles, de l'endomysium (ou matrice extracellulaire), du pérимыsium et de l'épимыsium (Hyldahl et al., 2017). Plus précisément, la rupture des myofibrilles comprend la détérioration des sarcomères au niveau de leur disque Z (extrémité) et leur allongement, à moitié ou entièrement – lorsqu'ils seraient prêts à rompre (Proske and Morgan, 2001). Elle comprend aussi des dégâts au niveau des réticulums sarcoplasmiques, des tubules transverses ou du sarcolemme (Fridén et al., 1981), altérant en retour le couplage excitation-contraction (Proske et Morgan, 2001).

Les principaux symptômes des dommages musculaires les jours suivants l'exercice incluent la diminution de la force maximale volontaire isométrique, causée par un appareil contractile endommagé – moins de ponts d'acto-myosine et une plus grande compliance des sarcomères et éléments en série (Allen, 2001). Cette baisse de force apparaît malgré une absence de changement de la force maximale évoquée par stimulation du nerf moteur ou d'altération nerveuse de 24 à 96 h après l'exercice (Souron et al., 2018). Une combinaison d'altérations nerveuses et musculaires mineures (statistiquement non-significatives) pourrait expliquer la baisse de performance observée. De plus, les exercices excentriques provoquent souvent des douleurs musculaires, due à la réponse inflammatoire et possiblement à une augmentation de la pression intra-musculaire (Howell et al., 1993). Ils induisent aussi une perturbation de la proprioception, évaluée par le sens de la tension développée (Weerakkody et al., 2003) ou de la position d'un membre (Da Silva et al., 2020), à travers des mécanismes neuromusculaires encore incertains (Allen et al., 2010). En outre, des contractions excentriques répétées provoquent un gonflement du muscle résultant d'un œdème et de l'augmentation du flux sanguin, servant au « turn-over protéique » (Proske et Morgan, 2001). De plus, une diminution de l'amplitude articulaire volontaire est fréquemment reportée. Elle serait causée par la douleur des étirements et une raideur musculaire passive accrue. Cette dernière est probablement due à des changements de propriétés des enveloppes musculaires, des tendons, des protéines structurelles du muscle (par ex. la titine) ou au gonflement du muscle (Howell et al., 1993 ; Douglas et al., 2017b). Immédiatement après l'exercice, la raideur musculaire (Cè et al., 2019) et la tension passive (Douglas et al., 2017b) augmentent également pour des contractions concentriques – mais retrouvent leur niveau initial durant les minutes après l'exercice – à cause de facteurs métaboliques qui ne sont pas spécifiques à un mode de contraction musculaire (Allen, 2001). Après un exercice excentrique, l'augmentation de la tension passive est possiblement médiée par un étirement des sarcomères induisant une libération accrue de calcium et donc plus de ponts d'acto-myosine au repos (Howell et al., 1993). La tension active, quant à elle, semble chuter après tout exercice dynamique fatigant, mais la longueur musculo-tendineuse optimale associée est augmentée après un exercice excentrique seulement (Proske et Morgan, 2001). En cause, un étirement probable des sarcomères (Morgan, 1990 ; Whitehead et al., 2001) et notamment de ses composant passifs tels que la desmine ou la titine (Allen, 2001). La longueur musculaire

optimale de production de force volontaire se trouve également décalée après des contractions excentriques, mais cet effet est minime pour les muscles extenseurs du genou (Chen et al., 2011).

La magnitude des dommages musculaires les jours suivants l'exercice varierait selon le muscle concerné. Par exemple, les fibres des unités motrices ayant un seuil de dépolarisation plus élevé seraient plus susceptibles d'être endommagées (Fitts, 1994). Chen et al. (2011) ont montré que les muscles du membre supérieur (fléchisseurs et extenseurs du bras) sont également plus enclins aux dommages musculaires que ceux du membre inférieur (fléchisseurs et extenseurs du genou). Dans cette étude, les muscles extenseurs du genou affichaient la récupération de la force maximale volontaire isométrique la plus rapide et l'augmentation des facteurs inflammatoires et de la douleur les moindres. Cela dit, il est possible que des indicateurs plus sensibles aux dommages musculaires, comme la vitesse de montée en force entre 100 et 200 ms durant une contraction maximale volontaire isométrique (Peñailillo et al., 2015a), ne récupèrent pas différemment entre les groupes musculaires. La magnitude des dommages dépend aussi des caractéristiques de l'exercice réalisé ; elle serait favorisée par une intensité d'exercice élevée et des longueurs musculaires importantes (Lieber et Friden, 1993). Des exercices concentriques peuvent induire des dommages musculaires, mais dans des proportions minimales comparés à des exercices excentriques au même niveau de force (Whitehead et al., 1998). Enfin, le niveau d'habituation des individus est un autre déterminant primordial de l'ampleur des dommages musculaires.

Lorsqu'un individu réalise un premier exercice excentrique, il est moins sujet aux dommages musculaires la fois suivante ; on parle de « repeated-bout effect » ou effet protecteur (Nosaka et Clarkson, 1995). Ce phénomène a lieu même si les dommages de la première session ne sont pas détectables par une baisse de la force maximale volontaire isométrique, une augmentation du taux de créatine kinase sanguine ou de la douleur (Brown et al., 1997). La magnitude de l'effet protecteur semble cependant être proportionnelle au niveau des dommages musculaires résultants de la première session. Il est ainsi supérieur pour les contractions à haute intensité, surtout si la deuxième session comprend de telles contractions (McHugh, 2003), et à des longueurs musculaires importantes, d'autant plus si la deuxième session est effectuée à des longueurs musculaires semblables (Nosaka et al., 2005). En somme, il semblerait que l'adaptation désignée par l'effet protecteur soit sujette au principe de spécificité

comme la réponse à tout stress physiologique (Selye, 1951). De manière générale, la protection conférée ne serait effective qu'à partir de 2 semaines après un exercice ayant causé des dommages importants, et durerait jusqu'à 6 mois (Hyldahl et al., 2017). L'existence d'un effet protecteur pour un muscle homologue au muscle ayant effectué un exercice excentrique (ou effet protecteur controlatéral ; Hortobágyi et al., 1997) montre que le phénomène d'effet protecteur est sujet à des modifications systémiques (c.-à-d. nerveuses et/ou circulatoires, au-delà du seul muscle contracté). L'effet protecteur serait induit par des mécanismes de quatre natures principales (Hyldahl et al., 2017) : des adaptations nerveuses, comme le recrutement hypothétique d'unités motrices ayant un seuil de dépolarisation plus faible (plus robustes), lors d'un exercice sous-maximal à une intensité donnée (McHugh, 2003) ; des changements structurels tels qu'un remodelage de la matrice extra-cellulaire et un ajout de sarcomères en série ; une moindre élongation du muscle grâce à une compliance tendineuse accrue ; une réponse inflammatoire (visible à travers l'augmentation du taux sanguin de certaines cytokines) plus importante (Deyhle et al., 2015). Ce dernier point est surprenant étant donnée la baisse de douleur musculaire au fur et à mesure de la répétition de séances excentriques (LaStayo et al., 2000). Une réponse inflammatoire plus prononcée, 48 h après une deuxième séance excentrique, suggère que celle-ci contribuerait plus à la diminution rapide des symptômes associés aux dommages musculaires qu'à un dommage secondaire. Deyhle et al. spéculent que l'inflammation durerait moins longtemps et serait plus localisée après un deuxième exercice excentrique, mais cela n'a, à notre connaissance, pas été vérifié. De façon également surprenante, des individus entraînés en concentrique sont plus sujets à des dommages musculaires à la suite d'un exercice excentrique donné que des individus non-entraînés (Whitehead et al., 1998). Les auteurs ont proposé que, tel que démontré chez le rat (Lynn et Morgan, 1994), l'entraînement concentrique réduirait le nombre de sarcomères en série, permettant de développer plus de force à des longueurs musculaires faibles en concentrique, mais rendant les sarcomères plus susceptibles de rompre à des longueurs importantes.

Des dommages musculaires importants et la présence d'un effet protecteur sont spécifiques aux contractions excentriques, mais observables lors de contractions isométriques à longueur musculaire importante (Chen et al., 2013). Par conséquent, il est essentiel de comparer l'impact des exercices excentriques à celui d'exercices dont le mode de contraction musculaire diffère, car certaines conséquences de l'exercice seront communes aux deux modes (Allen,

2001). Par exemple, une baisse du moment maximal volontaire par stimulation du nerf moteur après un exercice excentrique donné est-elle propre aux contractions excentriques, ou inhérente à tout exercice suffisamment long et/ou intense (Margaritelis et al., 2020) ? La comparaison des altérations neuromusculaires induites par les deux modes de contraction dynamique est l'objet de la partie suivante.

Résumé de la partie II.4.1., « Les dommages musculaires »

La répétition de contractions excentriques cause des dommages musculaires, c'est-à-dire des lésions histologiques (sarcomères, enveloppes musculaires), des symptômes (perte de force maximale volontaire, douleur) et des modifications des concentrations en facteurs circulants (créatine kinase). L'ordre de ces événements n'est pas clair. Les dommages induits par l'exercice sont d'autant plus importants que le muscle est étiré et l'intensité de la contraction est élevée. Il semble aussi que certains groupes musculaires soient moins sujets aux dommages que d'autres ; c'est notamment le cas du quadriceps. En outre, la répétition d'exercices excentriques limite l'occurrence de dommages musculaire lors d'exercices ultérieurs, et ce pendant plusieurs semaines. Cet effet protecteur serait médié par des changements structurels (ajout de sarcomères en série), nerveux (recrutement de plus d'unités motrices ayant un seuil faible lors de contractions sous-maximales), une moindre élongation du muscle mais une plus grande compliance du tendon, et une réponse inflammatoire plus prononcée (du moins 2 jours après l'exercice).

II.4.2. Comparaison des exercices mono-articulaires concentriques et excentriques

Comme développé dans la partie II.3.4.³⁰, l'intensité d'exercice (maximale vs sous-maximale) affecte les altérations neuromusculaires résultantes (Taylor et Gandevia, 2008). Il en est de même pour le volume d'exercice (par ex. travail mécanique ; Marshall et al., 2021). Les critères choisis pour comparer l'impact de contractions concentriques et excentriques (par ex. même moment musculaire absolu ou relatif au mode de contraction musculaire, même nombre

³⁰ « Influence des caractéristiques d'exercice autres que le mode de contraction musculaire »

de répétitions ou même travail³¹) influencent donc largement le résultat de la comparaison. Dans cette partie nous évoquerons donc d'abord les travaux ayant comparé des exercices mono-articulaires concentriques et excentriques à intensité maximale, puis à intensité sous-maximale.

Après 143 flexions de bras excentriques ou concentriques à intensité maximale, Löscher et Nordlund (2002) ont reporté une même chute du moment maximal volontaire dynamique, associée à un déficit d'activation maximale volontaire (évalué par stimulation magnétique transcrânienne) supérieur en excentrique. Les auteurs ont noté une même augmentation de la taille des MEP (biceps brachii et brachioradialis) au fil de l'exercice dans les deux modes de contractions dynamiques, sans modification de la durée de la période de silence – ce qui suppose une moindre efficacité du muscle mais pas de la voie corticospinale. Souron et al. (2018) ont confirmé la baisse d'activation maximale volontaire (mesurée par stimulation du nerf moteur) induite par des contractions excentriques pour les muscles extenseurs du genou. Dans cette étude, des contractions concentriques conduisant à une même perte de moment maximal volontaire isométrique (40%) ne causaient pas d'altération nerveuse notable, mais une baisse plus importante du moment maximal évoqué par double stimulation électrique du nerf moteur. De façon surprenante, la baisse de force évoquée se manifestait seulement 1 h après les contractions excentriques, montrant une cinétique de récupération différente entre les deux exercices. Les deux modes de contraction musculaire provoquaient une même baisse du ratio entre les réponses à des doubles stimulations du nerf moteur à 10 Hz et 100 Hz, indiquant une perturbation du couplage excitation-contraction similaire (Millet et al., 2012). Malgré l'effet protecteur bien connu d'un premier exercice excentrique (Hyldhal et al., 2017), les altérations neuromusculaires rapportées jusqu'à 2 jours après l'exercice dans l'étude de Souron et al. (2018) étaient similaires entre une première et une deuxième session – pour une même perte de moment maximal volontaire isométrique et un travail mécanique total statistiquement non-différent³². Néanmoins, les participants retrouvaient leur niveau initial de moment maximal volontaire plus tôt (2 jours) après la deuxième session. Latella et al. (2018), quant à eux, ont particulièrement investigué l'effet du mode de contraction musculaire sur les modulations de l'excitabilité de réseaux intra-corticaux – évaluée au repos pour le muscle biceps brachii par

³¹ A noter que le terme "travail" réfère dans tout le document à la notion de travail mécanique (J), c'est-à-dire au produit de la force et de la distance, ou de la puissance et de la durée.

³² Ce qui n'est pas synonyme d'identique (Lakens et al., 2018).

double stimulation magnétique transcrânienne. Après 3 séries de 10 flexions maximales volontaires excentriques du bras, ils ont relevé une augmentation de la facilitation intra-corticale, et des baisses des inhibitions intra-corticales liées aux GABA_A et GABA_B supérieures à celles induites par des contractions concentriques. Notons que les deux conditions n'ont pas mené à une différence de baisse de moment maximal volontaire isométrique, mais que l'amplitude de M_{MAX} diminuait après les contractions excentriques seulement – altération non-reportée par Löscher et Nordlund (2002) pour le même muscle, ni par Souron et al. (2018) pour les muscles vastus lateralis et rectus femoris. Da Silva et al. (2020) ont aussi reporté une baisse du niveau d'activation maximale volontaire après des répétitions de contractions excentriques à 70% du moment maximal volontaire excentrique, réalisées jusqu'à ce que les participants perdent 20% de leur moment maximal volontaire isométrique. Cette altération nerveuse était accompagnée d'une perturbation de la perception de l'amplitude de flexion de la jambe les yeux bandés. Cependant, aucun exercice concentrique n'a été implémenté en guise de comparaison.

Garnier et al. (2018) sont les seuls à avoir comparé les deux modes de contraction dynamiques pour des exercices sous-maximaux – même moment absolu (80% du moment maximal isométrique). Après 10 séries de 10 mouvements d'extension de la jambe droite, ils n'ont pas trouvé de différence entre les deux conditions en termes de baisse de moment maximal volontaire isométrique, ni d'activation maximale volontaire. Ils ont également relevé des chutes similaires de l'amplitude du moment évoqué par double stimulation du nerf fémoral et du ratio entre le moment évoqué par des stimulations à basse (10 Hz) et haute (100 Hz) fréquences. L'ensemble des résultats de Garnier et al. (2018) suggèrent des modifications de la fonction neuromusculaire semblables après des mouvements d'extension de la jambe concentriques et excentriques au même de niveau de force absolue. De plus, les auteurs ont utilisé la stimulation magnétique transcrânienne pendant l'exercice afin de sonder d'éventuelles modulations de l'excitabilité de la voie corticospinale, spécifiques aux exercices dynamiques étudiés (Cheng et Rice, 2005 ; Place et Millet, 2019). La taille des MEP et la durée de la période de silence, mesurées à la surface du muscle vastus medialis, étaient similaires pour les deux modes de contraction. Les MEP évoqués à la surface du muscle rectus femoris étaient plus grands en concentrique qu'en excentrique en début d'exercice, avant que cette différence ne disparaisse en fin d'exercice. Comme évoqué par les auteurs, il est probable que l'angle articulaire auquel les stimulations furent délivrées ait masqué l'influence du mode de contraction musculaire sur les résultats

(Doguet et al., 2017). Néanmoins, lorsque qu'elle était normalisée à la taille des MEP correspondants, la durée de la période de silence, mesurée après l'exercice au niveau du muscle vastus medialis pendant un contraction isométrique faible, diminuait (mais pas concentrique), indiquant une baisse d'inhibition corticospinale relative (à la taille des MEP).

Comme discuté dans les parties II.2.3.³³ et II.3.4.³⁴, il est impossible de transférer aux exercices locomoteur les conclusions tirées de l'étude d'exercices mono-articulaires. La partie suivante traite donc de l'effet du mode de contraction musculaire dynamique sur les altérations neuromusculaires pour des exercices locomoteurs.

Résumé de la partie II.4.2., « Comparaison des exercices mono-articulaires concentriques et excentriques »

Plusieurs études se sont intéressées aux effets du mode de contraction musculaire dynamique lors d'un exercice mono-articulaire, sur les altérations de la fonction neuromusculaire subséquentes. Cependant, l'hétérogénéité des protocoles, notamment le nombre de contractions réalisées, rend difficile la comparaison des résultats. Il ressort tout de même que le mode de contraction musculaire dynamique n'influencerait pas la perte de force maximale volontaire isométrique, que les exercices comprennent un même nombre de répétitions ou une même quantité de travail. En ce qui concerne les perturbations neuromusculaires, il semble que, réalisées à intensité maximale, des contractions excentriques fatigantes affectent plus la commande nerveuse (c.-à-d. le déficit d'activation maximale volontaire) que des contractions concentriques. La diminution de l'activation maximale volontaire ne différerait pas après des contractions concentriques et excentriques réalisées au même niveau de moment musculaire absolu, malgré une levée d'inhibition corticospinale relative (durée de la période de silence rapportée à la taille des MEP) en excentrique. De plus, dans le cadre d'exercices mono-articulaires, le mode de contraction musculaire dynamique n'a généralement pas d'influence sur la baisse de force évoquée par stimulation du nerf moteur immédiatement après l'exercice, ni sur la perturbation du couplage excitation-contraction ou l'excitabilité sarcolemmale.

³³ « L'exercice mono-articulaire et locomoteur : deux modèles distincts »

³⁴ « Influence des caractéristiques d'exercice autres que le mode de contraction musculaire »

II.4.3. Comparaison des exercices locomoteurs concentriques et excentriques

Les exercices locomoteurs dont nous allons discuter 1) mobilisent premièrement les membres inférieurs 2) sur des durées correspondant à celles recommandées par les agences de santé (Garber et al., 2011). Ainsi, nous ne traiterons pas d'aviron (Weavil et Aman, 2018), de pédalage des membres supérieures (Lockyer et al., 2021), ni d'exercices d'ultra-endurance (Temesi et al., 2014). Nous comparerons les altérations neuromusculaires pendant et après des exercices locomoteurs sous-maximaux à dominante concentrique et excentrique, en s'appuyant sur les modèles de la course à pied puis du cyclisme. Les exercices concentriques en question étaient systématiquement réalisés à intensité modérée ou élevée (Poole et al., 2016). Il est cependant difficile de qualifier l'intensité des exercices excentriques selon ces catégories basées sur des indices cardiorespiratoires et métaboliques (Barreto et al., 2020) pour au moins deux raisons : un exercice de pédalage excentrique est perçu plus difficile à une intensité métabolique donnée (Perrey et al., 2001) et entraîne une même chute de la force maximale volontaire à une intensité métabolique moindre (Peñailillo et al., 2013). Ainsi, nous évoquerons les critères de comparaison des deux modalités d'exercices, sans toutefois qualifier communément l'intensité de ceux-ci.

Seulement deux études ont comparé les effets d'une séance de course à pied en montée (concentrique) à ceux d'une séance en descente (excentrique) sur la fonction neuromusculaire. La séance de course à pied/ marche en montée était effectuée à 75% de la fréquence cardiaque de réserve (intensité élevée), et celle en descente était réalisée à la même fréquence cardiaque de réserve (Garnier et al., 2018a) ou vitesse de course (Garnier et al., 2019). Les exercices duraient 45 min et la pente du tapis était fixée à +15 ou -15%. Les deux études ont rapporté une même perte de moment maximal volontaire isométrique après les exercices, qu'ils soient réalisés à la même vitesse (Garnier et al., 2019) ou à un même pourcentage de fréquence cardiaque réserve (Garnier et al., 2018a ; figure 10). Cependant, à une fréquence cardiaque donnée, seule la course en descente affectait le moment maximal volontaire dynamique (concentrique et excentrique). Courir en montée (4,3 km/h) ou en descente (10,4 km/h) provoquait une même diminution du moment évoqué par stimulation du nerf moteur lorsque les deux exercices étaient réalisés à la même fréquence cardiaque (Garnier et al., 2018a). Le moment évoqué par

stimulation du nerf moteur chutait également un exercice de course en descente réalisée à une vitesse (4,3 km/h) plus lente que dans l'étude précédemment citée, mais contrairement à l'étude précédente, pas après la course en montée réalisée à la même vitesse (Garnier et al., 2019). De plus, à une fréquence cardiaque donnée, seule la course à pied en descente affectait le ratio entre la force évoquée à basse et haute fréquence (figure 10), reflétant une perturbation du couplage excitation-contraction (Millet et al., 2012). Pour une fréquence cardiaque donnée, la course à pied en descente causait également une plus grande diminution de la vitesse maximale de montée en force lors d'une stimulation du nerf moteur (Garnier et al., 2018a). La baisse concomitante de la durée de demi-relaxation après la stimulation, reflétant une efficacité accrue du muscle pour se relâcher et étant indépendante du couplage excitation-contraction, pourrait indiquer une préservation des protéines contractiles. Cette conjecture va dans le sens d'une altération du couplage excitation-contraction (Enoka et Stuart, 1992) après la course à pied en descente. Une diminution de la taille de M_{MAX} au niveau des muscles vastus lateralis (Garnier et al., 2019) et vastus medialis (Garnier et al., 2018a) suggère une altération de l'excitabilité sarcolemmale de ceux-ci – mais pas du muscle rectus femoris – similaire quelle que soit la modalité de comparaison entre la course à pied en montée et en descente (même vitesse ou fréquence cardiaque).

Concernant les altérations nerveuses, aucun effet de la modalité d'exercice n'a été montré, avec une même baisse du niveau d'activation maximale volontaire des muscles extenseurs du genou (Garnier et al., 2019, 2018a), et une même diminution de la commande envoyée au muscle vastus medialis (normalisée à l'amplitude de M_{MAX} ; Garnier et al., 2018a). Comparée à une séance de course à pied à plat en revanche, une séance en descente au même pourcentage de consommation d'oxygène maximale (50% pendant 20 min; intensité concentrique modérée) causait une baisse plus importante de l'amplitude du réflexe H (normalisée à l'amplitude de M_{MAX}), mesurée au niveau du muscle soleus (Bulbulian et Bowles, 1992). Ce résultat pourrait s'expliquer par les étirements répétés induits par la course en descente, diminuant la sensibilité des afférences Ia et ainsi l'amplitude du réflexe H (Romanò et Schieppati, 1987). Une telle baisse de facilitation de l'excitabilité motoneuronale par les afférences Ia pourrait indirectement contribuer à la chute de la force maximale volontaire après un exercice de course à pied en descente (Taylor et al., 2016). Cependant, dans l'étude de Garnier et al. (2019), l'excitabilité de la voie corticospinale – reflétée par la taille des MEP au niveau du

muscle vastus lateralis durant une contraction isométrique à 20% du moment maximal volontaire – augmentait après la course à pied en descente seulement, et la période de silence raccourcissait pour le muscle rectus femoris après cette même condition. L'activité des réseaux inhibiteurs intra-corticaux liée aux GABA_A, mesurée au repos, n'était a priori affectée par aucun des exercices (Garnier et al., 2019).

Les travaux sur le cyclisme ont montré que des exercices de 30 min de pédalage, concentrique ou excentrique à une puissance donnée, affectaient la force maximale volontaire similairement, mais seulement lorsque les participants avaient déjà réalisé une première session en excentrique et ce faisant, déclenché un effet protecteur (Peñailillo et al., 2015b, 2013). Pour la réalisation d'une même quantité de travail, il semble que la chute du moment maximal volontaire (Mavropalias et al., 2020) et du niveau d'activation maximale volontaire (Green et al., 2020) immédiatement après une séance de pédalage excentrique, soit indépendante de l'intensité d'exercice. En revanche, une haute intensité d'exercice (120% de la puissance maximale³⁵) causait une diminution plus prononcée de la force maximale évoquée par stimulation simple du nerf moteur (Green et al., 2020).

Peu d'informations sont disponibles quant à la présence d'altérations nerveuses et musculaires pendant un exercice locomoteur. Pour cause, l'instabilité du corps et de la tête lors de ces exercices rend l'utilisation de techniques comme la stimulation magnétique transcrânienne très difficile, d'autant plus pendant un exercice de course à pied. L'équipe de Carroll, puis d'Amann, ont utilisé des techniques innovantes (par ex. MEP évoqués dans la période de silence induite par une première stimulation magnétique transcrânienne) pour évaluer l'évolution de l'excitabilité motoneuronale et supra-spinale (Sidhu et al., 2017, 2012a ; Weavil et al., 2016, 2015) au cours d'exercices de pédalage concentrique fatigants. Ces techniques permettent aussi de déduire l'activité des réseaux intra-corticaux médiée par les GABA_B (Sidhu et al., 2018) – par exemple, s'il s'avère que les MEP conditionnés sont supprimés mais pas les potentiels évoqués par stimulation cervico-médullaire. Néanmoins, ces expérimentations n'ont pas investigué les altérations nerveuses lors d'exercices excentriques locomoteurs, lors desquels seule l'activité EMG a été étudiée.

³⁵ Atteinte lors d'un test incrémental concentrique ; +5 W/10 s

Au cours d'un exercice de course à pied à plat de 40 min à une intensité élevée³⁶, Dick et Cavanagh (1987) n'ont rapporté aucun changement du niveau d'EMG des muscles vastus lateralis et vastus medialis, alors que ce paramètre augmentait lors d'un exercice de course en descente à la même vitesse. Ce résultat suggère le recrutement d'un nombre accru d'unités motrices ou/et l'augmentation de la fréquence de décharge de celles déjà recrutées. Ces mécanismes serviraient à compenser la perte d'efficacité musculaire lorsque l'exercice comprend une phase excentrique plus prononcée. Comme développé précédemment, chaque modalité d'exercice comporte ses spécificités, influençant la fatigabilité des sujets et les altérations neuromusculaires résultantes (Enoka et Stuart, 1992). Par exemple, la course à pied comporte des contractions pliométriques (enchaînement bref d'une phase d'allongement puis de raccourcissement du muscle ; Dewolf et al., 2016³⁷) alors que le pédalage concentrique (Ericson et al., 1986) ou excentrique (Peñailillo et al., 2017) n'en comporterait pas. Il est également vraisemblable que les possibilités d'adaptation du pattern moteur en réponse à la fatigue soient plus vastes en course à pied (Vernillo et al., 2017) qu'en cyclisme. Or, les changements du niveau d'EMG durant un exercice de pédalage excentrique fatigant de 30 min ne confirment pas ceux relevés en course à pied en descente (Dick et Cavanagh, 1987). Comparant un exercice de pédalage concentrique de 30 min à une intensité modérée³⁸ à un exercice de pédalage excentrique à la même puissance, Peñailillo et al. (2013) n'ont pas trouvé d'augmentation du niveau d'EMG (non normalisé) du muscle vastus lateralis. En revanche, les auteurs ont noté une augmentation de la fréquence médiane du signal EMG en pédalage concentrique mais pas en excentrique. Cela pourrait refléter une augmentation du recrutement des unités motrices ayant un seuil de dépolarisation élevé en pédalage excentrique seulement (Linnamo et al. 2003). Malgré le résultat de Peñailillo et al. (2013), une augmentation du niveau d'EMG est fréquemment reporté au cours d'un exercice de pédalage excentrique fatigant (Mater et al., 2021).

Notons enfin que la lactatémie est moindre en pédalage concentrique qu'en pédalage excentrique à une puissance identique, et similaire pour une même consommation d'oxygène (Rakobowchuk et al., 2018). Cette information laisse supposer une relation entre la consommation d'oxygène et l'acidose musculaire (la concentration en ions lactate étant proportionnelle à celle en ions hydrogène ; Bangsbo et al., 1993) semblable dans les deux types

³⁶ 66% de la consommation d'oxygène maximale atteinte lors d'un test incrémental à plat

³⁷ du moins pour une pente inférieure à 15%

³⁸ Atteinte durant un test incrémental concentrique ; + 25 W/min

d'exercices. L'importance de cette information réside dans le fait que l'acidose musculaire peut affecter le couplage excitation-contraction (Pedersen et al., 2004 ; Allen, 2008), mais aussi accentuer la décharge des afférences métabo-sensitives III-IV et ainsi inhiber la commande musculaire (Amman, 2011 ; Amann et al., 2020).

Face au peu de données concernant les altérations neuromusculaires pendant des exercices excentriques locomoteurs, le pédalage excentrique apparaît comme une opportunité puisqu'il permet l'application de techniques de stimulation de la voie corticospinale pendant l'exercice (Clos et al., 2021). De plus, les altérations neuromusculaires après un exercice de pédalage excentrique fatigant restent relativement méconnues (Clos et al., 2019).

Résumé de la partie II.4.3., « Comparaison des exercices locomoteurs concentriques et excentriques »

Les exercices locomoteurs (intensité modérée ou élevée) pour lesquels l'effet du mode de contraction musculaire a été évalué sont la course à pied et le pédalage sur ergocycle. Les deux modalités d'exercice diffèrent notamment par le fait que la course à pied en descente comprend des contractions pliométriques, alors que le pédalage excentrique n'en comprend pas. Les études rapportent une même baisse de la force maximale volontaire isométrique après une séance de course en montée ou en descente, effectuées à la même vitesse ou fréquence cardiaque. Le niveau d'activation maximale volontaire et la force évoquée par stimulation du nerf moteur diminueraient indépendamment de la condition expérimentale. Néanmoins, la course en descente affecterait le couplage excitation-contraction mais pas la course en montée effectuée à la même fréquence cardiaque. Par ailleurs, seule la course en descente, réalisée à une vitesse donnée, entraînerait une augmentation de l'excitabilité corticospinale après l'exercice. Lors d'un exercice de pédalage, le mode de contraction musculaire n'influencerait pas non plus la perte de force maximale isométrique – dans la mesure où les participants sont familiers avec le pédalage excentrique. Enfin, une augmentation du niveau d'EMG du muscle vastus lateralis a été rapportée durant un exercice de course à pied en descente fatigant, mais pas en montée à la même vitesse. En revanche, dans la seule étude ayant comparé le pédalage concentrique et excentrique, à la même puissance, le niveau d'EMG du muscle vastus lateralis n'était pas modulé.

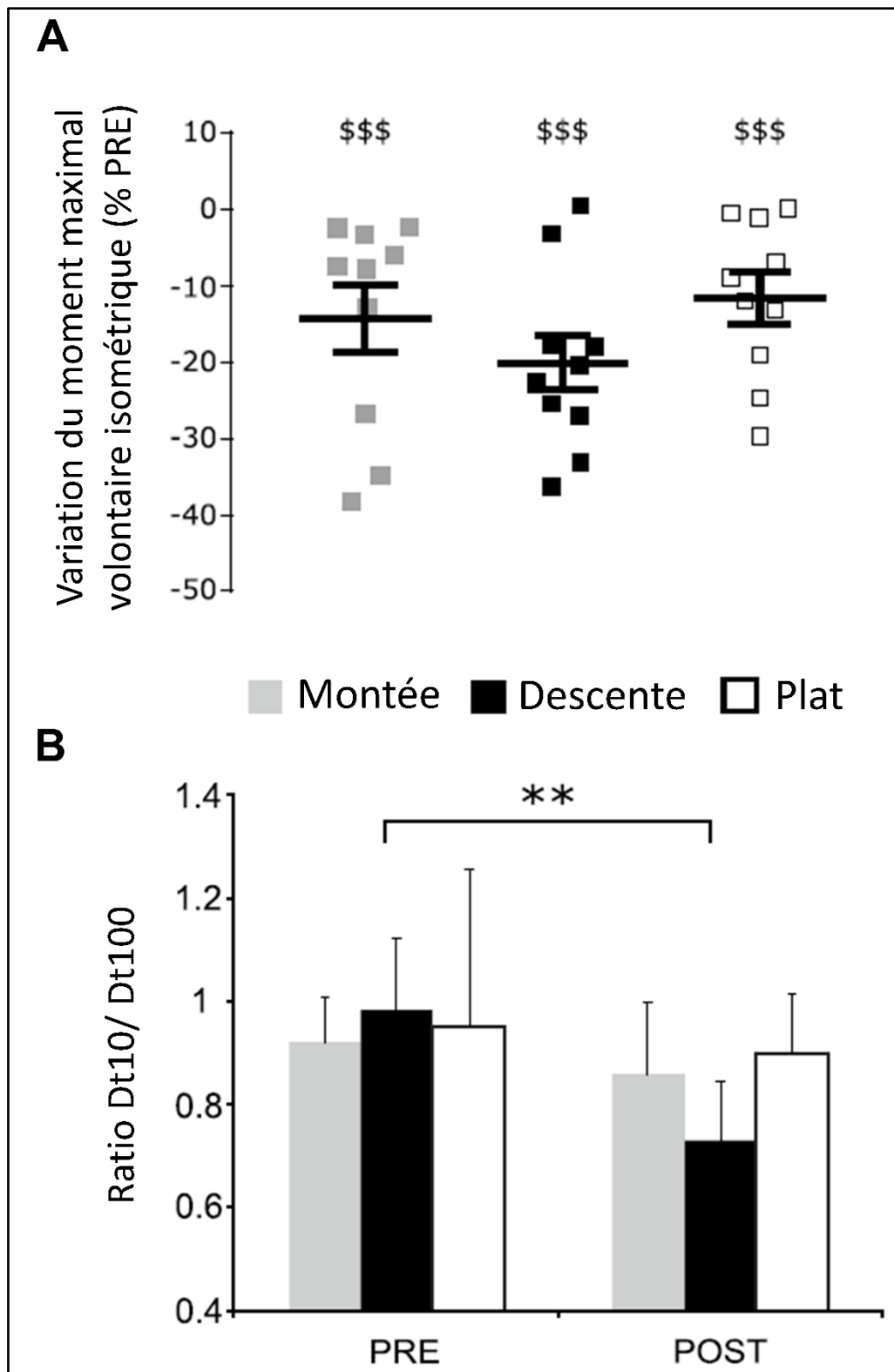


Figure 10 : Effet d'un exercice de course à pied en descente ou en montée sur la baisse du moment maximal volontaire isométrique et le couplage excitation-contraction (muscles extenseurs du genou)
 Les données sont tirées de Garnier et al. (2018a). Le panneau A montre une même diminution du moment maximal volontaire isométrique à la suite d'un exercice de course à pied, en montée, en descente, ou à plat, réalisés à la même fréquence cardiaque. Le panneau B illustre le changement du ratio entre le moment évoqué par une double stimulation électrique au niveau du nerf fémoral à 10 Hz et 100 Hz. Seule la course à pied en descente affectait ce ratio. \$\$\$: effet principal du temps ($P < 0.001$) ; ** : différence entre PRE et POST pour une condition ($P < 0.01$).

III. Problématique

Bien que la fatigue induite par des contractions excentriques répétées ait été investiguée, les études se sont principalement concentrées sur les dommages musculaires. La plupart de celles qui se sont intéressées aux perturbations de la fonction neuromusculaire ne les ont pas comparées à un exercice concentrique équivalent (même intensité et charge de travail). L'intérêt de comparer les effets d'exercices concentriques et excentriques réside dans le fait que, en plus du mode de contraction musculaire, de nombreux paramètres affectent les réponses neuromusculaires (et perceptives) à un exercice (Clos et al., 2019). C'est le cas de la charge de travail (par ex. travail mécanique), produit de la durée et de l'intensité d'exercice (Marshall et al., 2021). Cette dernière peut être objective et externe (par ex. puissance mécanique, vitesse), objective et interne (par ex. fréquence cardiaque, consommation d'oxygène) ou subjective (par ex. perception de l'effort) (Impellizzeri et al., 2019). Dans le cadre de cette thèse, nous avons testé l'effet du mode de contraction musculaire dynamique (concentrique vs. excentrique) pour une combinaison de charge de travail et d'intensité donnée, afin de comprendre comment l'interaction entre ces paramètres définissant un exercice agit sur la fonction neuromusculaire pendant et après l'exercice. Pour ce faire, nous avons utilisé deux modèles d'exercice : l'exercice mono-articulaire isocinétique à intensité maximale et l'exercice locomoteur sous-maximal à un niveau de puissance fixe (pédalage des membres inférieurs). Les questions scientifiques auxquelles chacune des 3 études que nous avons menées ont répondu sont décrites ci-dessous. Les protocoles expérimentaux sont illustrés dans la figure 11.

L'objet de la première étude était de comparer la perte de moment maximal volontaire isométrique induite par la répétition de contractions concentriques ou excentriques isocinétiques des muscles extenseurs du genou. Nous avons également évalué les mécanismes neuromusculaires sous-jacents. Les deux modalités d'exercice ont été comparées pour une même charge de travail (travail mécanique) et intensité (moment maximal volontaire dynamique). Ce travail se veut complémentaire à l'étude de Souron et al. (2018), qui ont comparé les deux modes de contraction musculaire à intensité maximale mais sans contrôler la quantité de travail réalisée. Cette expérimentation fait également suite à celle de Garnier et al. (2018b), qui ont utilisé une même quantité de travail et un même niveau de force absolu. Cette approche donne un niveau de force relatif au maximum dans la modalité d'exercice plus faible en excentrique qu'en concentrique. Nous avons émis l'hypothèse que, les deux modalités d'exercice

étant maximales, pour une même quantité de travail, elles affecteraient le moment maximal volontaire et l'excitabilité de la voie corticospinale de la même manière.

Comme développé dans la partie II.2.4.³⁹, le cyclisme sur ergomètre, et particulièrement le pédalage excentrique, offre des perspectives cliniques prometteuses (Clos et al., 2021 ; Hoppeler, 2016). Or, les altérations neuromusculaires provoquées par le pédalage excentrique ont été peu évaluées. De plus, les effets du pédalage concentrique et excentrique sont généralement comparés en définissant les paramètres d'exercice par rapport à des critères objectifs (c.-à-d. la puissance de pédalage, la fréquence cardiaque ou la consommation d'oxygène), alors que la perception de l'effort (Marcora, 2016 ; Pageaux, 2016) serait un indice complémentaire (fatigabilité subjective ; Enoka et Duchateau, 2016). Par conséquent, l'objet de la deuxième étude était de comparer les altérations neuromusculaires induites par un exercice de pédalage concentrique ou excentrique de 30 min, ainsi que les perceptions de l'effort et de la douleur musculaire pendant l'exercice. Le pédalage excentrique était réalisé à la même puissance et perception de l'effort que le pédalage concentrique (trois sessions expérimentales), lui-même effectué à une intensité élevée (Poole et al., 2016). Nous nous attendions à ce que la puissance développée en excentrique soit supérieure à celle produite en concentrique à la même perception de l'effort. La mesure de la douleur musculaire durant l'exercice, elle, était exploratoire. Nous avons émis l'hypothèse que les exercices de pédalage excentrique et concentrique réalisés à la même puissance affecteraient le moment maximal volontaire et les fonctions musculaire et nerveuse de la même manière, comme reporté pour des exercices de marche/course à pied en montée et en descente à la même vitesse (Garnier et al., 2019). Enfin, le pédalage excentrique diminuerait plus le moment maximal volontaire isométrique que le pédalage concentrique perçu aussi difficile, à cause d'altérations musculaires plus prononcées, elles-mêmes dues à une puissance de pédalage supérieure.

Contrairement à la course à pied ou la marche, le pédalage sur ergocycle permet, grâce à une stabilité relative la tête, du bassin et du tronc, d'appliquer des stimulations magnétiques transcrâniennes et électriques du nerf fémoral pendant l'exercice (Sidhu et al., 2013). La troisième étude a consisté à exploiter cette opportunité d'étudier les altérations de l'excitabilité de la voie corticospinale vers les muscles du quadriceps au cours d'un exercice excentrique

³⁹ « Le pédalage excentrique »

locomoteur fatigant. Nous avons également pour objectif d'analyser l'activité électromyographique suggérée par certains auteurs comme influençant l'excitabilité corticospinale. L'étude 3 visait donc à tester l'éventualité que la régulation de l'excitabilité corticospinale et de la commande descente puissent faire partie d'une même stratégie de contrôle du muscle lors d'un exercice de pédalage, et ce même en présence de fatigue induite par l'exercice, qu'il soit concentrique ou excentrique. Nous avons émis les hypothèses que l'excitabilité corticospinale ne serait affectée par aucun exercice mais que la commande envoyée aux muscles augmenterait au cours du pédalage excentrique seulement.

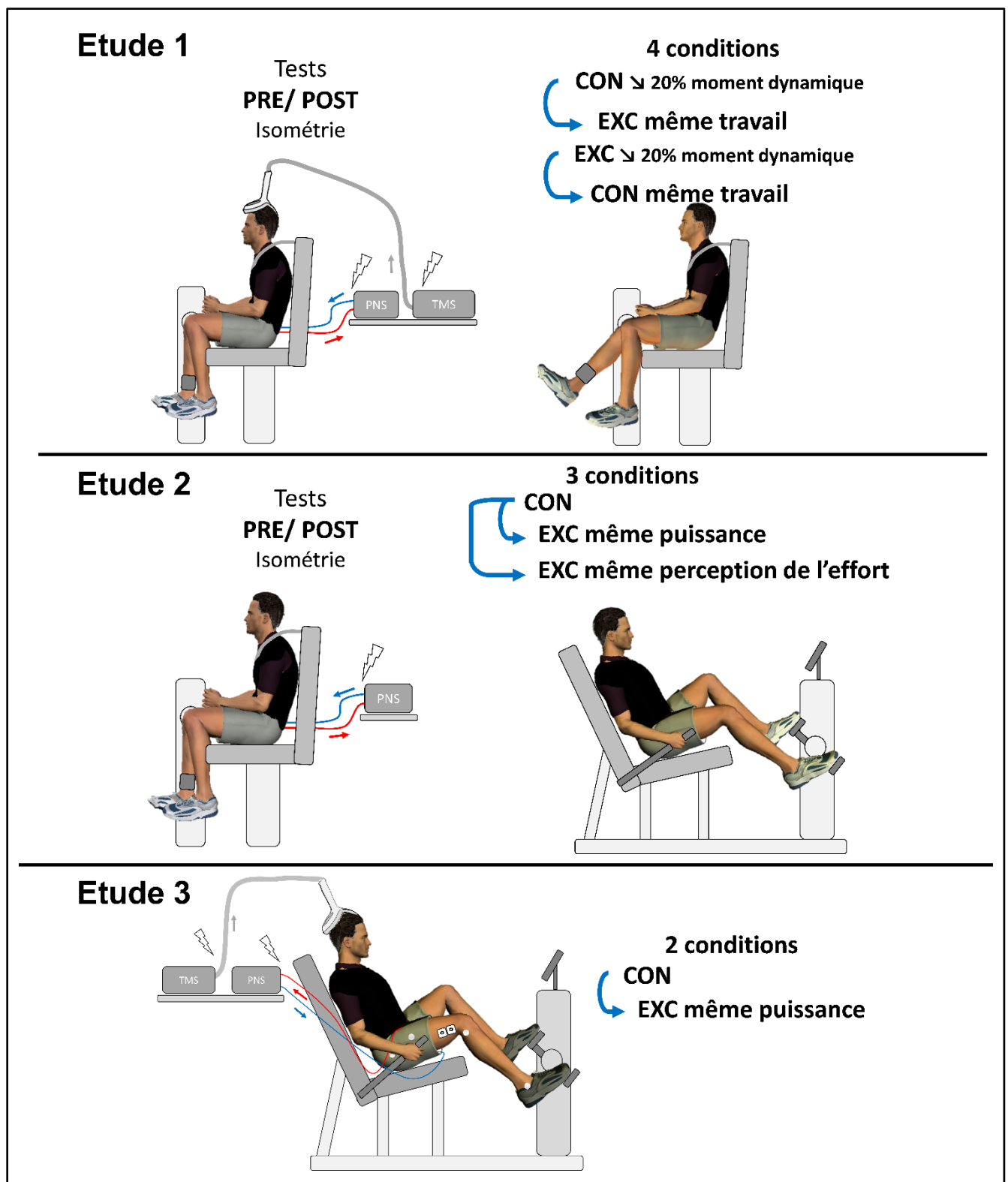


Figure 11 : Protocoles expérimentaux généraux du travail de thèse

Les études 1 et 2 ont respectivement consisté à réaliser des contractions mono-articulaires et des exercices de pédalage, précédés (PRE) et suivis (POST) de tests isométriques. L'étude 3 s'est intégralement déroulée sur ergocycle. CON : exercice concentrique ; EXC : exercice excentrique. PNS : stimulation nerveuse périphérique (« peripheral nervous stimulation » ; TMS : stimulation magnétique transcrânienne (« transcranial magnetic stimulation »).

IV. Méthodes

IV.1. Caractéristiques des exercices

IV.1.1 Contractions mono-articulaires et pédalage excentrique

Les contractions isométriques (étude 1 et 2) et dynamiques (étude 1) des muscles extenseurs du genou étaient réalisées sur un ergomètre isocinétique (System Pro 4, Biodex Medical System, New York, Etats-Unis). Toutes les contractions étaient effectuées avec la jambe droite. Les participants avaient les hanches fléchies à 90° (0° correspondant à un alignement des jambes et du tronc), l'axe de rotation du genou droit aligné à celui de l'ergomètre, et la jambe attachée 2 cm au-dessus de la malléole. Les contractions isométriques (avant et après les exercices dynamiques) étaient effectuées à un angle de flexion de la jambe de 70° (0° correspondant à une extension complète) dans l'étude 1 – au milieu de l'amplitude articulaire des contractions dynamiques. Elles étaient réalisées à un angle de flexion de la jambe de 90° dans l'étude 2, une amplitude articulaire utilisée par d'autres études ayant mesuré la force maximale volontaire isométrique à la suite d'un exercice de pédalage excentrique fatigant (Peñailillo et al., 2015a, 2013). Dans l'étude 1, les contractions maximales concentriques ou excentriques étaient effectuées sur une amplitude de 90°, avec pour angle maximal d'extension 25° en-deçà de l'horizontale, à une vitesse de 60°/s. Dans les études 2 et 3, deux cycloergomètres différents étaient utilisés pour le pédalage concentrique (Ergoline GmbH, Ergoselect 600, Bitz, Allemagne) et excentrique (Cyclus 2, Cyclus GmbH, Leipzig, Allemagne). Les angles de flexion de la hanche et du genou droit étaient reproduits avec tout au plus 10° de différence entre les deux ergocycles.

IV.1.2 Charge de travail et intensité d'exercice

Lors des trois études de cette thèse, les exercices concentriques et excentriques étaient comparés selon des critères d'intensité et de charge de travail. Lors de l'étude 1, les mouvements d'extension de la jambe étaient réalisés à intensité maximale volontaire, et par conséquent à un niveau de moment musculaire absolu plus élevé en excentrique. Chaque contraction se faisait à une intensité maximale, sans tenir compte de la durée totale de l'exercice, qui n'était pas connue a priori. En ce qui concerne la quantité d'exercice, lors d'une première session expérimentale (une pour chaque mode de contraction musculaire) les participants étaient arrêtés dès qu'ils

avaient perdu 20% de leur moment maximal volontaire dynamique. Le travail mécanique résultant était relevé et reproduit lors d'une autre visite dans l'autre mode de contraction musculaire. De cette manière, l'effet du mode de contraction musculaire sur les modulations musculaires et nerveuses résultantes de la réalisation d'une quantité de travail donnée était investigué pour deux niveaux de travail mécanique. Le choix de l'intensité d'exercice a été fait afin que le système nerveux soit sollicité de façon maximale dans les deux conditions. Les altérations neuromusculaires induites par les deux types de contraction musculaire menant à la production d'une même quantité de travail mécanique avaient déjà été comparées pour un moment musculaire absolu sous-maximal donné (Garnier et al., 2018b).

Lors des deux autres études, les participants pédalaient pendant 30 min à un même niveau de puissance mécanique en concentrique et excentrique, à une cadence de pédalage de 60 révolutions par min (rpm). La puissance mécanique utilisée correspondait à 60% de la puissance maximale atteinte lors d'un test incrémental sur vélo concentrique réalisé jusqu'à épuisement (c.-à-d. une cadence de pédalage inférieure à 50 rpm pendant plus de 5 s). Le test incrémental débutait à une puissance de 50 W qui augmentait de 1 W toutes les 3 s. L'intensité d'exercice absolue et le travail mécanique étaient donc identiques pour les sessions expérimentales concentriques et excentriques. Cependant, le pédalage excentrique étant perçu plus facile à une puissance donnée (Perrey et al., 2001), nous avons inclus, dans l'étude 2, une condition expérimentale lors de laquelle les individus pédalaient en excentrique à la même perception de l'effort (« ECC_{EFFORT} ») que celle rapportée en concentrique à puissance constante. Les 30 min de pédalage de chaque condition étaient divisées en 10 intervalles de temps de 3 min, et durant la condition ECC_{EFFORT} , les participants étaient informés 10 s avant le début de chaque intervalle de la perception de l'effort qui allait devoir être la leur lors de l'intervalle suivant. L'expérimentateur précisait également l'ancrage verbal correspondant à la perception en question (par ex. 60 entre « forte » et « très forte » ; figure 13). Contrairement aux conditions concentrique et excentrique à la même puissance, durant la condition ECC_{EFFORT} la cadence de pédalage était maintenue fixe par l'ergomètre et le participant ajustait la puissance qu'il développait en résistant plus ou moins au couple exercé par le moteur de l'ergomètre. Aucune information quant à l'intensité objective de l'exercice (par ex. puissance développée, fréquence cardiaque, consommation d'oxygène) n'était donnée au sujet. Seule une participante n'est pas parvenue à pédaler à l'intensité subjective requise.

Une à deux semaines avant la première session expérimentale excentrique, les participants étaient familiarisés aux procédures expérimentales, dans le but de déclencher un effet protecteur. Pour la première étude, ils réalisaient 3 séries de 12 mouvements d'extension maximale excentrique de la jambe droite, et pour la deuxième et la troisième, ils effectuaient 15 min de pédalage excentrique à 60% de la puissance maximale atteinte lors du test incrémental quelques minutes plus tôt. Dans le cadre de la première étude, l'intensité maximale des contractions de la familiarisation était justifiée par l'intensité maximale des exercices à venir (Hyldahl et al., 2017), et le nombre de contractions (3 x 12) semble suffisant pour induire un effet protecteur conséquent (Brown et al., 1997). Pour les études 2 et 3, l'intensité de la session de familiarisation était la même que celle de l'exercice de pédalage excentrique à puissance fixe (la seule session de pédalage excentrique dans l'étude 3). La durée de familiarisation, deux fois moins importante que les exercices à suivre, était justifiée par le test incrémental concentrique la précédant. Une durée de 1 à 2 semaines entre la visite de familiarisation et la première séance excentrique semble être appropriée étant donnée la rapide récupération des muscles du quadriceps (Chen et al., 2011).

IV.2. Evaluation de la fatigabilité et des altérations neuromusculaires après l'exercice

IV.2.1. Procédures générales et fatigabilité fonctionnelle

Dans les trois études, les participants avaient pour consigne de ne pas consommer de café 3 heures avant chaque session expérimentale, de manger et de dormir normalement, ainsi que de s'abstenir de tout exercice fatigant les jours précédant chaque visite. Dans les études 1 et 2, le moment musculaire produit par les muscles extenseurs du genou droit et le signal électromyographique (EMG) des muscles vastus lateralis et rectus femoris étaient enregistrés pendant des actions d'extension de la jambe isométriques (tests PRE et POST). Le moment musculaire était obtenu grâce à une cellule de couple intégrée à l'ergomètre isocinétique. Le signal EMG était enregistré via des électrodes de surface bipolaires (Besomi et al., 2019) auto-adhésives (10 mm²), collées sur les muscles rectus femoris et vastus lateralis, après avoir rasé et

lavé la peau avec de l'alcool. Les électrodes étaient positionnées selon les recommandations de SENIAM (seniam.org) et une électrode de référence était placée sur la patella. Les données EMG étaient échantillonnées à une fréquence de 2000 Hz et amplifiées 2000 fois par une unité Biopac MP150, pour ensuite être analysées sur le logiciel Acqknowledge (version 4.2, Bipoac Systems Inc., Santa Barbara, Etats-Unis). La mesure de l'activité EMG du muscle vastus lateralis a été préférée à celle du muscle vastus medialis car les réponses du premier sont plus reproductibles après un exercice (isométrique) fatigant (Place et al., 2007).

Dans l'étude 1, comme dans l'étude 2, la baisse du moment maximal volontaire isométrique servait d'indice de fatigabilité fonctionnelle. Deux contractions maximales volontaires isométriques étaient réalisées avant l'exercice, suivies par une troisième si la différence de moment maximal entre les deux premières était supérieure à 5%. Le moment maximal de la meilleure contraction maximale volontaire isométrique était conservé pour les analyses. L'évaluation de la fonction neuromusculaire était réalisée moins de 10 s après l'exercice dans l'étude 1, et environ 1 min après dans l'étude 2 – délai justifié par le transfert de l'ergocycle vers l'ergomètre isocinétique. Dans l'étude 2, les participants reportaient également leur état subjectif de fatigue sur une échelle visuelle analogique (Jacquet et al., 2021) avant et immédiatement après la fin de l'exercice de pédalage, alors qu'ils étaient assis sur l'ergocycle. L'état subjectif de fatigue peut être considéré comme un indice quantifiant le niveau de fatigue global de l'individu (Enoka et Duchateau, 2016).

IV.2.2. Evaluation des mécanismes contractiles

Dans les études 1 et 2, des altérations neuromusculaires ont été sondées par des stimulations électriques percutanées du nerf moteur (le nerf fémoral droit), alors que les sujets étaient installés sur l'ergomètre isocinétique comme décrit dans la partie IV.1.1.⁴⁰ (figure 12). Des stimulations simples (largeur d'impulsion de 1 ms) étaient envoyées via un stimulateur électrique à haut voltage (modèle DS7, Digitimer, Hertfordshire, Angleterre) à une intensité croissante jusqu'à ce que l'amplitude de la secousse musculaire des muscles extenseurs du genou et l'amplitude de l'onde musculaire (M_{MAX}) des muscles vastus lateralis et rectus femoris

⁴⁰ « Méthodes », « Caractéristiques des exercices », « Contractions mono-articulaires et du pédalage excentrique »

plafonnent. Cette intensité était augmentée de 30% dans l'étude 1, et de 50% dans l'étude 2, afin de compenser la moindre l'excitabilité musculaire d'environ 30% durant une contraction par rapport au repos (Vagg et al., 1998). Des stimulations doubles ayant les mêmes caractéristiques (intensité, durée), ont été envoyées à haute (167 Hz, dans l'étude 1 et 100 Hz, dans l'étude 2 ; Dt100) et base fréquence (10 Hz, dans l'étude 2 ; Dt10). Toutes les stimulations étaient effectuées après la contraction maximale volontaire dans un ordre constant.

IV.2.3. Evaluation des mécanismes nerveux

Lors des études 1 et 2, les modifications de la fonction nerveuse étaient évaluées par deux indices : le niveau d'activation maximale volontaire et la quantité de commande nerveuse maximale envoyée à chaque muscle. Les réponses à des stimulations magnétiques transcrâniennes étaient également recueillies dans l'étude 1.

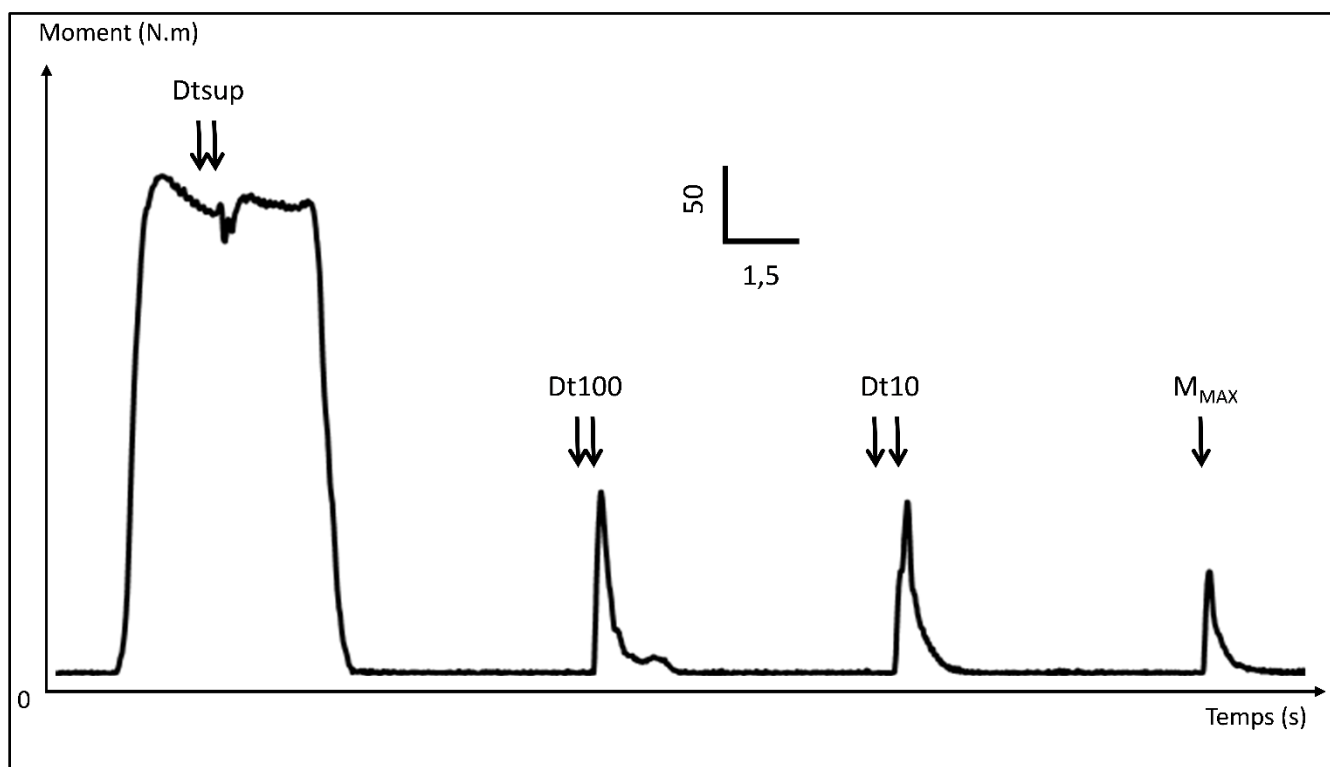


Figure 12 : Réponses mécaniques aux stimulations électriques

La première double stimulation était envoyée à une fréquence de 100 Hz durant la contraction maximale volontaire (Dtsup), la deuxième et la troisième au repos à une fréquence de 100 Hz (Dt100) et 10 Hz (Dt10), respectivement. Une dernière stimulation, simple, servait à évoquer M_{MAX} .

Le niveau d'activation maximale volontaire correspond au pourcentage du moment maximal théorique du muscle développé de façon volontaire. Il est obtenu en surimposant une

double stimulation électrique à haute fréquence (100 Hz) au niveau du nerf moteur (le nerf fémoral) durant une contraction maximale volontaire isométrique (figure 12). Le moment musculaire ajouté au moment développé durant la contraction maximale volontaire isométrique par la stimulation est normalisé au moment évoqué par la même stimulation au repos, après la contraction maximale volontaire isométrique. Le niveau d'activation maximale volontaire (VAL) est obtenu grâce à la formule de Strojnik et Komi (1998), dans laquelle MVCstim représente le moment musculaire volontaire lors de la stimulation, MVC le moment maximal volontaire (idéalement la même valeur que MVCstim), Dtsup le moment ajouté au moment volontaire lors de la stimulation, et Dt100 le moment évoqué au repos après la MVC. La fiabilité de cette mesure a été validée pour des contractions isométriques des muscles extenseurs du genou (Behrens et al., 2017).

$$VAL = \left[1 - \left(\left(\frac{MVCstim}{MVC} \right) \times \left(\frac{Dtsup}{Dt100} \right) \right) \right] \times 100$$

La quantité de commande envoyée aux muscles vastus lateralis et rectus femoris lors des contractions maximales volontaires était estimée par le ratio entre la moyenne quadratique (« root mean square », RMS) de l'EMG et l'amplitude de l'onde M_{MAX} (Millet and Lepers, 2004). Le niveau d'EMG était mesuré de part et d'autre du moment maximal volontaire, sur une durée de 100 ms dans l'étude 1 et 250 ms (Place et al., 2007) dans l'étude 2. Une baisse du ratio EMG_{MAX} RMS/M_{MAX} pour un muscle indique que la commande nerveuse maximale qui lui est envoyée est diminuée.

L'étude 1 a également évalué l'excitabilité de la voie corticospinale par stimulation magnétique transcrânienne via une bobine en forme de double cône (Magstim, Whitland, Dyfed, Angleterre), positionnée au niveau du cortex moteur primaire controlatéral au muscle évalué (Merton et Morton, 1980). La réponse à la stimulation magnétique transcrânienne – le potentiel évoqué moteur (MEP) au niveau d'un muscle – est le résultat d'ondes directes (« D waves ») et indirectes (« I waves ») (Ziemann, 2020). Les ondes D correspondent à une transmission directe des potentiels d'action à la voie pyramidale, alors que la plus longue latence d'émission des ondes I provient de la médiation de cette transmission par des réseaux intra-corticaux. Les ondes I sont largement dominantes si l'intensité de stimulation est au moins deux fois supérieure à celle

correspondant au seuil moteur (intensité de stimulation minimale pour laquelle on observe un MEP), et si la décharge magnétique est induite dans le sens postéro-antérieur (Di Lazzaro et al., 2001). Or, dans les études 1 et 3 de cette thèse, la bobine était positionnée afin d'induire un courant magnétique dans le sens postéro-antérieur. L'intensité des stimulations magnétiques transcâniennes utilisée dans l'étude 1 permettait d'obtenir un MEP d'amplitude d'environ 50% de l'amplitude M_{MAX} , à la fois dans les muscles vastus lateralis et rectus femoris, en l'absence de fatigue. Les mesures étaient effectuées lors de contractions isométriques correspondant à 20% du moment maximal volontaire, ajusté après l'exercice pour tenir compte d'une baisse probable du moment maximal volontaire. La période de silence suivant les MEP était mesurée manuellement à partir de l'artefact de stimulation jusqu'à la reprise de l'EMG (Škarabot et al., 2019). Il en était de même pour la période de silence suivant M_{MAX} (Taylor et al., 1999). Les participants avaient pour consigne de retourner à leur niveau initial de force le plus vite possible immédiatement après chaque stimulation magnétique transcânienne (Mathis et al., 1998). Dix stimuli ont été utilisés pour quantifier l'amplitude de MEP avant et après l'exercice, ce qui semble suffisant pour effectuer des comparaisons intra-session (au moins 5 stimuli sont recommandés ; Cavaleri et al., 2017), même si 21 stimuli sont nécessaires pour obtenir une bonne fiabilité inter-session (Brownstein et al., 2018). Le choix de 10 stimuli a été fait pour minimiser le temps entre la fin de l'exercice fatigant et la fin de l'évaluation de l'excitabilité corticospinale, la taille des MEP retournant à son niveau initial rapidement – en 1 min après un exercice fatigant isométrique pour les muscles fléchisseurs du coude (Aboodarda et al., 2019).

IV.3. Enregistrement des réponses pendant les exercices

IV.3.1. Réponses physiologiques

Lors de l'étude 1, seul le moment musculaire était enregistré pendant les extensions dynamiques de la jambe. Celui-ci était mesuré par l'ergomètre isocinétique, associé à une unité Biopac MP150 pour ensuite être analysé sur le logiciel Acqknowledge (version 4.2, Bipoac Systems Inc., Santa Barbara, Etats-Unis).

Dans l'étude 2, le signal EMG était enregistré via une unité Biopac M160 à une fréquence de 2000 Hz, amplifié 1000 fois, et filtré pour ne garder que les fréquences entre 10 et 390 Hz. Les signaux à une fréquence de 50 Hz, correspondant au bruit de l'installation électrique, étaient retirés. Pour les études 2 et 3, la fréquence cardiaque était mesurée grâce à une ceinture cardiofréquence-mètre, placée autour de la poitrine et connectée à un cycloergomètre (Ergoline GmbH, Ergoselect 600, Bitz, Allemagne). Les valeurs de fréquence cardiaque étaient relevées manuellement toutes les 3 min d'exercice. Durant l'étude 2, les échanges gazeux étaient collectés de façon continue, cycle par cycle, avec un système K4B² (Cosmed, Rome, Italie). L'analyseur de gaz était calibré selon les recommandations du fabricant.

Dans l'étude 3, l'EMG du muscle vastus medialis était enregistrée en plus de celles des muscles vastus lateralis et du rectus femoris. Contrairement aux deux premières études, les signaux étaient intégrés via un système sans fil (Pico Cometa, Biometrics France, France) afin de limiter au maximum les bruits non-physiologiques. Les signaux EMG étaient amplifiés 200 fois et sauvegardés dans le logiciel Nexus (version 10 ; Vicon Motion Systems Ltd, Angleterre). Les données cinématiques étaient recueillies grâce au système Vicon (Vicon Motion Systems Ltd, Angleterre) et stockées dans le même logiciel. Le système de stimulation magnétique transcrânienne utilisé était le même que lors de l'étude 1⁴¹. Un neurostimulateur électrique à haut voltage (modèle DS7, Digitimer, Hertfordshire, Angleterre) était, lui, relié à une cathode circulaire (3 cm de diamètre) positionnée au niveau du triangle fémoral et à une anode rectangulaire (4 x 8 cm ; Medicompex SA, Ecublens, Suisse) au niveau de la fosse glutéale.

Lors d'une phase préliminaire (n = 8), des stimulations magnétiques transcrâniennes et électriques percutanées au niveau du nerf fémoral étaient envoyées à des angles de flexion de la jambe droite (grand trochanter – épicondyle latéral – malléole latérale) donnés pendant le pédalage. Ces derniers correspondaient à des positions de la manivelle droite au repos – 0° (le pied droit en position verticale haute), 90°, 180° et 270°. Seule la position de pédalier de 0° permettait de stimuler tous les participants pendant les contractions concentriques et excentriques (c.-à-d. dans la bouffée EMG).

⁴¹ voir partie IV.2.3., « Evaluation des mécanismes nerveux »

Durant la phase expérimentale, l'intensité des stimulations électriques permettait d'obtenir M_{MAX} à la surface des 3 muscles, à un angle de pédalier de 0° et en l'absence de fatigue, lorsque le participant pédalait à 60 rpm et 40% de la puissance maximale atteinte lors d'un test incrémental. L'intensité des stimulations magnétiques était réglée afin d'obtenir un MEP clairement visible, d'une amplitude d'au moins 30% de M_{MAX} au niveau du muscle vastus lateralis dans les mêmes conditions (intensité, cadence, angle de flexion de jambe, absence de fatigue).

IV.3.2 Réponses perceptives pendant l'exercice

Lors de la deuxième et de la troisième étude, la perception de l'effort était demandée aux participants toutes les 3 min d'exercice. Dans la deuxième étude, la douleur musculaire était également relevée. La perception de l'effort correspondait à la difficulté pour respirer et contrôler ses jambes pendant l'exercice (Marcora, 2010 ; Halperin et Emanuel, 2019), indépendamment des sensations associées à un exercice fatigant, telles que l'inconfort ou la douleur musculaire (Pageaux, 2016). Cette dernière ne concernait que les muscles du quadriceps et du triceps sural – pas les muscles des fessiers, qui pouvaient causer des douleurs par des frottements contre le siège de l'ergocycle. L'intensité de chaque perception était reportée en se référant à l'échelle CR100 (Borg, 2007 ; figure 13), après que les participants aient reçu des instructions, dont la validité a été testée (données non-publiées ; communication de Pageaux et al., 2020). Une valeur de 0 correspondait à « aucune perception » et une valeur de 100 à la perception la plus intense précédemment expérimentée lors d'un exercice locomoteur prolongé. Les sujets étaient encouragés à donner un chiffre supérieur à 100 si la sensation qu'ils ressentaient – à l'instant donné – était supérieure à la sensation la plus intense qu'ils avaient en mémoire. Enfin, les participants devaient lire (sans parler) l'ancrage (par ex. « forte ») correspondant à l'intensité de leur perception avant de reporter le score de perception oralement (par ex. « 50 »). A noter que, dans l'étude 2, la douleur en marchant était aussi relevée avant l'exercice, immédiatement après, 24 h, 48 h et 72 h après.

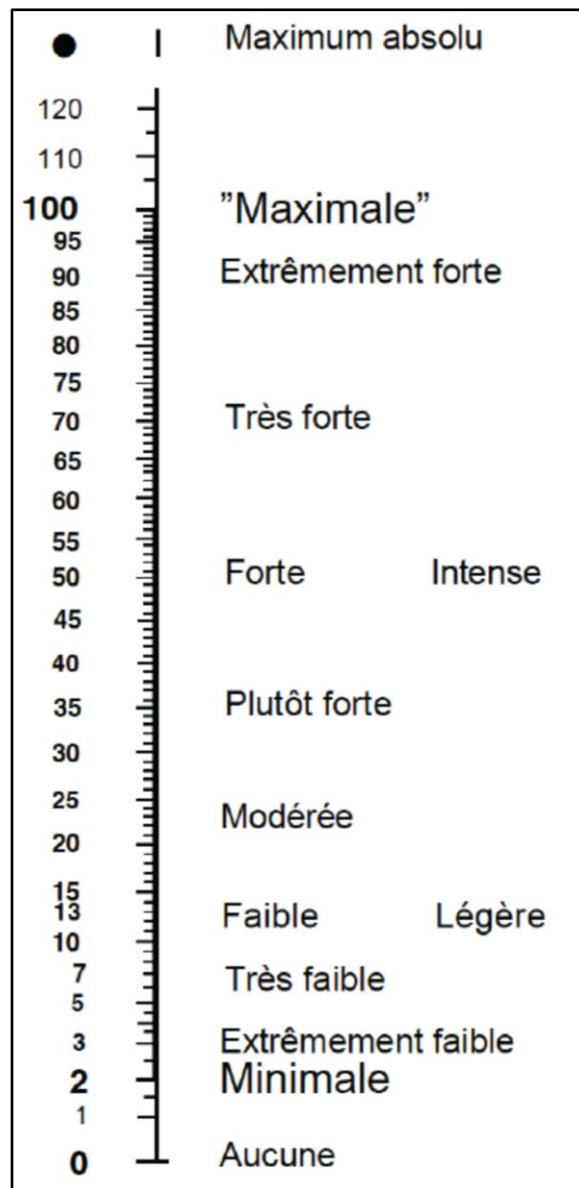


Figure 13 : Echelle CR100 de Borg
L'échelle CR100 (« category ratio 100 ») ou Centimax, tirée de Borg (2007).

IV.4 Analyse des données

Dans les études 1 et 2, l'amplitude maximale du moment évoqué par doubles stimulations électriques du nerf fémoral à haute fréquence a été mesurée. Dans l'étude 2, s'est ajouté à cette analyse, le calcul du ratio entre l'amplitude maximale du moment évoqué par une stimulation à 10 Hz (Dt10) et à 100 Hz (Dt100), ainsi que les vitesses de montée en force et de demi-relaxation de Dt10 et Dt100 (Strojnik et Komi, 1998). La mesure de ces paramètres est illustrée dans la figure 14. En ce qui concerne M_{MAX} , étant donné un consensus partiel dans la littérature (Besomi et al., 2020), nous avons fait le choix de considérer toute l'onde (et pas seulement sa première phase).

De plus, nous mesurions l'amplitude de M_{MAX} (et non l'aire) afin d'éviter les influences contraires qu'une baisse de l'amplitude de la première phase et qu'un allongement de la phase de propagation peuvent avoir sur l'aire en présence de fatigue (Rodriguez-Falces and Place, 2018). Nous avons donc mesuré son amplitude ainsi que sa durée pic-à-pic (Piitulainen et al., 2008), comme décrit dans la figure 14.

De la même façon que pour M_{MAX} , l'amplitude des MEP était mesurée et non l'aire. Celle-ci était exprimée en pourcentage de l'amplitude de M_{MAX} dans les mêmes conditions d'exercice (niveau de force ou puissance et absence ou présence de fatigue), pour s'affranchir de toute influence de changement d'excitabilité du sarcolemme sur la réponse observée. Etant donné que pour des contractions isométriques en l'absence de fatigue, la durée de la période de silence est proportionnelle à la taille du MEP la précédant, nous avons calculé le ratio entre la durée de la période de silence et l'amplitude de chaque MEP (Orth et Rothwell, 2004). Ce ratio informe sur le niveau d'inhibition corticospinale relative associée à la période de silence. Dans l'étude 1, la moyenne quadratique du niveau d'EMG précédant chaque MEP, et chaque onde M_{MAX} surimposée était calculée sur une durée de 25 ms (Škarabot et al., 2018), afin de vérifier que la magnitude de la commande nerveuse était la même dans toutes les conditions, avant et après l'exercice.

Lors de l'étude 1, le pic de moment maximal dynamique était mesuré pour les 3 premières et les 3 dernières contractions, et la différence entre la moyenne de chaque donnait la perte de force dynamique, exprimée en pourcentage de la valeur moyenne des 3 premières répétitions. Dans l'étude 2, la perception de l'effort, la douleur musculaire, et la fréquence cardiaque étaient moyennées par deux (par ex. valeur obtenue à la 3^e et à la 6^e min d'exercice) de sorte à ce qu'il ne reste que 5 valeurs pour chaque exercice de 30 min. La consommation d'oxygène, la fréquence respiratoire et l'activité EMG étaient mesurées durant les 30 dernières secondes de chaque intervalle de 3 min, étaient moyennées par deux de la même manière. Ainsi, les moments de mesures des données physiologiques et psychologiques correspondaient. La puissance développée dans la condition ECC_{EFFORT} était, elle, directement moyennée par période de 6 min, car trop fluctuante pour ne considérer que la fin de chaque intervalle de 3 min. Ce procédé (ne garder que 5 points de mesures sur 10) permettait de préserver la puissance statistique tout en décrivant l'évolution des réponses à l'exercice au cours du temps de façon compréhensive. La

douleur au repos, assis sur l'ergocycle, était soustraite à la douleur durant l'exercice. La fréquence cardiaque et la consommation d'oxygène étaient exprimées en pourcentage de la valeur moyenne maximale atteinte durant 15 s lors du test incrémental, et la puissance de pédalage était exprimée en pourcentage de la valeur de puissance au moment de l'arrêt du test incrémental.

L'analyse des données (EMG et cinématique) de l'étude 3 a été effectuée de façon semi-automatique grâce à un script Matlab (Mathworks, Natick, MA, Etats-Unis). Chaque onde (MEP ou M_{MAX}) était visualisée avant que les paramètres associés ne soient mesurés automatiquement. Parmi les 4 M_{MAX} évoquées, seules les deux dont l'amplitude était la plus élevée sur le muscle vastus lateralis étaient conservées. Le but était de supprimer les stimulations lors desquelles trop peu de pression étaient appliquée sur le nerf fémoral (pour chaque série de 4 réponses, une à deux M_{MAX} avaient une amplitude moitié moindre que les autres chez certains participants). La moyenne quadratique de l'EMG était calculée 100 ms avant l'artefact de chaque stimulation magnétique transcrânienne pour chaque muscle (durée identique à Sidhu et al., 2012a ou Weavil et al., 2016). Comme dans l'étude 1, l'amplitude des MEP et de l'EMG était exprimée en pourcentage de l'amplitude de M_{MAX} , et le ratio entre la durée de la période de silence et l'amplitude de chaque MEP était calculé. La durée de la période de silence était mesurée manuellement de l'artefact de stimulation magnétique transcrânienne jusqu'à la reprise de l'EMG, qui était visible pour 10 participants sur 13. Parmi ces participants, la durée de la période de silence n'était pas mesurée pour les stimulations lors desquelles la reprise d'EMG n'était pas claire.

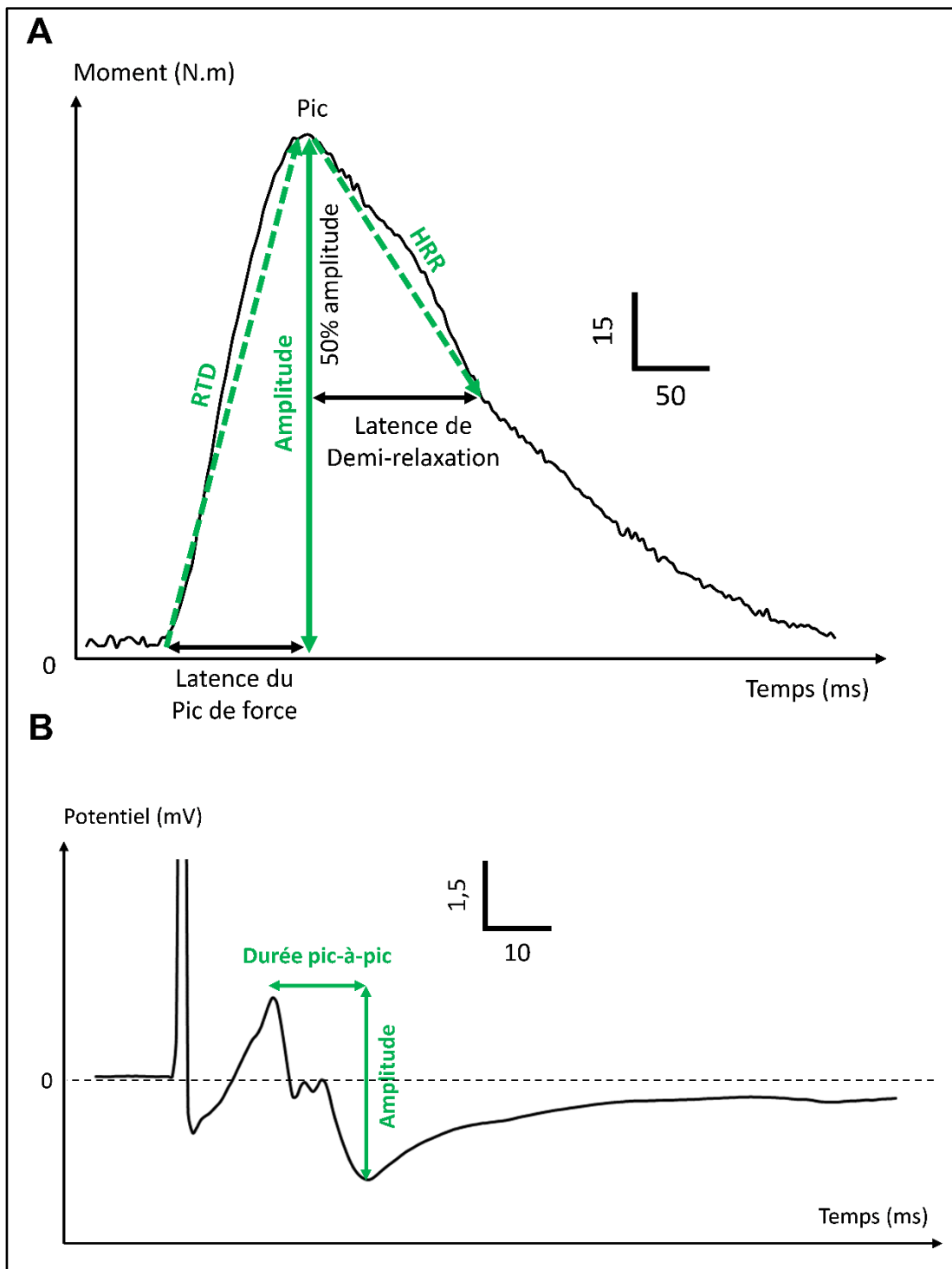


Figure 14 : Réponses mécanique et électrophysiologique aux stimulations électriques

Le panneau A représente la réponse mécanique d'un sujet typique à un doublet électrique à 100 Hz appliqué au niveau du nerf fémoral. Sont mesurées, l'amplitude du moment musculaire évoqué, la vitesse de montée en force (« rate of torque development » ; RTD) et la vitesse de demi-relaxation (« half-relaxation rate » ; HRR). Le RFD correspond à l'amplitude du moment musculaire, divisée par la latence du pic de force. Le HRR est égal à la moitié de l'amplitude du moment musculaire, divisée par la latence de demi-relaxation. Le panneau B illustre une onde M_{MAX} typique en réponse à une stimulation simple, enregistrée au niveau du muscle rectus femoris. L'amplitude est mesurée du pic positif au pic négatif de M_{MAX} . Les données illustrées sont issues de l'étude 2.

V. Contribution expérimentale

V.1. Etude 1

L'excitabilité corticospinale est altérée de façon similaire après des contractions maximales concentriques et excentriques

Corticospinal excitability is altered similarly following concentric and eccentric maximal contractions

Pierre Clos, Yoann Garnier, Alain Martin, Romuald Lepers

European Journal of Applied Physiology, 2020

doi: 10.1007/s00421-020-04377-7

V.1.1. Résumé

L'objectif de cette étude était d'évaluer la fatigabilité et les altérations neuromusculaires associées à la réalisation de mouvements isocinétiques d'extension de la jambe droite, concentrique et excentrique. Les impacts des deux modalités d'exercice ont été comparés pour une même quantité de travail mécanique totale, et une intensité d'exercice maximale. Dix participants se sont rendus au laboratoire à 5 reprises. Lors d'une première visite, ils ont été familiarisés aux procédures expérimentales et, en particulier, aux contractions excentriques. Lors de deux sessions ultérieures, ils réalisaient des contractions maximales concentriques ou excentriques, à une vitesse angulaire de $60^\circ/\text{s}$ sur une amplitude de 90° , jusqu'à ce que leur moment maximal volontaire dynamique ait chuté de 20%. La quantité de travail mécanique résultante étant $1,8 \pm 1.3$ fois supérieure en excentrique, les participants réalisaient lors de deux sessions supplémentaires, des contractions maximales jusqu'à atteindre en excentrique la quantité de travail obtenue lors de la première séance concentrique, et vice versa. La fonction neuromusculaire des muscles extenseurs du genou droit était évaluée avant et après chaque exercice, par le biais du moment maximal volontaire isométrique, du niveau d'activation volontaire (VAL, %), et du moment évoqué par une double stimulation à haute fréquence (Dt). L'amplitude de l'onde M maximale (M_{MAX}) et des potentiels évoqués moteurs (MEP) étaient mesurées pour les muscles rectus femoris et vastus lateralis, durant des contractions isométriques correspondant à 20% du moment maximal volontaire, ajusté après l'exercice. Le moment maximal volontaire diminuait de façon similaire dans toutes les conditions expérimentales, le VAL ne chutait qu'après les sessions excentriques, et Dt n'était affecté qu'après la session concentrique comprenant la plus grande quantité de travail. L'amplitude des MEP diminuait et la durée de la période de silence associée (normalisée à l'amplitude des MEP) augmentait pour les deux muscles, et ce indépendamment de la quantité de travail réalisée et du mode de contraction musculaire. La durée absolue de la période de silence suivant M_{MAX} augmentait pour le muscle rectus femoris (effet principal du TEMPS mais pas de la CONDITION), alors que la période de silence absolue des MEP ne changeait pas, suggérant une inhibition spinale accrue au niveau de ce muscle. En conclusion, des contractions maximales concentriques et excentriques correspondant au même travail mécanique affectaient de la même manière la performance maximale isométrique, mais par le biais de mécanismes distincts, à savoir davantage nerveux pour les contractions excentriques et musculaires pour les contractions concentriques.

L'excitabilité de la voie corticospinale était affectée par la répétition de contractions dynamiques fatigantes, mais pas par la quantité de travail mécanique réalisée, ni le mode de contraction musculaire.

V.1.1. Article

Abstract

Purpose: To examine corticospinal excitability and neuromuscular function following the completion of eccentric (ECC) or concentric (CON) maximal exercises of same mechanical work.

Methods: Ten males (29.9 ± 11.8 years) performed maximal isokinetic knee extensor contractions in four experimental sessions. The two first sessions (one in ECC and one in CON) ended with a dynamic peak torque loss of 20%. The work completed in each contraction type was then achieved in the other contraction type. Neuromuscular function- maximal voluntary isometric contraction (MVIC), voluntary activation level (VAL), potentiated doublet (Dt), M-wave- and corticospinal excitability- motor evoked potential (MEP) amplitude and silent period (SP)—were assessed in the vastus lateralis (VL) and rectus femoris (RF) muscles at 20% MVIC before and immediately after exercise.

Results: To lose 20% of dynamic peak torque subjects performed 1.8 times more work in ECC than CON ($P = 0.03$), inducing a non-different decline in MVIC ($P = 0.15$). VAL dropped after the ECC sessions only ($- 8.5 \pm 6.7\%$; all $P < 0.027$). Only, the CON session featuring the greatest work affected Dt amplitude ($- 9.4 \pm 23.8\%$; $P = 0.047$). In both muscles, MEP amplitude decreased (all $P < 0.001$) and MEP SP stayed constant (all $P > 0.45$), irrespective of contraction type (all $P > 0.15$).

Conclusion: Same-work maximal ECC and CON exercises induced similar fatigue level but from different origins (preferentially central for ECC vs peripheral for CON). Yet, net corticospinal excitability did not depend on contraction type.

Keywords: Contraction type · Motor evoked potential · Neuromuscular fatigue · Fatigue etiology · Silent period

Abbreviations

ANOVA	Analysis of variance
CON	Concentric
CONF	Concentric session aiming for 20% MVIC loss
CONW	Concentric session aiming for the work completed in ECC _F
Dt	Double twitch
Dtsup	Superimposed double twitch
ECC	Eccentric
ECCF	Eccentric session aiming for 20% MVIC loss
ECCW	Eccentric session aiming for the work completed in CON _F
EMG	Electromyography
MVIC	Maximal voluntary isometric contraction
MVICstim	Maximal voluntary isometric contraction when stimulated
M _{MAX}	Maximal M-wave
RF	Rectus femoris
RMS	Root mean square
SP	Silent period
TMS	Transcranial magnetic stimulation
VAL	Voluntary activation level
VL	Vastus lateralis
SENIAM	Surface ElectroMyoGraphy for the Non-Invasive Assessment of Muscles

Introduction

Eccentric (ECC) and concentric (CON) contractions are the two types of dynamic muscle actions, both ubiquitous in the daily life. ECC refers to an active lengthening of the muscle (e.g., the quadriceps while walking downstairs), whereas CON denotes a shortening of it (e.g., walking upstairs). ECC has been increasingly utilized for rehabilitation purposes thanks to the possibility of developing high levels of force at a low energetic demand it provides (Abbott et al., 1952) while inducing limited muscle damage after a habituation period (LaStayo et al., 2013; Lovering and Brooks, 2013).

The impacts of ECC exercise on neuromuscular function are often described in comparison to CON exercise realized at the same torque or mechanical power output, the same heart rate or the same oxygen consumption. The criteria picked largely influence the outcomes of the comparison (Clos et al., 2019). It notably affects exercise-induced neuromuscular fatigue (labeled “fatigue” in this manuscript), defined as an “acute impairment of performance” (Enoka and Stuart, 1992), reflected by a loss of maximal force/ torque developed during a maximal voluntary isometric contraction (MVIC). For instance, when exercises comprising maximal ECC or CON contractions are matched for a given subsequent MVIC decrease, participants complete more mechanical work in ECC than CON (Souron et al., 2018). Conversely, if the work completed- and torque- is similar in the two contraction types, CON is expected to elicit more MVIC loss than ECC. Fatigue affects other neuro-physiological parameters such as muscle activity assessed via electromyography (EMG; Enoka and Stuart, 1992). It is notably accompanied by a depressed corticospinal excitability- reflected by motor evoked potential (MEP) amplitude (Davranche et al., 2015; Goodall et al., 2014)- and a longer absence of EMG signal following a stimulation (silent period- SP; Goodall et al., 2018)- assessed at constant EMG (Martin et al., 2006; McNeil et al., 2011a; Weavil et al., 2016). We hence assume that an ECC task would specifically alter corticospinal excitability and thus the neural command to the muscle.

The presence of differences in the neural command during maximal ECC and CON contractions (Duchateau and Enoka, 2016) is another reason to expect particular adjustments of corticospinal excitability following ECC exercise (Goodall et al., 2014). A lower EMG amplitude (Aagaard et al., 1998; Amiridis et al., 1996; Kellis and Baltzopoulos, 1998; Komi et al., 2000; Tesch et al., 1990; Westing et al., 1991), and a lower voluntary activation level (Amiridis et al., 1996; Westing et al., 1990) during maximal ECC contractions indicate an incapacity of the voluntary command to fully activate the muscle in untrained subjects. Moreover, while corticospinal

excitability is depressed during ECC contractions, authors have reported an enhanced corticospinal excitability, as indicated by a shortened SP (Duclay et al., 2014) and an improved activity of facilitatory neural networks (Howatson et al., 2011).

Löscher and Nordlund (2002) and Latella et al. (2018) compared the effects of single-joint ECC with CON repeated maximal elbow flexions on corticospinal excitability measured after the task. Both found no effect of contraction type on MEP size of agonist muscles. In addition, Löscher and Nordlund (2002) observed unchanged SP after both contraction types, suggesting no modification in corticospinal inhibition. Nevertheless, these similar outcomes appeared after the completion of a likely greater total mechanical work in ECC than CON, since participants carried-out a number of 143 maximal repetitions in each contraction type. Yet, performing more work might depress corticospinal excitability (McNeil et al., 2011a), but also trigger mechanisms enhancing it such as a rise in sympathetic activity (Buharin et al., 2013), or body temperature (Périard et al., 2011). Only in Garnier et al. (2018) did volunteers complete the same work in each knee extensor contraction type. In their study, for a similar MEP depression, SP lasted longer after the CON condition in the rectus femoris muscle (RF), indicating greater corticospinal inhibition following CON but not ECC bouts. Contractions were, however, performed at 80% MVIC, which corresponds to a lower relative intensity in ECC than CON. Then the modifications in corticospinal excitability reported might have concerned a smaller population of motoneurons in ECC (Duchateau and Enoka, 2016; Gandevia, 2001). Finally, these three studies showed various extent of MVIC loss adding a confound to the comparison of their results: -13% in Garnier et al., (2018); -31% in Latella et al., (2018); and -44% in Löscher and Nordlund, (2002).

In this context, the main goal of this study was to shed light on how contraction type (ECC versus CON) affects net corticospinal excitability after the completion of an exercise matched for both mechanical work and intensity. It was also critical to monitor fatigue for the reasons mentioned above. In order to avoid the confound of greater neural drive at higher exercise intensities (Lockyer et al., 2018; McDonnell et al., 2013; Weavil et al., 2015) participants realized maximal contractions in all conditions. A familiarization session warranted their ability to genuinely exercise at maximal intensity. We hypothesized that for the same exercise quantity (i.e. same mechanical work) and intensity (set as maximal), contraction type would not significantly affect post-exercise MEP size.

Methods

Participants

Ten healthy males (29.9 ± 11.8 years, 73.9 ± 9.5 kg, 179 ± 5 cm) participated in the study and signed an informed consent form. A medical check-up assured that none of them presented a history of neurological disorder or injury. The study was conducted in accordance with the declaration of Helsinki (2008).

Protocol design

Figure 1 depicts an overview of the experimental protocol. Volunteers visited the laboratory 5 times: the first session was devoted to familiarizing participants with the experimental procedures, and followed one week later by the first of four experimental sessions, separated by at least 72 h. Each experimental session started with a 10-min warm-up on a cycle-ergometer followed by 10 submaximal CON knee extensions. Then, subjects performed either maximal ECC or CON knee extensor contractions until reaching a targeted dynamic peak torque loss, or a given total mechanical work at the end of exercise. Knee extensor neuromuscular function and corticospinal excitability were assessed before (PRE), and immediately after (POST) the exercise. The participants performed first one of the two sessions targeting a dynamic peak torque loss (randomized order), then carried-out either the same session or completed the same work in the other contraction type (randomized order), and finished with the last session aiming at a given work.

Familiarization session: Subjects were familiarized to transcranial magnetic stimulation (TMS), femoral nerve stimulation, maximal voluntary isometric contraction (MVIC, N.m), and notably isokinetic CON and ECC knee extensor contractions. This session served to set the participant's position on the isokinetic ergometer (System Pro 4, Biodex Medical System, New York, NY), replicated during the experimental sessions. In addition, the participants completed three sets of twelve maximal ECC contractions in order to trigger a repeated-bout effect (McHugh, 2003), allowing a fair comparison between the responses to the subsequent CON and ECC exercise sessions.

Conditions targeting a dynamic peak torque loss: On two separate days, the participants performed two sets of maximal contractions in CON ($+60^\circ \cdot s^{-1}$) (CON_F) or ECC ($-60^\circ \cdot s^{-1}$) (ECC_F)

matched for dynamic peak torque loss. The baseline value was the average of the dynamic peak torques of the three first contractions of each session. The set of contractions terminated when the torque declined by 20% for three contractions in a row.

Conditions targeting a total work: At two other occasions, the subjects completed maximal ECC (ECC_W) or CON (CON_W) contractions, with the objective to match the total work (J) achieved during CON_F and ECC_F sessions, respectively.

Measurements

MVIC: The subjects carried-out MVICs at a 70° knee extension angle (0° being complete knee extension). Baseline MVIC was the best peak torque of two trials. A third MVIC was performed if the difference between the two first was more than 5%. One MVIC was performed after each exercise and served to adjust the submaximal contraction force developed during TMS and femoral nerve stimulations.

Dynamic contractions: Participants contracted their right knee extensors on an isokinetic dynamometer (System Pro 4, Biodex Medical System, New York, NY) at an angular speed of 60°.s⁻¹ over a 90° range of motion, with 15° below complete knee extension as upper limit. They were seated with a 90° hip flexion, the knee joint axis in line with the rotation axis of the dynamometer, and the leg strapped to the lever arm 2 cm above the malleoli. In all conditions, the subjects were instructed to execute each contraction at the maximal of their capabilities in an all-out fashion (i.e., regardless of exercise duration).

Electromyography: The experimenter shaved and cleaned the skin above the muscle bellies of the vastus lateralis (VL) and the rectus femoris (RF) muscles with alcohol swabs before placing self-adhesive pre-gelled bipolar electrodes (10 mm) (based on SENIAM guidance, seniam.org), and a reference electrode on the patella of the contralateral limb. EMG and torque signals were sampled at 2 kHz and amplified from 15 Hz to 2 kHz using a MP150 unit and stored for offline analysis in the Acqknowledge 4.2 software (Bipac Systems Inc., Santa Barbara, CA, USA). EMG RMS (root mean square) at rest was below 0.05 mV.

Peripheral nerve stimulation: Electrical stimulations were administered using a constant-current stimulator (Digitimer DS7, Hertfordshire, UK). The device was connected to a stylus held on the femoral nerve by the experimenter, and to a self-adhesive rectangular anode (10 × 5 cm) on the gluteus maximus muscles. The stimulation intensity used (135 ± 30 mA, 1000 μ s) was 120% of that above which higher stimulation intensities elicited no further increase in M-wave amplitude (M_{MAX}) at rest. Our goal was to ensure the recruitment of all the motor units in the muscle studied. One M_{MAX} was recorded during isometric knee extensions at 20% MVIC before and after the exercise of each session.

A superimposed electrical doublet at 167 Hz at the MVIC plateau (Dt_{sup} , 120% of M_{MAX}), was followed 5s later by a potentiated doublet (Dt) in the relaxed muscle. The voluntary activation level (VAL) was obtained by comparing the mechanical responses to the superimposed and potentiated Dt . The correction of Strojnik and Komi (1998) was applied to include the torque value at the moment of the stimulation ($MVIC_{stim}$). Behrens et al. (2017) demonstrated the reliability of this formula for the knee extensor muscles.

$$VAL = \left[1 - \left(\left(\frac{MVIC_{stim}}{MVIC} \right) \times \left(\frac{Dt_{sup}}{Dt} \right) \right) \right] \times 100$$

Transcranial magnetic stimulation: TMS was administered on the motor cortex area contralateral to the knee extensors, using a double-coned coil (Magstim, Whitland, Dyfed, UK) inducing a posterior to anterior direction current flow. The experimenter held the coil and sent all TMS pulses manually during isometric knee extensions corresponding to 20% MVIC (maintained for and separated by about 4 s). A tape was placed on the skull at the location of the hotspot. The active motor threshold was the “lowest TMS intensity that elicited a clearly visible response in at least three of five stimulations” (Sidhu et al., 2014). The stimulator intensity was set so as to obtain an MEP amplitude of about 50% of the maximal raw value (mV) in both the RF and the VL muscles (Garnier et al., 2019). Ten MEP were delivered at PRE and POST, as this number of stimulation is sufficient to provide consistent between-session reliability in MEP method (Cavaleri et al., 2017).

Data analysis

During the exercise: Raw torque data were used to screen for intra-session differences. In order to account for the baseline gap between ECC and CON, the average peak torque of the three last contractions was expressed as a percentage of the average of the three first contractions.

PRE and POST measurements: The average EMG RMS was calculated over 100 ms around the MVIC peak force and normalized to M_{MAX} amplitude ($EMG_{MAX} \text{ RMS}/M_{MAX}$). Along with VAL it indicates modifications beyond the neuromuscular junction (i.e. central fatigue), while changes in Dt (peak value) and M_{MAX} amplitude imply peripheral modifications (Millet and Lepers, 2004). MEP and M_{MAX} amplitudes and areas were measured with a cursor so as to take into account their varying shapes (Martin et al., 2006; Sidhu et al., 2009). As amplitude and area did not change differently, only amplitude is reported. The average MEP amplitude from each set of 10 waves (PRE and POST) was expressed as a percentage of M_{MAX} amplitude to consider modifications in muscle excitability. The background EMG RMS of M_{MAX} and MEP was analyzed over 25 ms before the stimulation artefact (Škarabot et al., 2018), and normalized to M_{MAX} amplitude recorded at 20% MVIC as well. We measured the SP manually from the stimulation artefact to the return of normal EMG (O'Leary et al., 2015), averaged the values from each set of 10 waves, and calculated MEP SP/ MEP amplitude ratio (Orth and Rothwell, 2004). The SP was scrutinized by analyzing the SP following the M_{MAX} (Cox and Cafarelli, 1999) in both VL and RF muscles, in an attempt to gauge changes in spinal inhibitory mechanisms (Taylor et al., 1999). Moreover, we calculated the ratio between the superimposed torques following MEP and M_{MAX} as an indirect indicator of the motoneuronal population recruited.

Statistical analysis

All the data are expressed as mean \pm standard deviation unless stated. All the data of an array that were more than 2 standard deviations below or above the mean value were removed (1.5% of the data). A Shapiro-Wilk test determined whether the data followed a normal distribution, which was the case of dynamic peak torque loss (% start), MVIC, VAL, Dt, M_{MAX} amplitude in the RF muscle, MEP SP, and M-wave SP in the RF muscle. We applied a logarithmic transformation to abnormal data (number of contractions per set, $EMG_{MAX} \text{ RMS}/M_{MAX}$ ratio, M_{MAX} amplitude in the RF muscle, MEP amplitude, MEP SP/ MEP amplitude ratio, M_{MAX} amplitude and MEP background EMG, M-wave SP in the VL muscle, superimposed MEP torque/ superimposed M_{MAX} torque ratio). The total work completed and the dynamic peak torque, remained abnormal despite a

logarithmic transformation. These variables were thus treated using Friedman's non-parametric ANOVA (analysis of variance), followed-up by Wilcoxon's matched pairs test. Two-way repeated measures ANOVA served to assess the effect of condition (ECC_F , CON_W , CON_F , ECC_W), time (PRE, POST), and interaction (time \times condition) on all the parametric variables listed above, except the number of contraction and the average dynamic peak torque. The two latter variables were analyzed using a one-way ANOVA. Tukey's HSD test followed significant ANOVA results. Greenhouse-Geisser's correction served to fix the P-value when the parametric data did not conform the assumption of sphericity. Cohen's d_z (2013) completed the P value of non-parametric and followed-up analyses (G*Power software version 3.1.9.4; Kiel University, Kiel Germany). Pearson's correlation coefficients were computed between Dt loss (N.m) and VAL loss (%), and MVIC loss (N.m) in CON and ECC.

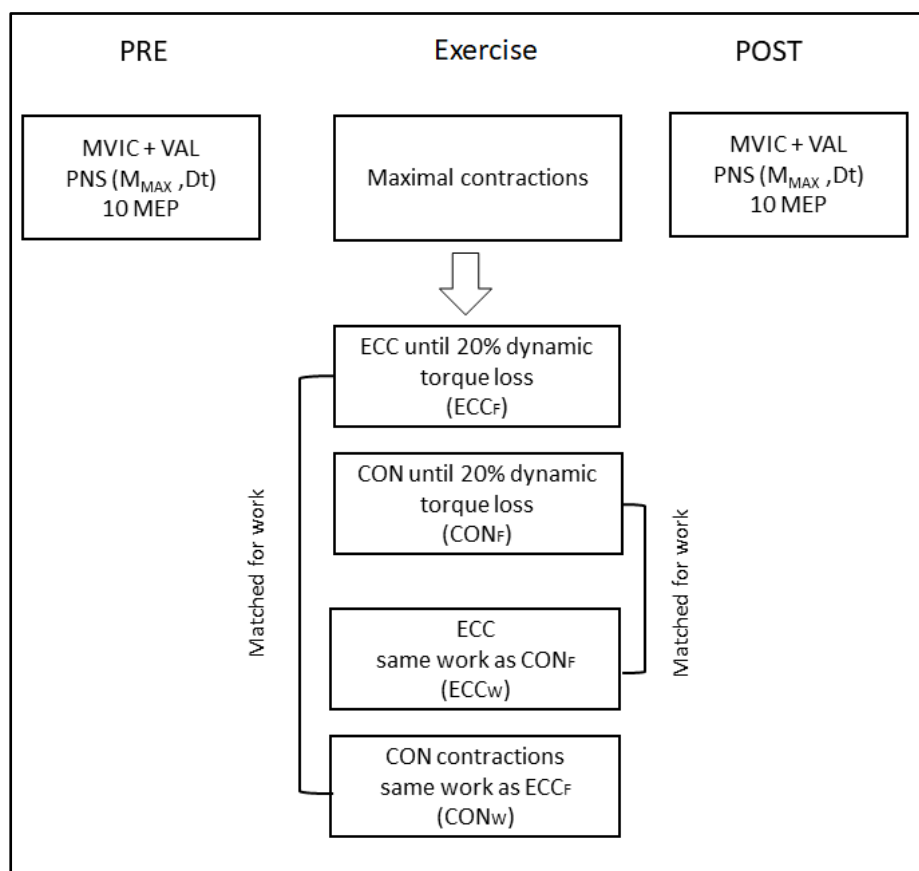


Figure 1 ECC_F ECC contractions performed until 20% of dynamic torque loss, CON_F CON contraction performed until 20% of dynamic torque loss, ECC_W ECC contractions performed until having completed the same work as in CON_F , CON_W ECC contractions carried-out until having completed the same work as in ECC_F , MVIC Maximal voluntary isometric contraction, PNS Peripheral nerve stimulation, VAL Voluntary activation level, Dt Double twitch, MEP Motor evoked potential.

Results

Knee extensor dynamic contractions

Table 1 indicates the number of contractions, the work completed, and the average dynamic peak torque corresponding to each session. In order to elicit the same dynamic peak torque loss ($-22.2 \pm 4.5\%$, $P = 0.96$, $dz = 0.12$) subjects performed 1.8 times more work in ECCF than CONF ($P = 0.03$; $dz = 0.85$). When completing a given work, the average dynamic peak torque was greater in ECC than CON (all $P < 0.01$; all $dz > 1.7$). The number of contractions was not significantly different between the sessions matched for work (all $P > 0.59$) despite a medium effect size (all $dz < 0.78$).

Table 1: Description of the exercise sets.

	ECC _F	CON _W	CON _F	ECC _W
Total work (10 ³ J)	10.2 ± 5.3	10.3 ± 5.3	5.8 ± 5.9	5.7 ± 5.6
Number of contractions	47 ± 33	66 ± 42	29 ± 33	29 ± 39
Average dynamic torque (N.m)	235 ± 68	147 ± 31 [§]	171 ± 41	252 ± 81.3

ECC_F: ECC contractions carried-out until 20% of dynamic torque loss. *CON_F*: CON contraction carried-out until 20% of dynamic torque loss. *ECC_W*: ECC contractions carried-out until having performed the same work as in *CON_F*. *CON_W*: ECC contractions carried-out until having performed the same work as in *ECC_F*. Values are expressed as mean ± standard deviation. Difference between the conditions matched for work: § means $P < 0.05$.

Fatigue during the dynamic exercise

Figure 2 shows the dynamic peak torque loss (% start) throughout all conditions. Dynamic peak torque was higher in ECC than CON at the start of the exercise by 81 ± 49 N.m ($P = 0.005$; all $dz = 1.7$), and after the completion of the same work by 100 ± 71.4 N.m (all $P < 0.01$; all $dz > 1.4$). The difference was accentuated after the contractions ($P < 0.001$, $dz = 0.82$). Dynamic peak torque loss was more pronounced in CON than ECC for the completion of the same work. It was $15.0 \pm 14.6\%$ lower in *CON_W* than *ECC_F* ($P = 0.02$; $dz = 1.02$), and $13.4 \pm 7.0\%$ lower in *CON_F* than *ECC_W* ($P < 0.001$; $dz = 1.92$).

Fatigue following the exercise

Figure 3 displays the MVIC, VAL and Dt values of all conditions. MVIC decreased with time ($P < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.70$) but showed no interaction effect ($P = 0.15$; $\eta_p^2 = 0.13$). VAL and Dt showed an interaction effect (all $P < 0.02$; all $\eta_p^2 > 0.23$). VAL declined by $12.5 \pm 14.3\%$ in ECCF ($P = 0.002$; $d_z = 0.52$), and by $7.5 \pm 6.5\%$ ($P < 0.027$) in ECC_W, yet did not change in CON_F nor CON_W (all $P > 0.87$; all $d_z < 0.54$). Dt decreased by $16.7 \pm 16.4\%$ ($P = 0.02$; $d_z = 0.78$) in CON_W, but remained unchanged in the other conditions (all $P > 0.57$; all $d_z < 0.65$).

At PRE the average M_{MAX} amplitude was 11.1 ± 5.5 mV in the VL muscle and 12.8 ± 6.7 mV in the RF muscle. ANOVA showed no effect of time nor condition on M_{MAX} amplitude in either muscle (all $P > 0.24$; all $\eta_p^2 < 0.04$). M_{MAX} background EMG was unaffected by time or condition (all $P > 0.24$; all $\eta_p^2 < 0.11$). ANOVA exhibited no change on EMG MAX RMS/ M_{MAX} ratio in the VL muscle (all $P > 0.15$; all $\eta_p^2 < 0.49$) while this ratio decreased with time ($P = 0.001$; $\eta_p^2 = 0.35$) in the RF muscle.

VAL decrease (%) was correlated to MVIC decrease (N.m) in ECC ($r = 0.54$; $P = 0.013$), but not in CON ($r = 0.12$; $P = 0.63$).

Corticospinal changes resulting from the exercise

MEP and M_{MAX} background EMG remained stable during the sessions (all $P < 0.06$; all $\eta_p^2 > 0.18$), so did the ratio between the superimposed torques corresponding to MEP and M_{MAX} ($P = 0.29$; $\eta_p^2 = 0.12$). Figure 4 represents the MEP amplitude and MEP SP/ MEP amplitude ratio for all conditions.

MEP amplitude declined with time in both muscles (all $P < 0.008$; all $\eta_p^2 > 0.18$). At PRE, MEP amplitude was $21.5 \pm 12.9\%$ of M_{MAX} in the VL muscle and $43.3 \pm 26.5\%$ of M_{MAX} in the RF muscle. MEP amplitude decreased from PRE to POST in the VL muscle ($-3.8 \pm 11.3\% M_{MAX}$) ($P < 0.01$; $d_z = 0.42$) and the RF muscle ($-13.3 \pm 17.0\% M_{MAX}$) ($P < 0.01$; $d_z = 0.67$). At PRE, the average MEP SP duration at PRE was of 106 ± 18 ms in the VL muscle and of 103 ± 17 ms in the RF muscle. It was unaffected by condition (all $P > 0.25$; all $\eta_p^2 < 0.12$) or time (all $P > 0.45$; all $\eta_p^2 < 0.11$). The MEP SP /MEP amplitude ratio increased from PRE to POST (VL muscle: $+22.4 \pm 46.9\%$; RF muscle: $+27.5 \pm 48.4\%$) (all $P < 0.001$; all $\eta_p^2 > 0.18$).

The raw SP following the MEP and the M_{MAX} in the RF muscle of a typical subject are illustrated in figure 5. M-wave SP in the RF muscle rose from 86 ± 17 ms to 92 ± 19 ms after the exercise ($P = 0.01$; $\eta_p^2 = 0.19$), while that in the VL muscle did not vary ($P = 0.06$; $\eta_p^2 = 0.11$).

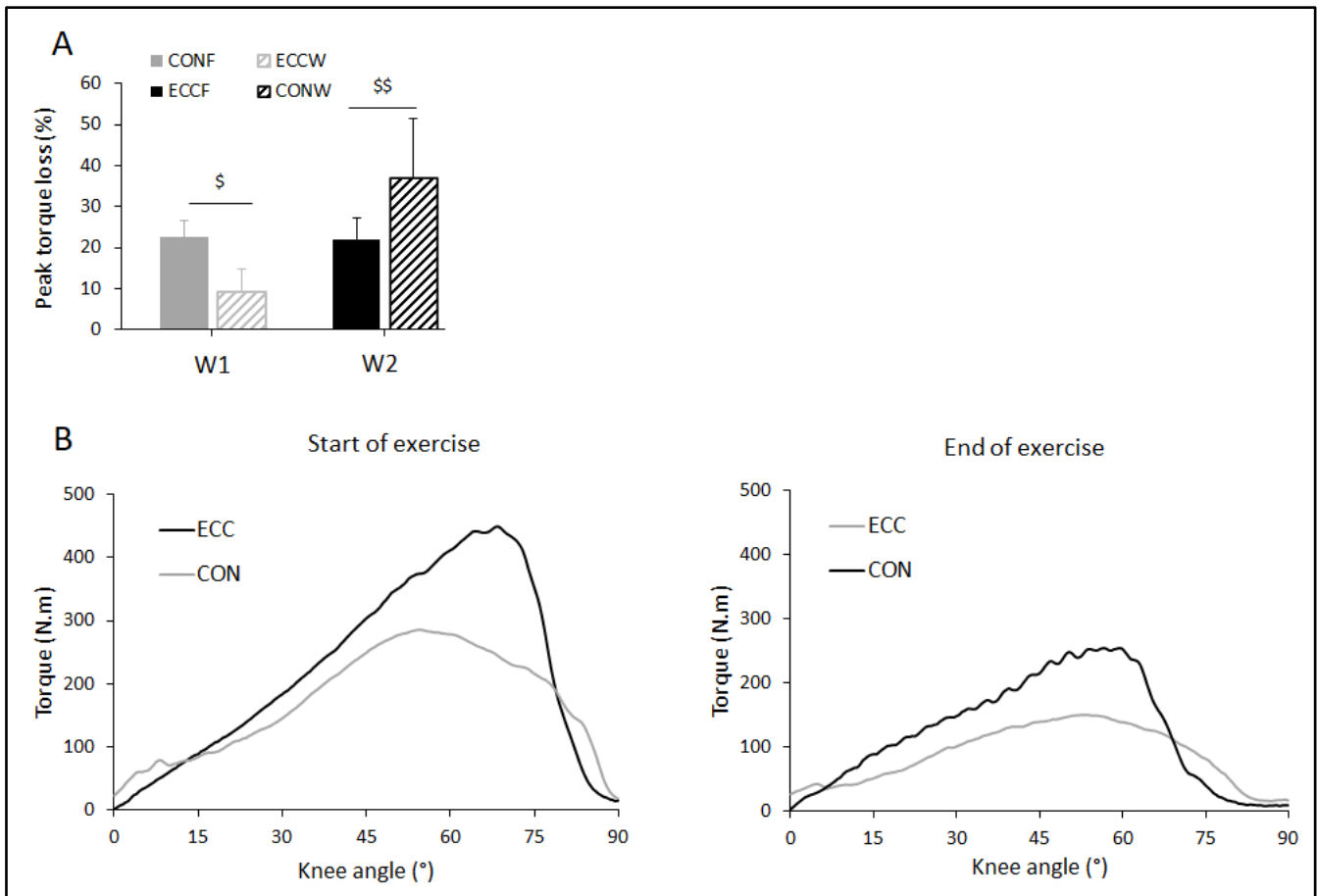


Figure 2 The panel a shows the decline in dynamic peak torque from the three first to the three last contractions of the exercise. The values are expressed as a percentage of those of the three first contractions of the first set of the same session. Sessions matched for work are illustrated in the same color (grey versus black). The panel b displays the evolution of the torque with knee angle during one maximal knee extension of a typical subject during an ECC and a CON contraction at the beginning and the end of the exercise. Different from the condition matched for work at a given time: \$ means $P < 0.05$; \$\$ means $P < 0.01$. ECC_F ECC contractions performed until 20% of dynamic torque loss, CON_F CON contraction performed until 20% of dynamic torque loss, ECC_W ECC contractions performed until having completed the same work as in CON_F , CON_W ECC contractions carried out until having completed the same work as in ECC_F . Work 1 (W1) corresponds to the $10.2 \pm 5.3 \times 10^3$ J performed in ECC_F and CON_W , and Work 2 (W2) refers to the $5.8 \pm 5.9 \times 10^3$ J completed in CON_F and ECC_W .

Discussion

The goal of this work was to assess the influence of contraction type on neuromuscular fatigue and corticospinal excitability, after maximal dynamic contractions performed until having completed a given mechanical work. Despite the absence of effect of contraction type on the magnitude of fatigue (i.e. MVIC), we found peripheral fatigue after one CON session, and central fatigue subsequent to all ECC sessions. In accordance with our hypothesis, contraction type exerted no significant influence on MEP amplitude. MEP SP was not modulated either, although M-wave SP rose in the RF muscle, but not in the VL muscle.

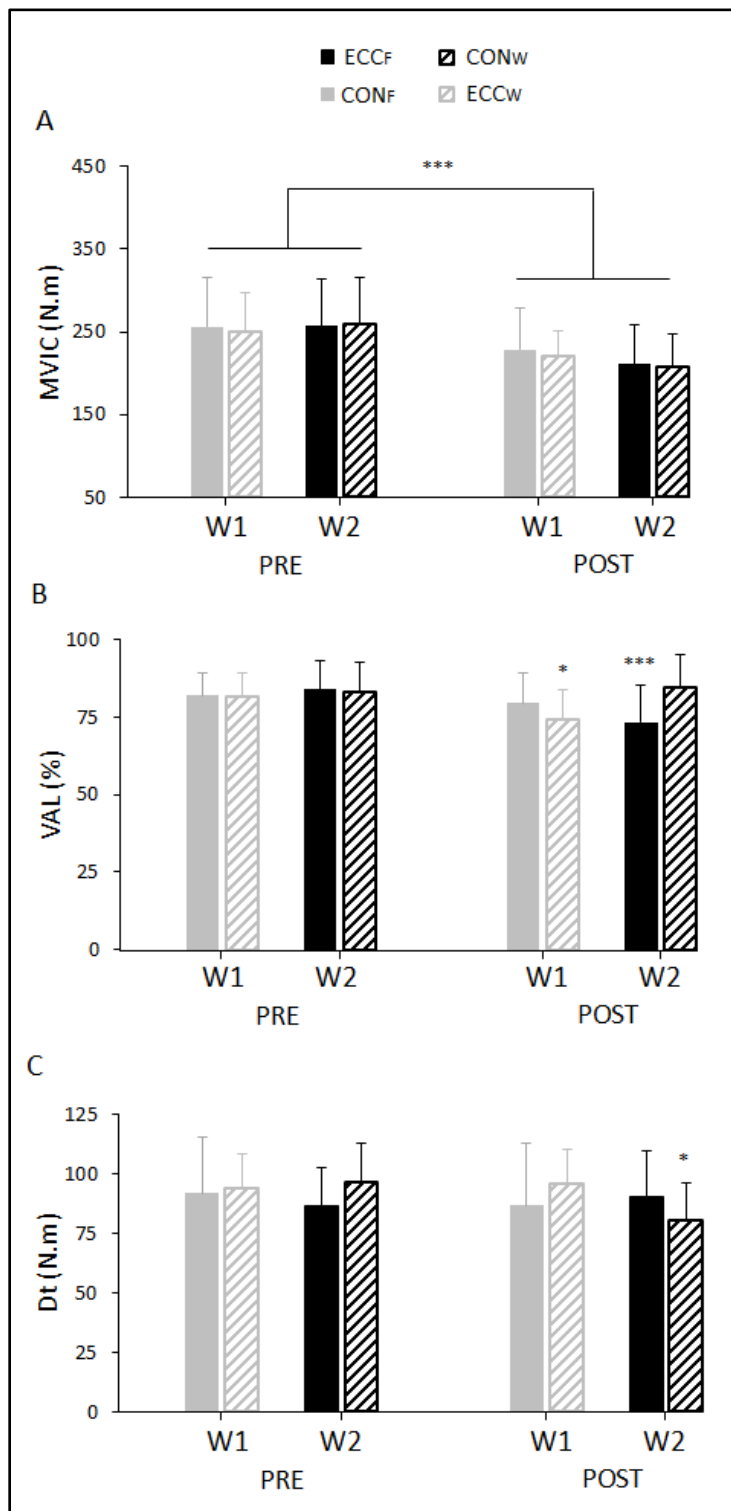


Figure 3 The figure represents the MVIC (maximal isometric contraction) (a), the VAL (voluntary activation level) (b), and the Dt (torque evoked via a double twitch) (c), before (PRE) and after (POST) the exercise. Sessions matched for work are illustrated in the same color (grey versus black). Different from PRE: *means $P < 0.05$; ***means $P < 0.001$, ECC_F ECC contractions performed until 20% of dynamic torque loss, CON_F CON contraction performed until 20% of dynamic torque loss, ECC_W ECC contractions performed until having completed the same work as in CON_F , CON_W ECC contractions carried out until having completed the same work as in ECC_F . Work 1 (W1) corresponds to the amount of work performed in ECC_F and CON_W , and Work 2 (W2) to the work completed in CON_F and ECC_W .

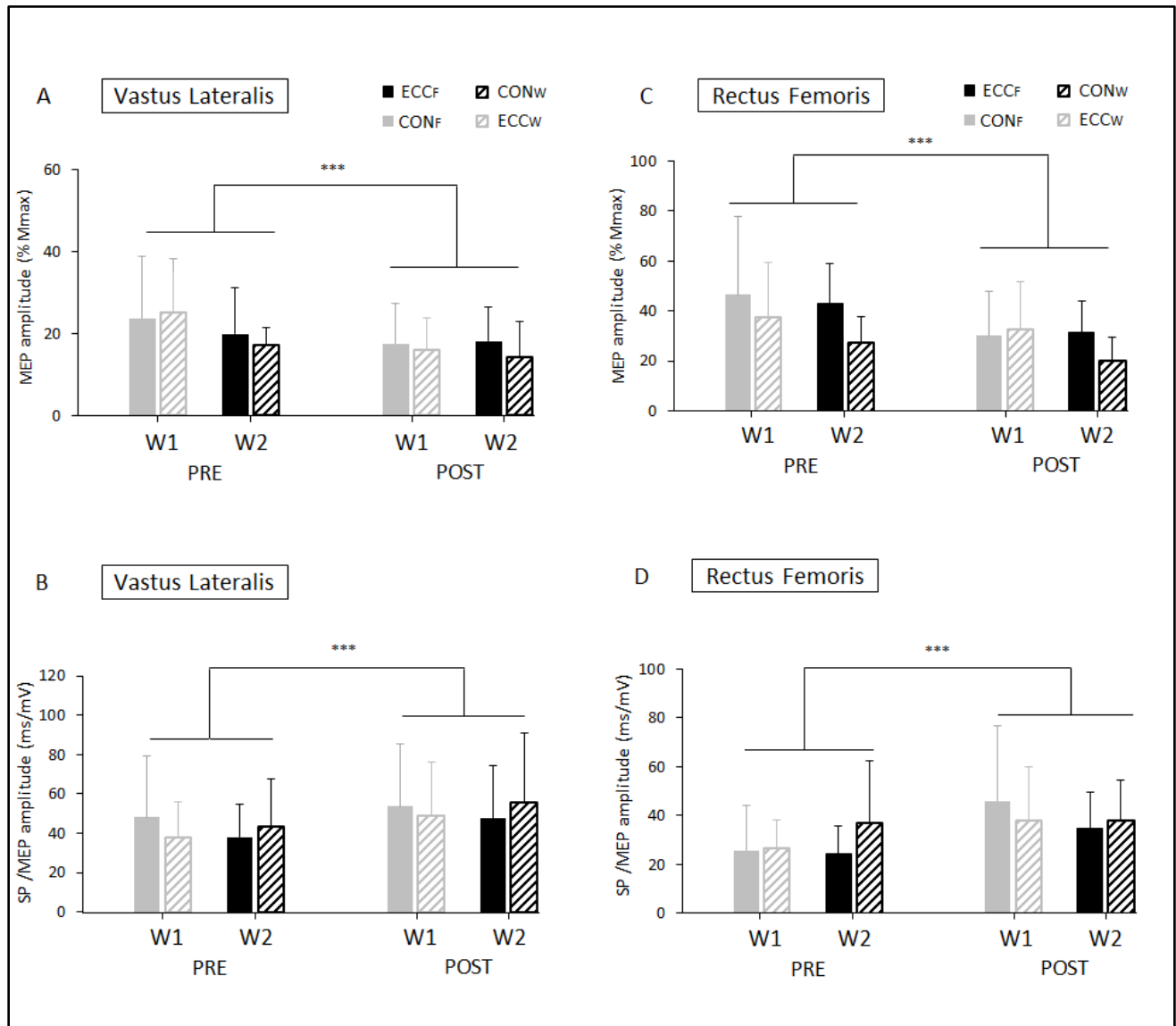


Figure 4 The figure shows MEP (motor evoked potential) amplitude and SP (silent period) normalized to MEP amplitude of the vastus lateralis (a and b), and of the rectus femoris muscles (c and d) at PRE and POST. Sessions matched for work are illustrated in the same color (grey versus black). ***Different from PRE ($P < 0.001$). ECC_F ECC contractions performed until 20% of dynamic torque loss, CON_F CON contraction performed until 20% of dynamic torque loss, ECC_W ECC contractions performed until having completed the same work as in CON_F, CON_W ECC contractions carried-out until having completed the same work as in ECC_F. Work 1 (W1) corresponds to the amount of work performed in ECC_F and CON_W, and Work 2 (W2) to the work completed in CON_F and ECC_W.

Effect of work on neuromuscular fatigue

After having completed the same amount of work, dynamic peak torque dropped more with CON than ECC contractions (i.e. CON_F vs ECC_W and CON_W vs ECC_F). MVIC losses were, however, not different between the conditions at exercise termination. We hereby confirm the greater sensitivity of dynamic than isometric torque as indicator of fatigue following maximal dynamic exercise (Place and Millet, 2019).

VAL declined in both ECC sessions. Thus, when a sufficient amount of work was achieved, CON induced preferentially peripheral and ECC contractions provoked central fatigue, respectively. The moderate correlation between MVIC decline and VAL decline after ECC contractions corroborates the latter observation and is coherent with the findings of Souron et al., (2018). The absence of decrease in VAL post CON exercise likely reflects a specificity of fatigue resulting from CON work. The decrease in the $EMG_{MAX} RMS/M_{MAX}$ in the RF muscle suggests a weaker motor command during MVIC, which coincides with the lower VAL observed in ECC. The absence of modulations of the $EMG_{MAX} RMS/M_{MAX}$ in the VL muscle seems to indicate no alteration of the motor command towards this muscle, which thus appears not to have been involved in the reduction of VAL with time. Nonetheless, it must be noted that the EMG RMS of a single muscle is a reductive indicator of the command sent to a muscle group such as the quadriceps, and even to the muscle itself because the activity of all the firing motor units cannot be fully detected (Farina et al., 2004).

Dt amplitude dropped in CON_W but not in CON_F , as more work was performed than in the former condition. Souron et al. (2018) found Dt amplitude to decrease only as from an hour after the end of ECC exercise. In our work, the twitch evoked by a high-frequency doublet remained unaffected by ECC work, indicating limited alterations of the contractile process. This is coherent with the findings of Souron et al. (2018) and of Garnier et al. (2018), who reported more pronounced evoked peak torque depression using a twitch at 10Hz than at 100Hz after ECC, revealing a larger contribution of impaired excitation-contraction coupling than damaged contractile proteins in peripheral fatigue (Verges et al., 2009). Although the participants of our study were familiar to ECC maximal contractions, this type of exercise is known for the sarcomere damage it causes even in trained subjects (Byrne et al., 2004). In fact, the unchanged high-frequency Dt amplitude we observed would indicate limited damage of the contractile proteins only if we had observed a more depressed low-frequency Dt amplitude, which we have not tested here. A potentiation effect (Froyd et al., 2018; Mador et al., 1994) might also have occurred due to repeated contractions, compensating for peripheral fatigue. Since exercise did not affect M_{MAX} amplitude, peripheral fatigue should result from factors other than sarcolemmal excitability, namely impaired calcium release or contractile proteins damage as mentioned above (Allen et al., 2008).

MEP amplitude decreased in both muscles after the completion of a given work, independently from contraction type. Fatigue would be responsible for this, impairing motoneuronal excitability (McNeil et al., 2011b), while the amount of work performed does not appear to have any influence. Yet we cannot exclude that contraction type influenced the excitability at the cortical and/ or the spinal levels distinctly. An enhanced excitability at one level would counterbalance a depressed excitability at the other level, and lead to a similar MEP size. Studies that focused on a single contraction type depicted prolonged SP after CON (Goodall et al., 2018; Gruet et al., 2014; Kennedy et al., 2016; Williams et al., 2014) but not after ECC contractions (Goodall et al., 2017). Furthermore, ECC contractions tended to decrease short-interval intra-cortical inhibition (Pitman and Semmler, 2012), which is coherent with the conclusions drawn based on SP. Those results are in line with those of Garnier et al. (2018), whose participants completed the same work in both contraction types. The fact that in their study the subjects performed contractions at a submaximal intensity while in ours they produced maximal efforts, likely explains the absence of effect of contraction type on SP we found. This stability with time suggests no variation in corticospinal inhibition (Inghilleri et al., 1993; Taylor et al., 1997). Yet, depressed MEP amplitude usually yields shorter SP for a given background EMG (Orth and Rothwell, 2004), while here the increased ratio MEP SP/MEP amplitude showed a more pronounced relative corticospinal inhibition by the mechanisms underlying SP- the GABA_B neurotransmitters at the cortical level. Then the intensity of the neural command through the corticospinal pathway would largely determine the corticospinal modulations remaining after the exercise. Data from Löscher and Nordlund (2002) strengthen this assumption as they observed no effect of- maximal- contraction type on SP either.

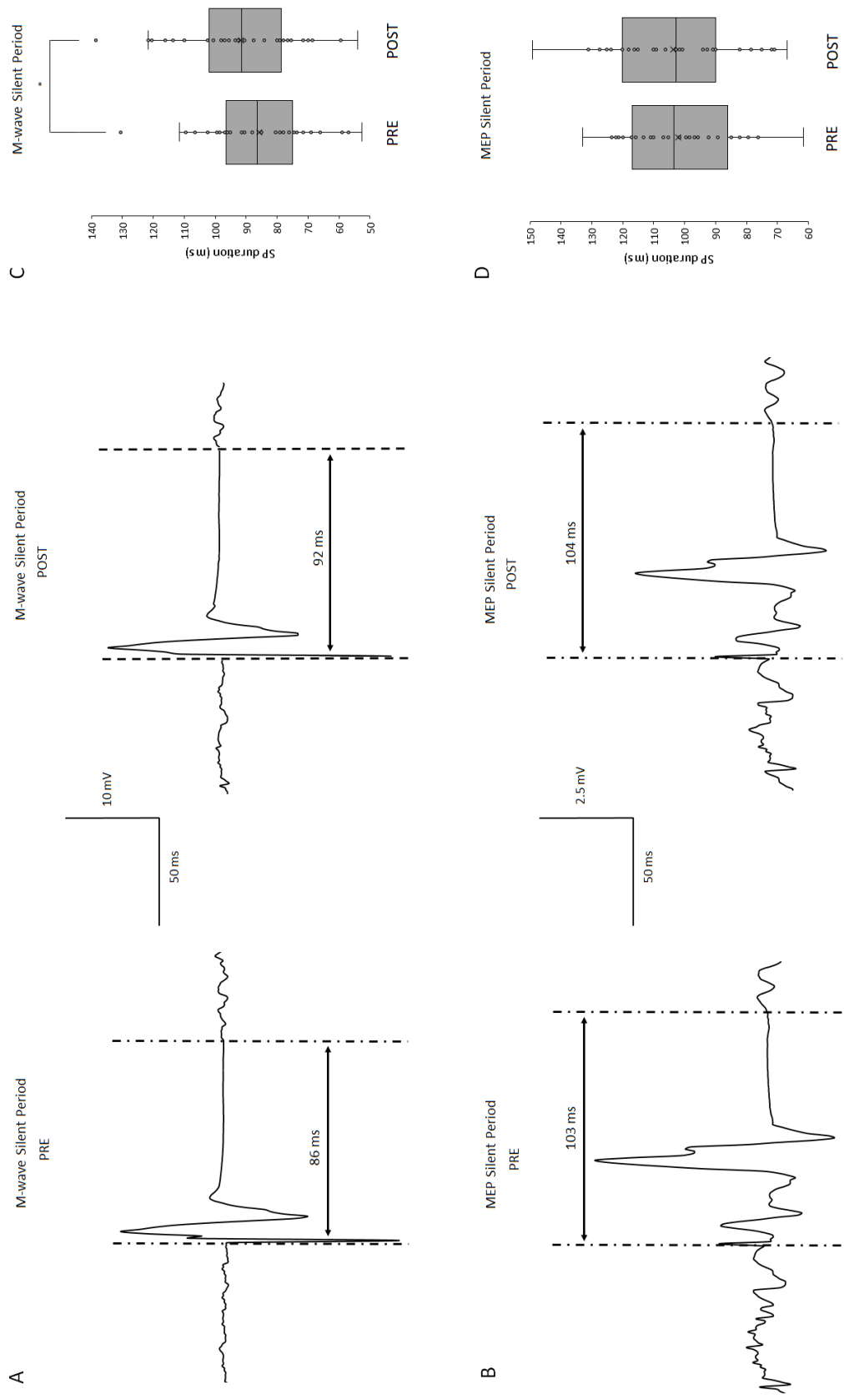


Figure 5 The figure illustrates M-wave silent period (A) and MEP (motor evoked potential) silent period (B) from the rectus femoris muscle of a typical subject, before (PRE) and after the exercise (POST). The distance covered by each bidirectional arrow represents silent period duration. The panels C and D represent the silent period of M-wave and of MEP, respectively, of all participants. *: Different from PRE ($P < 0.05$).

Note that MEP amplitude was smaller at POST than PRE while the size of M-wave remained stable.

Effect of work on corticospinal excitability

So as to estimate possible spinal influences on SP, we analyzed the SP following M_{MAX} . Beforehand, it must be specified that M-wave SP concerned a larger population of motoneurons than that of MEP, evoked at a lower relative stimulation intensity. M-wave SP appears to be partly due to antidromic collisions (Renshaw, 1941), which we assume were of similar importance prior to and after exercise given the constant M_{MAX} background EMG and the same supramaximal stimulation used to evoke M_{MAX} . As a matter of fact, the lengthened SP in the RF muscle would likely result from intrinsic physiological mechanisms, namely a depressed neural conduction velocity (Taylor et al., 1999), diminished muscle spindle discharges, or greater Golgi tendon organ inputs (Škarabot et al., 2019; Taylor et al., 1999; Yacyshyn et al., 2016). We verified that the superimposed torques associated to MEP and to M_{MAX} did not significantly vary across the sessions, supporting the assumption that the SP subsequent to each wave concerned a comparable population of motoneurons, and probably stimulated muscle spindle and Golgi tendon organs similarly- this does not guarantee the same firing from these afferents. Other spinal inhibitory mechanisms are likely to have occurred, including a longer motoneuronal after-hyperpolarization period, and especially, Renshaw's recurrent inhibition (Ziemann et al., 1993). Given that M_{MAX} and MEP were recorded during contractions of the same intensity, all the motoneurons silent following M_{MAX} were most likely silent after MEP too. Then, the spinal inhibitory phenomena highlighted by the change in M-wave SP should also concern MEP SP. In the RF muscle, M-wave SP lengthened, signifying increased spinal inhibition. MEP SP would have remained constant due to a shift in the facilitation/inhibition balance towards facilitation at the cortical or the pyramidal nerve levels. In the VL muscle, neither M-wave SP nor MEP SP evolved, letting assume that either no phenomena such as those described above took place, or that inhibitory mechanisms were compensated for by, for example, an enhanced activity of the Na⁺-K⁺ pump (Hicks and McComas, 1989). Interestingly, the lengthened RF muscle SP and unchanged VL muscle SP are consistent with the attenuated neural drive towards the former and the unchanged neural drive towards the latter, respectively (assessed via $EMG_{MAX} RMS/M_{MAX}$). Altogether, our findings suggest that spinal mechanisms would have inhibited the central command sent to the RF. We suggest this has to do with the distinct involvement of the two muscles in knee extension at low force levels. Namely, MEP and M_{MAX} were elicited at 25% MVIC, an intensity at which the RF muscle is relatively less recruited than the VL muscle (Alkner et al.,

2000). Then, a smaller proportion of the motoneurons innervating the RF muscle might have been activated during the stimulations.

Effect of fatigue etiology on corticospinal excitability

Fatigue attenuates spinal excitability for a given background EMG (Martin et al., 2006; McNeil et al., 2011a; Weavil et al., 2016), and can prolong MEP SP duration (Goodall et al., 2018). Fatigue is also known to be specific to the exercise performed (Enoka and Stuart, 1992; Place and Millet, 2019), visible in our experiment through its distinct etiology following CON and ECC exercises. While we found no difference in MEP amplitude decline between the conditions, it seems that fatigue origin could influence corticospinal excitability. For instance, if peripheral fatigue is caused by reduced calcium release from the sarcoplasmic reticulum (Allen et al., 2008) in response to a given motoneuronal firing, or by damaged contractile proteins, it will probably not affect MEP size- at least not taking into account inhibitory feedbacks. Presynaptic inhibition of muscle spindle discharges due to type III-IV afferents would depress corticospinal excitability (McNeil et al., 2011b; Sidhu et al., 2014). On the other hand, central fatigue, due to a shift in the balance between excitation-inhibition towards inhibition (Taylor and Gandevia, 2008), generates depressed MEP area (Weavil et al., 2016).

One explanation for the constant MEP depression we found regardless of fatigue origin is that MEP amplitude and MEP SP are not very sensitive to fatigue etiology. In this case the corticospinal pathway would adjust the excitability at its different levels in order to yield a given net excitability, depending notably on fatigue magnitude (McNeil et al., 2011a), but not- or little- on its origin. It should also be noted that VAL was assessed at maximal exercise intensity while MEP were evoked at 20% of that intensity, making it hard to relate one parameter to the other. Moreover, VAL reflects the central contribution in force production of several muscles while MEP focuses on one muscle only.

Conclusion

After the completion of a given amount of work with maximal ECC or CON knee extensors contractions, net corticospinal excitability decreased in both the VL and the RF muscles, independently from contraction type. Our data let infer that spinal inhibitory mechanisms affected the RF muscle, which we cannot ascertain regarding the VL muscle. Even though maximal isometric torque losses were similar after exercise, CON contractions provoked

peripheral fatigue whereas ECC exercise induced preferentially central fatigue, potentially affecting the origin of changes in corticospinal excitability. The impact of fatigue magnitude and its etiology on the responsiveness of the corticospinal pathway should thus be cautiously considered in future studies studying the modulations of corticospinal excitability in response to fatiguing exercise.

References

- Aagaard, P., Simonsen, E., Andersen, J., Magnusson, S., Halkjær-Kristensen, J., Dyhre-Poulsen, P., 1998. NEURAL INHIBITION DURING ECCENTRIC AND CONCENTRIC QUADRICEPS CONTRACTION: EFFECTS OF RESISTANCE TRAINING. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30.
- Abbott, B.C., Bigland, B., Ritchie, J.M., 1952. The physiological cost of negative work. *J. Physiol.* 117, 380–390. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004755>
- Alkner, B.A., Tesch, P.A., Berg, H.E., 2000. Quadriceps EMG/force relationship in knee extension and leg press. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32, 459–463. <https://doi.org/10.1097/00005768-200002000-00030>
- Allen, D.G., Lamb, G.D., Westerblad, H., 2008. Skeletal Muscle Fatigue: Cellular Mechanisms. *Physiol. Rev.* 88, 287–332. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2007>
- Amiridis, I.G., Martin, A., Morlon, B., Martin, L., Cometti, G., Pousson, M., van Hoecke, J., 1996. Co-activation and tension-regulating phenomena during isokinetic knee extension in sedentary and highly skilled humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* 73, 149–156. <https://doi.org/10.1007/BF00262824>
- Behrens, M., Husmann, F., Gube, M., Felser, S., Weippert, M., Bruhn, S., Zschorlich, V., Mau-Moeller, A., 2017. Intersession reliability of the interpolated twitch technique applied during isometric, concentric, and eccentric actions of the human knee extensor muscles. *Muscle Nerve* 56, 324–327. <https://doi.org/10.1002/mus.25498>
- Buharin, V.E., Butler, A.J., Rajendra, J.K., Shinohara, M., 2013. Enhanced corticospinal excitability with physiologically heightened sympathetic nerve activity. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 114, 429–435. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01586.2011>
- Byrne, C., Twist, C., Eston, R., 2004. Neuromuscular function after exercise-induced muscle damage: theoretical and applied implications. *Sports Med. Auckl. NZ* 34, 49–69. <https://doi.org/10.2165/00007256-200434010-00005>
- Cavaleri, R., Schabrun, S.M., Chipchase, L.S., 2017. The number of stimuli required to reliably assess corticomotor excitability and primary motor cortical representations using transcranial magnetic stimulation (TMS): a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 6, 48. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0440-8>
- Clos, P., Laroche, D., Stapley, P.J., Lepers, R., 2019. Neuromuscular and Perceptual Responses to Sub-Maximal Eccentric Cycling. *Front. Physiol.* 10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00354>
- Cohen, J., 2013. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780203771587>

- Cox, D.M., Cafarelli, E., 1999. The mixed nerve silent period is prolonged during a submaximal contraction sustained to failure. *Muscle Nerve* 22, 320–328. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199903\)22:3<320::aid-mus4>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199903)22:3<320::aid-mus4>3.0.co;2-1)
- Davranche, K., Temesi, J., Verges, S., Hasbroucq, T., 2015. Transcranial magnetic stimulation probes the excitability of the primary motor cortex: A framework to account for the facilitating effects of acute whole-body exercise on motor processes. *J. Sport Health Sci.* 4, 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2014.09.001>
- Duchateau, J., Enoka, R.M., 2016. Neural control of lengthening contractions. *J. Exp. Biol.* 219, 197–204. <https://doi.org/10.1242/jeb.123158>
- Duclay, J., Pasquet, B., Martin, A., Duchateau, J., 2014. Specific modulation of spinal and cortical excitabilities during lengthening and shortening submaximal and maximal contractions in plantar flexor muscles. *J. Appl. Physiol.* 117, 1440–1450. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00489.2014>
- Enoka, R.M., Stuart, D.G., 1992. Neurobiology of muscle fatigue. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 72, 1631–1648. <https://doi.org/10.1152/jappl.1992.72.5.1631>
- Farina, D., Merletti, R., Enoka, R.M., 2004. The extraction of neural strategies from the surface EMG. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 96, 1486–1495. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01070.2003>
- Froyd, C., Beltrami, F., Noakes, T., 2018. Neuromuscular Fatigue at Task Failure and During Immediate Recovery after Isometric Knee Extension Trials. *Sports* 6, 156. <https://doi.org/10.3390/sports6040156>
- Gandevia, S.C., 2001. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol. Rev.* 81, 1725–1789. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1725>
- Garnier, Y.M., Paizis, C., Lepers, R., 2018. Corticospinal changes induced by fatiguing eccentric versus concentric exercise. *Eur. J. Sport Sci.* 0, 1–11. <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1497090>
- Garnier, Y.M., Paizis, C., Martin, A., Lepers, R., 2019. Corticospinal excitability changes following downhill and uphill walking. *Exp. Brain Res.* <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05576-1>
- Goodall, S., Howatson, G., Romer, L., Ross, E., 2014. Transcranial magnetic stimulation in sport science: A commentary. *Eur. J. Sport Sci.* 14, S332–S340. <https://doi.org/10.1080/17461391.2012.704079>
- Goodall, S., Howatson, G., Thomas, K., 2018. Modulation of specific inhibitory networks in fatigued locomotor muscles of healthy males. *Exp. Brain Res.* 236, 463–473. <https://doi.org/10.1007/s00221-017-5142-x>
- Goodall, S., Thomas, K., Barwood, M., Keane, K., Gonzalez, J.T., St Clair Gibson, A., Howatson, G., 2017. Neuromuscular changes and the rapid adaptation following a bout of damaging eccentric exercise. *Acta Physiol. Oxf. Engl.* 220, 486–500. <https://doi.org/10.1111/apha.12844>
- Gruet, M., Temesi, J., Rupp, T., Levy, P., Verges, S., Millet, G.Y., 2014. Dynamics of corticospinal changes during and after high-intensity quadriceps exercise. *Exp. Physiol.* 99, 1053–1064. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.078840>

- Hicks, A., McComas, A.J., 1989. Increased sodium pump activity following repetitive stimulation of rat soleus muscles. *J. Physiol.* 414, 337–349. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1989.sp017691>
- Howatson, G., Taylor, M.B., Rider, P., Motawar, B.R., McNally, M.P., Solnik, S., DeVita, P., Hortobágyi, T., 2011. Ipsilateral motor cortical responses to TMS during lengthening and shortening of the contralateral wrist flexors. *Eur. J. Neurosci.* 33, 978–990. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07567.x>
- Inghilleri, M., Berardelli, A., Cruccu, G., Manfredi, M., 1993. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J. Physiol.* 466, 521–534.
- Kellis, E., Baltzopoulos, V., 1998. Muscle activation differences between eccentric and concentric isokinetic exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30, 1616–1623.
- Kennedy, D.S., McNeil, C.J., Gandevia, S.C., Taylor, J.L., 2016. Effects of fatigue on corticospinal excitability of the human knee extensors. *Exp. Physiol.* 101, 1552–1564. <https://doi.org/10.1113/EP085753>
- Komi, P., Linnamo, V., Silventoinen, P., Sillanpää, M., 2000. Force and EMG power spectrum during eccentric and concentric actions. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32, 1757–1762.
- LaStayo, P., Marcus, R., Dibble, L., Frajacomo, F., Lindstedt, S., 2013. Eccentric exercise in rehabilitation: safety, feasibility, and application. *J. Appl. Physiol.* 116, 1426–1434. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00008.2013>
- Latella, C., Goodwill, A.M., Muthalib, M., Hendy, A.M., Major, B., Nosaka, K., Teo, W.P., 2018. Effects of eccentric versus concentric contractions of the biceps brachii on intracortical inhibition and facilitation. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* <https://doi.org/10.1111/sms.13334>
- Lockyer, E.J., Benson, R.J., Hynes, A.P., Alcock, L.R., Spence, A.-J., Button, D.C., Power, K.E., 2018. Intensity matters: effects of cadence and power output on corticospinal excitability during arm cycling are phase- and muscle-dependent. *J. Neurophysiol.* <https://doi.org/10.1152/jn.00358.2018>
- Löscher, W.N., Nordlund, M.M., 2002. Central fatigue and motor cortical excitability during repeated shortening and lengthening actions. *Muscle Nerve* 25, 864–872. <https://doi.org/10.1002/mus.10124>
- Lovering, R.M., Brooks, S.V., 2013. Eccentric exercise in aging and diseased skeletal muscle: good or bad? *J. Appl. Physiol.* 116, 1439–1445. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00174.2013>
- Mador, M.J., Magalang, U.J., Kufel, T.J., 1994. Twitch potentiation following voluntary diaphragmatic contraction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149, 739–743. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.3.8118645>
- Martin, P.G., Gandevia, S.C., Taylor, J.L., 2006. Output of human motoneuron pools to corticospinal inputs during voluntary contractions. *J. Neurophysiol.* 95, 3512–3518. <https://doi.org/10.1152/jn.01230.2005>
- McDonnell, M.N., Buckley, J.D., Opie, G.M., Ridding, M.C., Semmler, J.G., 2013. A single bout of aerobic exercise promotes motor cortical neuroplasticity. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 114, 1174–1182. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01378.2012>

- McHugh, M.P., 2003. Recent advances in the understanding of the repeated bout effect: the protective effect against muscle damage from a single bout of eccentric exercise. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 13, 88–97.
- McNeil, C.J., Giesebrecht, S., Gandevia, S.C., Taylor, J.L., 2011a. Behaviour of the motoneurone pool in a fatiguing submaximal contraction. *J. Physiol.* 589, 3533–3544. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.207191>
- McNeil, C.J., Giesebrecht, S., Khan, S.I., Gandevia, S.C., Taylor, J.L., 2011b. The reduction in human motoneurone responsiveness during muscle fatigue is not prevented by increased muscle spindle discharge. *J. Physiol.* 589, 3731–3738. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.210252>
- Millet, G.Y., Lepers, R., 2004. Alterations of neuromuscular function after prolonged running, cycling and skiing exercises. *Sports Med. Auckl. NZ* 34, 105–116. <https://doi.org/10.2165/00007256-200434020-00004>
- O’Leary, T.J., Morris, M.G., Collett, J., Howells, K., 2015. Reliability of single and paired-pulse transcranial magnetic stimulation in the vastus lateralis muscle. *Muscle Nerve* 52, 605–615. <https://doi.org/10.1002/mus.24584>
- Orth, M., Rothwell, J.C., 2004. The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 115, 1076–1082. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.025>
- Périard, J.D., Caillaud, C., Thompson, M.W., 2011. Central and peripheral fatigue during passive and exercise-induced hyperthermia. *Med. Sci. Sports Exerc.* 43, 1657–1665. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182148a9a>
- Pitman, B.M., Semmler, J.G., 2012. Reduced short-interval intracortical inhibition after eccentric muscle damage in human elbow flexor muscles. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 113, 929–936. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00361.2012>
- Place, N., Millet, G.Y., 2019. Quantification of Neuromuscular Fatigue: What Do We Do Wrong and Why? *Sports Med.* <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01203-9>
- Renshaw, B., 1941. Influence of discharge of motoneurons upon excitation of neighboring motoneurons. *J. Neurophysiol.* 4, 167–183. <https://doi.org/10.1152/jn.1941.4.2.167>
- Sidhu, S.K., Bentley, D.J., Carroll, T.J., 2009. Locomotor exercise induces long-lasting impairments in the capacity of the human motor cortex to voluntarily activate knee extensor muscles. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 106, 556–565. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90911.2008>
- 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. *J. Physiol.* 592, 5011–5024. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.275438>
- Škarabot, J., Mesquita, R.N.O., Brownstein, C.G., Ansdell, P., 2019. Myths and Methodologies: How loud is the story told by the transcranial magnetic stimulation-evoked silent period? *Exp. Physiol.* 104, 635–642. <https://doi.org/10.1113/EP087557>
- Škarabot, J., Tallent, J., Goodall, S., Durbaba, R., Howatson, G., 2018. Corticospinal excitability during shortening and lengthening actions with incremental torque output. *Exp. Physiol.* 0. <https://doi.org/10.1113/EP087347>

- Souron, R., Nosaka, K., Jubeau, M., 2018. Changes in central and peripheral neuromuscular fatigue indices after concentric versus eccentric contractions of the knee extensors. *Eur. J. Appl. Physiol.* 118, 805–816. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3816-0>
- Strojnik, V., Komi, P.V., 1998. Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 84, 344–350. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.1.344>
- Taylor, J.L., Allen, G.M., Butler, J.E., Gandevia, S.C., 1997. Effect of contraction strength on responses in biceps brachii and adductor pollicis to transcranial magnetic stimulation. *Exp. Brain Res.* 117, 472–478.
- Taylor, J.L., Butler, J.E., Gandevia, S.C., 1999. Altered responses of human elbow flexors to peripheral-nerve and cortical stimulation during a sustained maximal voluntary contraction. *Exp. Brain Res.* 127, 108–115. <https://doi.org/10.1007/s002210050779>
- Taylor, J.L., Gandevia, S.C., 2008. A comparison of central aspects of fatigue in submaximal and maximal voluntary contractions. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 104, 542–550. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01053.2007>
- Tesch, P.A., Dudley, G.A., Duvoisin, M.R., Hather, B.M., Harris, R.T., 1990. Force and EMG signal patterns during repeated bouts of concentric or eccentric muscle actions. *Acta Physiol. Scand.* 138, 263–271. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1990.tb08846.x>
- 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. *J. Appl. Physiol.* 106, 701–710. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01051.2007>
- Weavil, J.C., Sidhu, S.K., Mangum, T.S., Richardson, R.S., Amann, M., 2016. Fatigue diminishes motoneuronal excitability during cycling exercise. *J. Neurophysiol.* 116, 1743–1751. <https://doi.org/10.1152/jn.00300.2016>
- Weavil, J.C., Sidhu, S.K., Mangum, T.S., Richardson, R.S., Amann, M., 2015. Intensity-dependent alterations in the excitability of cortical and spinal projections to the knee extensors during isometric and locomotor exercise. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* 308, R998–R1007. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00021.2015>
- Westing, S.H., Cresswell, A.G., Thorstensson, A., 1991. Muscle activation during maximal voluntary eccentric and concentric knee extension. *Eur. J. Appl. Physiol.* 62, 104–108. <https://doi.org/10.1007/BF00626764>
- Westing, S.H., Seger, J.Y., Thorstensson, A., 1990. Effects of electrical stimulation on eccentric and concentric torque-velocity relationships during knee extension in man. *Acta Physiol. Scand.* 140, 17–22. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1990.tb08971.x>
- Williams, P.S., Hoffman, R.L., Clark, B.C., 2014. Cortical and spinal mechanisms of task failure of sustained submaximal fatiguing contractions. *PloS One* 9, e93284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093284>
- Yacyshyn, A.F., Woo, E.J., Price, M.C., McNeil, C.J., 2016. Motoneuron responsiveness to corticospinal tract stimulation during the silent period induced by transcranial magnetic stimulation. *Exp. Brain Res.* 234, 3457–3463. <https://doi.org/10.1007/s00221-016-4742-1>

Ziemann, U., Netz, J., Szelényi, A., Hömberg, V., 1993. Spinal and supraspinal mechanisms contribute to the silent period in the contracting soleus muscle after transcranial magnetic stimulation of human motor cortex. *Neurosci. Lett.* 156, 167–171. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90464-v](https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90464-v)

V.2. Etude 2

Pédalage concentrique versus excentrique à la même puissance ou perception de l'effort : altérations neuromusculaires et douleur musculaire

Concentric versus eccentric cycling at equal power output or effort perception: neuromuscular changes and muscle pain

Pierre Clos, Adrien Mater, Davy Laroche, Romuald Lepers

Scandinavian Journal of Medicine and Science in sports, 2021

DOI : [10.1111/sms.14053](https://doi.org/10.1111/sms.14053)

V.2.1. Résumé

Cette étude visait à comparer les perturbations de la fonction neuromusculaire ainsi que les perceptions de l'effort et de la douleur musculaire, induites par des exercices de pédalage concentrique et excentrique, à la même puissance ou la même perception de l'effort. Quinze volontaires sont venus 4 fois au laboratoire. Lors de la première visite, ils ont réalisé un test incrémental en pédalage concentrique jusqu'à épuisement, ainsi que 15 min de pédalage excentrique à une puissance correspondant à 60% de celle atteinte lors du test incrémental. Trois sessions expérimentales comprenant 30 min de pédalage ont ensuite été réalisées : en concentrique à 60% de la puissance maximale relevée le premier jour (CON), en excentrique à la même puissance (ECC_{POWER}), et en excentrique à la perception de l'effort de l'exercice concentrique (ECC_{EFFORT}), ajustée toutes les 3 min. Pendant les exercices, la douleur musculaire, la perception de l'effort, ainsi que les échanges gazeux et l'activité des muscles rectus femoris et vastus lateralis étaient relevées. La fonction neuromusculaire des muscles extenseurs du genou droit était évaluée via le moment maximal volontaire isométrique, le niveau d'activation volontaire (VAL), le moment évoqué par double stimulation du nerf fémoral à haute (100 Hz, Dt100) et basse (10 Hz, Dt10) fréquence, et l'amplitude et la durée pic-à-pic de l'onde M_{MAX}. La puissance était supérieure pour ECC_{EFFORT} que CON (89.1 ± 23.3% vs 60%). Les perceptions de la douleur et de l'effort étaient supérieures lors de CON par rapport à ECC_{POWER}, alors que la douleur musculaire était similaire pour CON et ECC_{EFFORT}. Le moment maximal volontaire isométrique, Dt100 et VAL chutaient après tous les exercices, mais le moment maximal volontaire isométrique et le ratio Dt10/ Dt100 diminuaient plus après ECC_{EFFORT} (que CON). Ainsi, l'exercice de pédalage excentrique perçu aussi difficile que le pédalage concentrique n'était pas plus douloureux mais affectait la performance maximale isométrique de façon plus prononcée. Pour la même puissance, le pédalage excentrique était perçu plus facile et moins douloureux que le pédalage concentrique mais induisait une même baisse du moment maximal isométrique. Bien que les perturbations nerveuses induites par toutes les modalités d'exercices étaient similaires, seul le pédalage excentrique, à une intensité suffisante perturbait le couplage excitation-contraction.

V.2.2. Article

Abstract

This study aimed to compare neuromuscular alterations and perceptions of effort and muscle pain induced by concentric and eccentric cycling performed at the same power output or effort perception. Fifteen participants completed three 30-min sessions: one in concentric at 60% peak power output (CON) and two in eccentric, at the same power output (ECC_{POWER}) or same perceived effort (ECC_{EFFORT}). Muscle pain, perception of effort, oxygen uptake as well as rectus femoris and vastus lateralis electromyographic activities were collected when pedaling. The knee extensors maximal voluntary contraction (MVC) torque, the torque evoked by double stimulations at 100 Hz and 10 Hz (Dt100; Dt10), and the voluntary activation level (VAL) were evaluated before and after exercise. Power output was higher in ECC_{EFFORT} than CON (89.1 ± 23.3% peak power). Muscle pain and effort perception were greater in CON than ECC_{POWER} (P < 0.03) while muscle pain was similar in CON and ECC_{EFFORT} (P > 0.43). MVC torque, Dt100 and VAL dropped in all conditions (P < 0.04). MVC torque (P < 0.001) and the Dt10/ Dt100 ratio declined further in ECC_{EFFORT} (P < 0.001). Eccentric cycling perceived as difficult as concentric cycling caused similar muscle pain but more MVC torque decrease. A given power output induced lower perceptions of pain and effort in eccentric than in concentric yet similar MVC torque decline. While neural impairments were similar in all conditions, eccentric cycling seemed to alter excitation-contraction coupling. Clinicians should thus be cautious when setting eccentric cycling intensity based on effort perception.

Keywords: performance fatigability; maximal voluntary contraction; excitation-contraction coupling; voluntary activation level

Introduction

Eccentric contractions (i.e., active lengthening of the muscle) require less oxygen uptake than concentric contractions performed at same power output (Hoppeler, 2016). For this reason, eccentric cycle ergometers, on which patients resist the pedals driven backward by a motor, have been developed. Locomotor exercises (e.g., cycling or running) differ from single-joint exercises because they require a more complex coordination and involve more muscle mass, affecting individuals' fatigability (Sidhu et al., 2013). Among locomotor exercises, eccentric cycling differs from downhill running because it encompasses no plyometric contraction; it is purely eccentric (Peñailillo et al., 2015a). Therefore, physiological and perceptual responses to eccentric cycling deserve to be probed in addition to responses to other eccentric exercises.

An 8-week conventional cycling (i.e., concentric) training program was reported to improve peak oxygen uptake more than a power-matched eccentric cycling program, yet both increased lower limb maximal voluntary isometric (MVC) torque (Lewis et al., 2018). On the other hand, after a 12-week training program at the same oxygen uptake, eccentric cycling improved body composition (i.e., increase in muscle mass and decrease in fat mass) and MVC torque to a greater extent than concentric cycling (Julian et al., 2018). Hence eccentric cycling has been increasingly used in patients suffering from heart or pulmonary diseases (Hoppeler, 2016), in order to diminish the stress on cardio-vascular organs during rehabilitation. It could even be efficient to counteract neurodegeneration (Clos et al., 2021).

However, these benefits do not guarantee that patients are willing to engage in eccentric cycling exercise that is part of a rehabilitation program. Their adherence to exercise prescription is impaired by resulting fatigue, defined as “a disabling symptom” that impedes physical and cognitive function (Enoka and Duchateau, 2016). Fatigue includes performance fatigability, that is an objective decrease in performance, and the perception of fatigability. The latter is influenced by a high perception of effort and muscle pain (or soreness), which limit people's engagement in regular physical activity, undermining their health in the long run (Marcora, 2016). In addition, an exercise that objectively affects performance (e.g., decrease in MVC torque) leads to a greater perception of effort in a subsequent bout (Pageaux, 2016) and hinders the ability to carry out daily activities, which can affect the willingness to engage in exercise again. As a matter of fact, there is a need to understand performance fatigability and related perceptions in response to eccentric cycling.

Perceptual responses to eccentric cycling seem peculiar and remain poorly understood (Clos et al., 2019). Particularly, eccentric cycling is perceived easier (Lewis et al., 2018) and induces a greater cognitive load than concentric cycling at the same power output (Kan et al., 2019). In addition, the repetition of lengthening contractions during eccentric cycling often causes muscle damage in unaccustomed individuals (Peñailillo et al., 2013). Muscle damage refers to histological (e.g., disruption of fibers) and systemic changes (e.g., increased blood creatine kinase content), and associated symptoms (e.g., delayed-onset muscle soreness and MVC torque loss) lasting several days (Hyldahl et al., 2017). Nevertheless, muscle pain is reported minimal when progressively increasing eccentric cycling intensity throughout a training program (Pageaux et al., 2019). As it is feasible to calibrate eccentric cycling intensity based on patients' perception of effort (Besson et al., 2013) or delayed-onset muscle soreness during previous exercise sessions (Pageaux et al., 2019), these inexpensive and easy-to-monitor responses should be investigated further. Notably, muscle pain was of similar intensity during concentric and eccentric cycling (Peñailillo et al., 2018) but has never been investigated during a fatiguing eccentric cycling exercise. It is thus unknown whether the intensity of perceptions of effort and muscle pain evolve differently throughout eccentric cycling, such as shown in conventional cycling at a given power output (Hamilton et al., 1996) or clamped perception of effort (Astokorki and Mauger, 2017).

Although perceived easier than conventional cycling at the same power output, eccentric cycling induced a decline in MVC torque of similar magnitude (Peñailillo et al., 2015b) – in participants familiar with eccentric cycling. It is uncertain, however, whether the magnitude and etiology (neural and/or muscular) of MVC decline would differ if eccentric and concentric cycling matched for perception of effort.

This study aimed to compare acute responses to concentric and eccentric cycling matched for either power output or perception of effort in terms of: i) perceptions of effort and muscle pain during the exercise and ii) changes in MVC torque and neuromuscular function of the knee extensor muscles following exercise. Physiological correlates of perception of effort (i.e. activity of the knee extensor muscles (de Morree and Marcora, 2010) and respiratory frequency (Nicolò and Marcora, 2016) were also analyzed.

In accordance with the literature, we expected perception of effort to be lower during eccentric than concentric cycling at the same power output (Clos et al., 2019) and, therefore, power output to be greater in eccentric when the exercises are matched for perception of effort.

The intensity of muscle pain during cycling was uncertain because it may be caused by distinct factors (Ellingson and Cook, 2013), such as a greater metabolic rate during concentric cycling, leading to more muscle acidity (Bangsbo et al., 1993), or more tissue deformation (stretches) during eccentric cycling. Concerning neuromuscular alterations, we based our hypotheses on Garnier et al. (2019), who reported a decrease in torque evoked by motor nerve stimulation immediately after 45 min of downhill (mostly eccentric) but not uphill (mostly concentric) running at the same speed (i.e., similar power output), along with no significant difference in MVC torque loss and maximal voluntary muscle activation. We expected similar outcomes when comparing same-work concentric and eccentric cycling. When matched for perception of effort, we hypothesized that MVC torque loss would be greater following eccentric than concentric cycling due to exacerbated alterations within the muscle - itself caused by a greater power output.

Methods

Participants

A required sample size of 13 was calculated based on the difference in MVC torque loss induced by downhill and uphill running (perceived easier) (Garnier et al., 2018), for a two-tailed test, an effect size of $d = 0.85$ – calculated from the raw data provided by the authors –, an alpha level of 0.05 and power of 0.8. Therefore, 15 healthy volunteers (10 males, 5 females) participated in this study (age: 27.7 ± 7.7 years, height: 175 ± 7.8 cm, body mass: 65.7 ± 7.1 kg). None of them was familiar with eccentric cycling. The study was approved by the French ethics committee (CPP EST I) and was registered on ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT03280875). It was conducted in accordance with the declaration of Helsinki (2008) and all participants signed a written informed consent.

Experimental procedures

The experimental design is illustrated in figure 1. Each participant completed one familiarization and 3 experimental laboratory sessions at the same time of day (± 2 hours), separated by one to two weeks. Participants were instructed to abstain from fatiguing exercise for two days before each session and to stick to their usual diet.

During the familiarization session, a concentric incremental ramp test (starting at 50 W with an increase of 1 W/3 s) determined peak oxygen uptake, peak heart rate, and peak power output at exhaustion (i.e., when pedaling cadence dropped below 50 rpm for more than 5 s).

After a 15-min recovery period, participants performed 15 min of eccentric cycling (60% concentric peak power output), preceded and followed by an assessment of the knee extensors neuromuscular function and of perceptions (i.e., leg pain while walking and subjective feeling of fatigue). The aim of this session was to familiarize them with the experimental procedures and trigger a repeated-bout effect (Hyldahl et al., 2017; Chen et al., 2011).

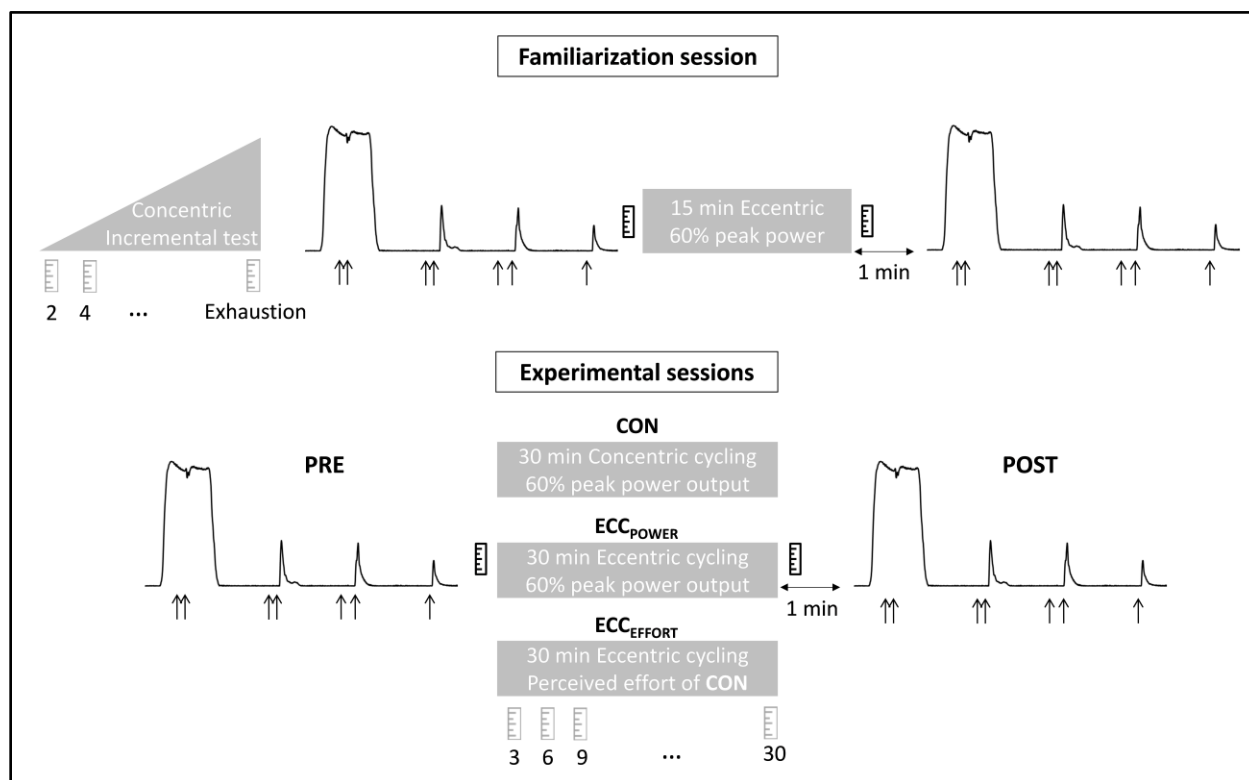


Figure 1: Overview of the experimental protocol

Shapes with a grey background illustrate the cycling exercises, during which the activity of vastus lateralis and rectus femoris muscles was measured, as well as gas exchanges and heart rate. Grey items below the exercises indicate that perception of effort and muscle pain were asked at regular time intervals from exercise onset, specified by the numbers below the items (i.e., 1 means 1 min after exercise onset). Black items before and after the exercises mean that subjective feeling of fatigue and leg muscle pain while walking were reported. The raw trace shows the torque of a typical participant during neuromuscular testing of the right knee extensor muscles. Two joined arrows show high-frequency double electrical stimulations (100 Hz) applied to the femoral nerve during a maximal voluntary contraction or at rest. Two spaced arrows indicate low-frequency stimulation (10 Hz) and a single arrow shows single stimulation.

During the experimental sessions, participants completed three 30-min cycling sessions at 60 rpm: one in concentric at 60% peak power output (CON), one in eccentric at the same power output (ECC_{POWER}) and one in eccentric at the same perception of effort as in concentric, adjusted every 3 min (ECC_{EFFORT}). Isopower mode (60% peak power output) was used in CON and ECC_{POWER}, while isocadence mode (60 rpm) was used in ECC_{EFFORT}. Sessions were completed in a random

order, except that CON had to take place before ECC_{EFFORT} so the perception of effort during the former could be matched during the latter.

Cycling exercises

Two semi-recumbent cycle ergometers were used for concentric (Ergoline GmbH, Ergoselect 600, Bitz, Germany) and eccentric (Cyclus 2, Cyclus GmbH, Leipzig, Germany) cycling. The right knee and hip joint angles were measured at maximal right leg extension on each bicycle, and the seat seatback and incline were adjusted so that there was fewer than 10° of difference between either of the two joint angles between the two bikes.

Muscle activity (electromyography, EMG), heart rate and respiratory gas exchanges were continuously assessed during the exercises, and perception of effort and muscle pain were both rated by the participants every 3 minutes in a random order. The three sessions began with a 10-min warm-up at 40% peak power output in concentric cycling followed by 30 s at peak power output during which EMG was recorded. We assessed neuromuscular function, subjective feeling of fatigue and muscle pain walking before and immediately after the 30-min pedaling exercises. The time latency between the end of the cycling exercise and the onset of the neuromuscular function tests was 1 min.

Effort matching

In ECC_{EFFORT}, participants were instructed to pedal at the same intensity of effort perception as in CON. Their target perception of effort was orally given to them 10 s before each 3-min section (during which the target changed or not) with the associated anchor (e.g., “between hard and very hard”) on the Borg CR100 scale – which was placed on the wall in front of them (for more details see the “perceptual parameters” section). Prior to exercise, participants were explained that in this condition, pedaling cadence was set by the cycle ergometer and that to perceive more effort they were probably going to have to increase their power output by resisting harder against the pedals, and vice versa – they received no feedback upon their power output. At this point they were also reminded that perception of effort is not a reflect of power output but of their difficulty to breathe and control their legs. Following successful pre-trials, we opted not to report participants’ perception of effort in ECC_{EFFORT} but to ask them whether they were able to pedal at the instructed pedaling intensity or not – they all were, except one

participant who was 10 a.u. above target during most of the exercise. Her data for this condition were excluded (see “data analysis”).

Electromyography

The EMG activity of the right vastus lateralis (VL) and rectus femoris (RF) muscles was recorded during the neuromuscular tests and cycling exercises. A pair of pre-gelled Ag/AgCl bipolar surface electrodes (10 mm², center-to-center distance of 20 mm) was placed over the muscle belly according to SENIAM recommendation (seniam.org), with a reference electrode on the patella. During the neuromuscular assessments, EMG and torque were recorded at 2000 Hz with a Biopac MP150 unit and stored on AcqKnowledge 4.2 software (Biopac Systems Inc., Santa Barbara, CA, USA) for offline analysis. EMG during cycling was recorded using a Biopac M160 unit (Biopac Systems Inc., Santa Barbara, CA, USA) at the same sampling rate. All EMG signals were amplified by a thousand, bandpass- (10–390 Hz) and notch-filtered (50 Hz, 1 Hz width).

Neuromuscular function

Participants were seated on an isokinetic dynamometer (System pro 4, Biodex Medical System, New York) with a 90° hip flexion, the right knee at a 90° angle (0° being full extension), the knee joint axis in line with the rotation axis of the dynamometer, the leg strapped to the lever arm 2 cm above the malleoli, and the torso strapped against the seat. Percutaneous electrical stimulations were delivered at a 90° knee angle using a high-voltage constant-current stimulator (model DS7AH, Digitimer, Hertfordshire, UK) via a ball probe cathode (0.5 cm diameter) manually pressed by the same experimenter on the femoral nerve using a stylus. A self-adhesive anode (8 x 4 cm) was placed in the gluteal fossa. Stimulation intensity was progressively increased until both M-wave and the torque responses plateaued. We then used 150% of this intensity (1 ms, 400 V, 123 ± 29 mA) to assess maximal M-wave (M_{MAX}) and associated muscle twitch properties. Participants performed maximal voluntary isometric knee extensor contractions (MVC) with their right leg during which they were strongly encouraged and visualized the torque they developed on a screen. Two MVCs were performed before each cycling exercise (three if the peak torque difference between the two first was greater than 5%) – the trial with the greatest peak torque was analyzed – and one immediately after the exercise. A double stimulation (100 Hz) was triggered manually at the torque plateau of each MVC, followed by two more double stimulations evoked at rest (100 Hz – Dt100 and 10 Hz – Dt100, respectively) and one single stimulation. The

voluntary activation level (VAL) was obtained using Strojnik and Komi's formula (1998), which includes the torque value at the moment of the stimulation ($MVIC_{stim}$) and the torque added by the stimulation ($Dtsup$).

$$VAL = \left[1 - \left(\left(\frac{MVIC_{stim}}{MVIC} \right) \times \left(\frac{Dtsup}{Dt100} \right) \right) \right] \times 100$$

Cardiorespiratory responses during the exercises

Heart rate was obtained using a chest-belt heart-rate monitor (Ergoline GmbH, Ergoselect 600, Bitz, Germany) and reported by the experimenter 2 min 45 s after exercise onset and then every 3 min throughout exercise. Gas exchanges – oxygen uptake (ml/min/kg), and respiratory frequency (bpm) – were recorded using a K4B² metabolic system (Cosmed, Rome, Italy). The gas analyzer was calibrated before each session according to the manufacturer guidelines.

Perceptual parameters

Participants reported their perception of effort (i.e., their difficulty to breathe and to drive their legs to pedal (Halperin and Emanuel, 2019) and muscle pain (i.e., how much it globally hurt in their leg muscles, except the buttocks muscle, that may have been sore by rubbing against the seat). The two perceptions were reported every 3 min during the exercise, using Borg's CR100 scale (Borg, 2007). Participants were familiarized with these perceptual ratings during the incremental test (day 1). Muscle pain was also asked at rest while sitting on the bike prior to exercise onset, and immediately before and after cycling exercises while walking between the isokinetic ergometer and the bicycle. Memory anchoring was performed for effort perception and muscle pain, meaning that a rating of 100 on the CR100 scale corresponded to the most intense effort or muscle pain they had experienced during a locomotor endurance exercise. Subjective feeling of fatigue (i.e., feelings of tiredness and lack of energy, from both physical or mental origin) was reported using a 10 cm visual analogic scale while sitting on the bicycle, right before and at the end of the exercises (Garnier et al., 2018a). The left extremity of the visual analogic scale corresponded to "not fatigued at all" and its right extremity to "extremely fatigued". Finally, participants self-reported muscle pain walking and subjective feeling of fatigue sitting 24 h, 48 h and 72 h after the end of each session.

Data analysis

Physiological data were considered as outliers and excluded if they were 2.5 standard deviations below or above the mean (3.13% of data). The perception of effort of one female participant as well as all her data in ECC_{EFFORT} were excluded because her perception of effort highly differed from the other participants' (perception of effort of 1 a.u. for most of the exercise) and she was not able to match effort perception in ECC_{EFFORT} . Another female participant did not tolerate double stimulations, which were thus only applied to the other 14 volunteers. EMG root mean square (RMS) during cycling was normalized to the EMG RMS obtained during pedaling at peak power output at the end of the warm-up and is referred to as $EMG_{CYCLING}$. Oxygen uptake during the exercise was expressed as a percentage of peak oxygen uptake (maximum average value over 15 s during the incremental test). Heart rate was expressed as a percentage of the peak value reached prior to exhaustion during the incremental test. $EMG_{CYCLING}$ and oxygen uptake were averaged over the last 30 s of every 3-min section during cycling exercises (10 time points) to match the time window of perceptual data. All data corresponding to 3-min sections were averaged by pairs so that only 5 time points remained, allowing to preserve statistical power. Power output during ECC_{EFFORT} was thus averaged over each 6-min section of the pedaling exercises. Muscle pain sitting on the cycle ergometer before the exercise was subtracted from muscle pain while pedaling.

EMG RMS during MVC was measured 250 ms on each side of MVC peak torque and divided by M_{MAX} amplitude ($EMG_{MAX} \text{ RMS} / M_{MAX}$) to estimate the magnitude of neural drive. Maximal torque amplitude was analyzed for single twitch, Dt100 and Dt10. For the M_{MAX} of the RF and VL muscles, the peak-to-peak amplitude and peak-to-peak duration were analyzed. The change in the Dt10/ Dt100 ratio was used as an index of modification of the excitation-contraction coupling (Millet et al., 2012). The rate of torque development (RTD, N/s) of Dt100 and Dt10 were measured from the onset of torque increase to its peak value, while the half-relaxation rate (HRR, N/s) was measured from the end of the peak torque plateau –when applicable – to the point it fell to half its peak value.

Statistical analyses

In accordance with our hypotheses, data from the CON session were compared with those from the ECC_{POWER} and the ECC_{EFFORT} sessions, but the two eccentric sessions were not compared with one another. Two-way repeated-measure ANOVAs (CONDITION – CON, ECC_{POWER} or CON,

$ECC_{EFFORT} - x \text{ TIME}$) were used in case of normal data distribution (Shapiro-Wilk test) and homogeneous variance (Levene's test). When significance was reached, these tests were followed by Tukey honest significant difference post-hoc tests. Parameters measured during the exercises were tested at 5 time points (every 6 min), so were muscle pain walking and subjective feeling of fatigue (before, immediately after exercise, 24 h, 48 h, and 72 h after exercise). Other data were tested at 2 time points (PRE, POST). All data confirmed the assumptions of normality and homogeneity of variance except heart rate, muscle pain during the exercise, muscle pain walking, Dt_{10}/Dt_{100} , and VL M_{MAX} amplitude. Abnormally distributed data were compared with Friedman's non-parametric ANOVAs, followed-up by Wilcoxon's matched-pairs tests in case of significant outcome ($P < 0.05$) and corrected with Bonferroni's method. The effect of CONDITION on the changes in the Dt_{10}/Dt_{100} ratio, VL M_{MAX} amplitude and muscle pain walking (from baseline to each time point) was assessed by the latter non-parametric tests. The PRE-values of the parametric variables were compared in the order in which the sessions were carried out using a one-way ANOVA – and those of other variables using previously cited non-parametric tests – to check for an order effect. The effect sizes (d_z) were calculated for followed-up analyses (G*Power software version 3.1.9.4; Kiel University, Kiel Germany). Spearman's individual rank correlation coefficients were calculated between perception of effort and its physiological correlates, that is $EMG_{CYCLING}$ (de Morree and Marcora, 2010) and respiratory frequency (Nicolò et al., 2016), for each condition (5 time points). Spearman's rank correlation coefficients were also computed between perception of effort and muscle pain to assess to what extent the two perceptions evolved similarly within each exercise modality.

Results

All data are expressed as mean \pm standard deviation in the text, and mean \pm standard error in the figures. The mean concentric peak power output was 275 ± 77.2 (170-390) W, corresponding to 4.2 ± 1 (2.6-5.8) W/kg, for a maximal heart rate of 180.1 ± 11.7 (157-203) bpm, a peak oxygen consumption of 45.5 ± 13.7 (30-63) ml/kg/min, an effort perception of 87.7 ± 10 (70-100) a.u. and a muscle pain of 74.4 ± 27.9 (17-100) a.u. Based on their absolute (W) and relative (W/kg) peak power outputs, two individuals had a performance level of 1, five a level of 2, four a level of 3 and four a level of 4 (Halperin and Emanuel, 2019; Borg, 2007).

All ANOVA main effects are available in supplementary material.

Baseline values

One-way ANOVAs indicated no significant difference between the baseline levels of any variable of the session carried out first, second and third (all $P > 0.3$; all $\eta_p^2 < 0.065$; except for RF M_{MAX} amplitude and subjective feeling of fatigue; all $P > 0.06$; all $\eta_p^2 < 0.13$). No significant difference was found in non-parametric variables either (all $P > 0.47$; all $d_z < 0.67$).

Response during the exercise

CON versus ECC_{POWER}

Perception of effort ($P < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.61$) and muscle pain (all $P < 0.03$; all $d_z > 1.24$) were more intense in CON than ECC_{POWER} (figure 2, panels A and C). Changes in effort perception ($P = 0.15$; $\eta_p^2 = 0.06$) and muscle pain (all $P > 0.36$; all $d_z < 0.15$) were not different between these two conditions.

Table 1 depicts the physiological responses during the exercises. ANOVAs showed that oxygen uptake and respiratory frequency were higher in CON than ECC_{POWER} (all $P < 0.001$; all $d_z > 0.43$) and increased with TIME (all $P < 0.001$; all $d_z > 0.39$). Respiratory frequency exhibited a TIME x CONDITION effect ECC_{POWER} ($P = 0.04$; $d_z = 0.59$). EMG_{CYCLING} of the RF muscle was not significantly affected by TIME or CONDITION (all $P > 0.21$; all $\eta_p^2 < 0.07$) whereas EMG_{CYCLING} of the VL muscle exhibited a TIME x CONDITION effect ($P = 0.01$; all $\eta_p^2 = 0.13$). ($P = 0.03$; $\eta_p^2 = 0.1$). Wilcoxon's matched pairs test indicated that heart rate was higher in CON at all time points (all $P < 0.01$; all $d_z > 3.03$) and increased more from the first 6-min time interval to the third than in ECC_{POWER} ($P = 0.04$; $d_z = 0.59$). EMG_{CYCLING} of the RF muscle was not significantly affected by TIME or CONDITION (all $P > 0.21$; all $\eta_p^2 < 0.07$) whereas EMG_{CYCLING} of the VL muscle exhibited a TIME x CONDITION effect ($P = 0.01$; all $\eta_p^2 = 0.13$).

CON versus ECC_{EFFORT}

As shown in figure 2, muscle pain (panel D) did not differ between the two conditions (all $P > 0.43$; all $d_z < 0.18$). Power output (panel B) decreased throughout ECC_{EFFORT} ($P < 0.001$; $d_z > 0.53$). Changes in muscle pain were not different between the two conditions (all $P > 0.61$; all $d_z < 0.23$).

Table 1: Evolution of physiological variables during the exercises

Variable	Main effect	Condition	0 – 6 min	6 – 12 min	12 – 18 min	18 – 24 min	24 – 30 min
Heart rate (% peak)	Non-parametric testing	ECC _{POWER}	52 ± 7.5 ^{\$\$}	55.7 ± 9.2 ^{## \$\$}	57.4 ± 9.9 ^{## \$\$}	59.8 ± 13.2 ^{## \$\$}	59.9 ± 11.1 ^{## \$\$}
		CON	80 ± 4.7	85.7 ± 5.6 ^{##}	88.1 ± 6.6 [#]	89 ± 7.2 [#]	91.2 ± 7.3 ^{##}
		ECC _{EFFORT}	60.2 ± 9.3 ^{\$\$}	64.7 ± 13.7 ^{\$\$}	67.2 ± 16 ^{\$\$}	67.9 ± 16.4 ^{\$\$}	70 ± 16.7 ^{\$\$\$}
Oxygen uptake (% peak)	CONDITION ^{***} Interaction ^{***}	ECC _{POWER}	22.9 ± 5.6	24.9 ± 5.5	27.7 ± 7.2 ^{\$}	29.7 ± 6.6 ^{\$\$}	31.2 ± 8.8 ^{\$\$}
		CON	73.3 ± 5.3	76.2 ± 8.9	77.4 ± 8.7 ^{##}	78.2 ± 8.7 ^{###}	78.6 ± 9.1 ^{###}
		ECC _{EFFORT}	26.8 ± 4.1	28.2 ± 2.1	31.3 ± 5.1	33.1 ± 4.7 ^{\$\$}	34.2 ± 5.2 ^{\$\$}
Respiratory frequency (bpm)	Interaction [*] Interaction ^{***}	ECC _{POWER}	19.7 ± 3.1	20.4 ± 4.7	20.8 ± 3.5 ^{\$}	20.8 ± 4.6 ^{\$\$}	21.2 ± 4.7 ^{\$\$}
		CON	26.8 ± 4.1	28.2 ± 2.1	31.3 ± 5.1 ^{##}	33.1 ± 4.7 ^{###}	34.2 ± 5.2 ^{###}
		ECC _{EFFORT}	21.7 ± 6.5	23.1 ± 8.2	22.5 ± 6.7	21.7 ± 7 ^{\$\$}	21 ± 6.8 ^{\$\$}
Vastus lateralis EMG _{CYCLING} (%)	Interaction ^{***} Interaction ^{**}	ECC _{POWER}	49 ± 39	59.6 ± 47.5	64 ± 51.8 ^{##}	66 ± 53.9 ^{###}	67.5 ± 56.8 ^{###}
		CON	81.2 ± 46.6	83.1 ± 48.1	84.3 ± 49.1	83.8 ± 48	82.5 ± 47.3
		ECC _{EFFORT}	69.1 ± 31.2	77.4 ± 37.2 [#]	77.7 ± 36.2 [#]	81.5 ± 37.8 ^{###}	81.8 ± 41.1 ^{###}
Rectus femoris EMG _{CYCLING} (%)	No effect No effect	ECC _{POWER}	25.8 ± 15.9	27.4 ± 15.6	29.2 ± 13.3	29.2 ± 11.7	29.6 ± 13.4
		CON	35.1 ± 17.9	36.3 ± 16.7	37 ± 16.5	36.8 ± 19.4	38.1 ± 20.1
		ECC _{EFFORT}	39.9 ± 20.9	40.5 ± 18.1	42.2 ± 19.5	44 ± 22.4	39 ± 21.1

Two comparisons are illustrated: for each variable, main effects corresponding to CON versus ECC_{POWER} are above the horizontal line and those corresponding to CON versus ECC_{EFFORT} are below that line. “Interaction” indicates a TIME x CONDITION effect. \$: different from CON during the same time interval; #: different from the 0-6 min time interval. One sign means $P < 0.05$, two signs mean $P < 0.01$; three signs mean $P < 0.001$.

Oxygen uptake and respiratory frequency (Table 1) were higher in CON than ECC_{EFFORT} (all $P < 0.01$; all $d > 0.26$) and augmented with TIME (all $P < 0.001$; all $d > 0.39$). There was a TIME x CONDITION effect on respiratory frequency ($P < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.19$). Non-parametric tests revealed a greater heart rate (Table 1) in CON at all time points (all $P < 0.01$; all $d > 1.68$), but no difference in its increase between the two conditions (all $P > 0.59$; all $d < 0.53$). EMG_{CYCLING} of the RF muscle was unaffected by TIME or CONDITION (all $P > 0.41$; all $\eta_p^2 < 0.04$) while EMG_{CYCLING} of the VL muscle showed a TIME x CONDITION effect ($P = 0.02$; all $\eta_p^2 = 0.12$) and rose in ECC_{EFFORT} (all $P < 0.04$; all $d > 0.91$).

Correlates of perception of effort

The correlation between perception of effort and muscle pain was strong in ECC_{POWER} ($P < 0.001$; $d = 0.65$), moderate in CON ($P < 0.001$; $d = 0.49$) and small in ECC_{EFFORT} ($P = 0.01$; $d = 0.3$). Perception of effort was correlated with respiratory frequency in CON ($P < 0.001$; $d = 0.43$) but not in the eccentric conditions (all $P > 0.22$; all $d < 0.11$). Finally, perception of effort showed no correlation with the EMG RMS of either muscle in any condition (all $P > 0.07$; all $d < 0.17$).

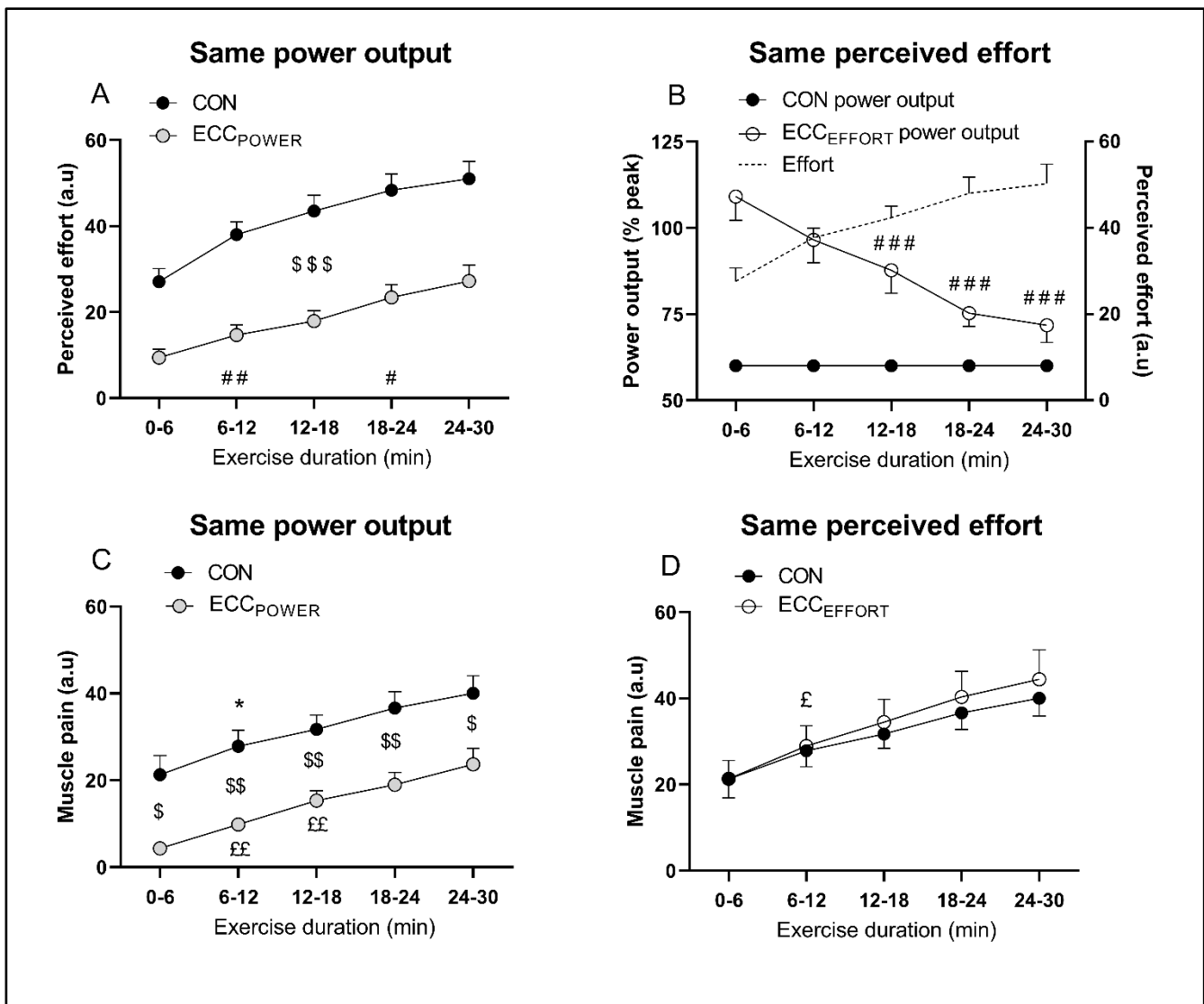


Figure 2: Perceived effort, muscle pain and power output during the cycling exercises

This figure displays two statistical comparisons: concentric cycling (CON) at 60% peak power output versus eccentric cycling at the same power output (ECC_{POWER}) and CON versus eccentric cycling at the same perceived effort (ECC_{EFFORT}). Panel A and B show the evolution of perceived effort and muscle pain, respectively, in CON and ECC_{POWER}. Panel B and D illustrate power output and muscle pain, respectively, in CON and ECC_{EFFORT}. The dashed line represents perceived effort, common to the conditions. In panel A, \$ indicates that effort was perceived more intense in CON than ECC_{POWER} overall. # means that perceived effort was greater than during the previous six-min time interval for the combined conditions CON and ECC_{POWER}. In panel B, # shows a decrease in power output compared with the six first min of exercise. In panel C, \$ indicates or a difference in muscle pain between CON and ECC_{POWER}, for every time interval. An increase in muscle pain from one interval of time to the next one is indicated by * in CON and by £ in ECC_{POWER}. In panel D, £ means that, in ECC_{EFFORT}, muscle pain was more intense than during the previous time interval. For every symbol, one sign means $P < 0.05$, two signs mean $P < 0.01$ and three signs mean $P < 0.001$. Error bars represent the standard error.

Neuromuscular and perceptual changes from before to immediately after the exercise

CON versus ECC_{power}

As shown in figure 3, MVC torque ($-18.8 \pm 7.9\%$) and VAL ($-2.2 \pm 5.1\%$) decreased with TIME (all $P < 0.02$; $\eta_p^2 > 0.2$) but were not significantly influenced by CONDITION (all $P > 0.56$; all $\eta_p^2 < 0.01$). ANOVAs revealed no significant effect of TIME or CONDITION (all $P > 0.07$; all $\eta_p^2 < 0.13$) on EMG RMS_{MAX} / M_{MAX} for the RF and the VL muscles.

Table 2 depicts neuromuscular parameters before and immediately after the exercises. M_{MAX} peak-to-peak amplitude and duration of the RF muscle decreased with TIME (all $P < 0.02$; all $\eta_p^2 > 0.18$), but not the VL muscle peak-to-peak duration (all $P < 0.92$; all $\eta_p^2 < 0.01$). VL muscle peak-to-peak amplitude did not change with TIME ($P = 0.99$; $dz = 0.3$) nor CONDITION ($P = 0.79$; $dz < 0.01$). Dt100 ($-12.1 \pm 6.8\%$), Dt10 ($-29.8 \pm 2.7\%$) and single twitch amplitudes ($-25.1 \pm 16.7\%$) decreased with TIME (all $P < 0.02$; $\eta_p^2 > 0.2$) but were not significantly influenced by CONDITION (all $P > 0.68$; all $\eta_p^2 < 0.01$). Non-parametric tests showed reduced Dt10/ Dt100 ratios after ECC_{POWER} ($P = 0.01$; $dz = 2.28$) but not CON ($P = 0.11$; $dz = 0.21$), nonetheless without a significant effect of CONDITION on the change in this ratio ($P = 0.18$; $dz = 0.49$). The RTDs of Dt100 and Dt10 decreased with TIME (all $P < 0.027$; all $\eta_p^2 > 0.19$), the HRRs of Dt100 and Dt10 exhibited a TIME x CONDITION effect (all $P < 0.01$; all $\eta_p^2 > 0.33$) and the HRR associated with Dt100 increased in ECC_{POWER} ($P < 0.001$; $dz = 1.1$).

Table 3 describes subjective feeling of fatigue and muscle pain walking levels before and up to 72 h following the exercise. Wilcoxon's matched pairs tests indicated that muscle pain walking increased more from before to immediately after exercise in CON than ECC_{POWER} ($P = 0.04$; $dz = 0.83$) but increased less from before to 24 h to 72 h after exercise in CON than ECC_{POWER} (all $P < 0.02$; all $dz > 0.56$). Subjective feeling of fatigue was neither modulated by TIME nor CONDITION (all $P > 0.17$; all $\eta_p^2 < 0.07$).

Table 2: Changes in neuromuscular parameters from PRE-to-POST cycling exercises

Variable	Main effect	Condition	PRE	POST	Effect size (dz)
Vastus lateralis M _{MAX} amplitude (mV)	Non-parametric testing	ECC _{POWER}	5.9 ± 3.1	5.5 ± 3.2	0.3
		CON	6 ± 2.8	5.7 ± 2.7	0.21
		ECC _{EFFORT}	6 ± 3.2	5.6 ± 3.2	0.29
Vastus lateralis M _{MAX} duration (ms)	No effect TIME*	ECC _{POWER}	6.6 ± 2.7	8 ± 4	0.52
		CON	9.6 ± 4.8	8.7 ± 4.2	0.3
		ECC _{EFFORT}	8.8 ± 4.3	7.6 ± 3.7	0.57
Rectus femoris M _{MAX} amplitude (mV)	TIME**	ECC _{POWER}	6.1 ± 3	5.4 ± 2.7	0.48
		CON	5.9 ± 2.5	4.7 ± 2.1	0.59
		ECC _{EFFORT}	5.8 ± 2.6	5.5 ± 2.7	0.24
Rectus femoris M _{MAX} duration (ms)	TIME*	ECC _{POWER}	8.2 ± 4.7	7.5 ± 3.8	0.35
		CON	8.7 ± 4.5	7.2 ± 3.7	0.54
		ECC _{EFFORT}	6.9 ± 3.3	6.1 ± 2.8	0.29
Single twitch Amplitude (N.m)	No effect	ECC _{POWER}	42.7 ± 17	33 ± 15.6	1.45
		CON	43.2 ± 14.7	31.4 ± 10.9	1.39
		ECC _{EFFORT}	45.1 ± 11.9	29.8 ± 12.2	1.69
Dt10 amplitude (N.m)	TIME***	ECC _{POWER}	69.3 ± 20	49.9 ± 16.6	1.95
		CON	67.4 ± 22.2	45.87 ± 17.30 ###	1.93
		Interaction*	ECC _{EFFORT}	73.4 ± 13.7	38.8 ± 18.9 ##
Dt10 RTD (N/s)	TIME***	ECC _{POWER}	426.6 ± 120.9	349.3 ± 158.1	0.85
		CON	420.3 ± 308.4	308.4 ± 137.1	1.04
		ECC _{EFFORT}	427 ± 91.7	250 ± 90.4	2.25
Dt10 HRR (N/s)	Interaction***	ECC _{POWER}	469.8 ± 132.1	564.2 ± 221.4	0.64
		CON	499.9 ± 201	382.9 ± 149.4	0.87
		ECC _{EFFORT}	573.9 ± 217.2	474.4 ± 244.3	0.4
Dt100 amplitude (N.m)	TIME***	ECC _{POWER}	72 ± 17.6	64.4 ± 17.1	1.09
		CON	72.4 ± 22.2	61.4 ± 18.1	1.28
		Interaction*	ECC _{EFFORT}	73.2 ± 14.6	54.6 ± 18.3
Dt100 RTD (N/s)	TIME*	ECC _{POWER}	769.4 ± 222.9	728.4 ± 197.1	0.42
		CON	755 ± 218.2	705 ± 198.6	0.59
		ECC _{EFFORT}	745.6 ± 176.9	631.9 ± 198.5	0.58
Dt100 HRR (N/s)	TIME**	ECC _{POWER}	415.2 ± 150.2	601 ± 250.5 ### \$	1.1
		CON	429 ± 236.2	367.3 ± 155.6	0.57
		Interaction***	ECC _{EFFORT}	469 ± 190.8	608.5 ± 263 ### \$
Dt10/ Dt100 ratio	Non-parametric testing	ECC _{POWER}	1.02 ± 0.15	0.79 ± 0.13 #	2.28
		CON	0.89 ± 0.17	0.73 ± 0.1	0.91
		ECC _{EFFORT}	1.01 ± 0.08	0.7 ± 0.18 ## ££	1.85

Two Comparisons are illustrated: for each variable, main effects corresponding to CON versus ECC_{POWER} are above the horizontal line and those corresponding to CON versus ECC_{EFFORT} are below that line. "Interaction" indicates a TIME x CONDITION effect. #: different from PRE; \$: POST-value different from CON. £: delta from PRE different to CON for non-parametric testing; One sign means P < 0.05, two signs mean P < 0.01; three signs mean P < 0.001. The effect size concerns the PRE-to-POST difference. RTD: rate of torque development; HRR: half-relaxation rate.

CON versus ECC_{EFFORT}

Changes in MVC and VAL are illustrated in figure 3. ANOVA exhibited a TIME x CONDITION effect on MVC torque ($P = 0.01$; $\eta_p^2 > 0.22$). MVC declined after both conditions (all $P < 0.001$; all $dz > 2.56$) yet to a greater extent after ECC_{EFFORT} than CON ($-30.2 \pm 15.8\%$ vs $-19 \pm 6.5\%$; $P = 0.03$; $dz = 1.2$). VAL decreased with TIME ($-2.6 \pm 6.5\%$; $P = 0.04$; $\eta_p^2 < 0.16$) but was unaffected by CONDITION ($P = 0.19$; $\eta_p^2 > 0.06$). Non-parametric tests showed no change with TIME or CONDITION (all $P > 0.33$; all $\eta_p^2 > 0.09$) in EMG RMS_{MAX} / M_{MAX} of the RF or the VL muscles.

Neuromuscular parameters are displayed in Table 2. M_{MAX} peak-to-peak amplitude and duration of the RF muscle decreased with TIME (all $P < 0.03$; all $\eta_p^2 > 0.17$). VL muscle peak-to-peak amplitude (all $P > 0.77$; all $dz < 0.29$) and duration (all $P = 0.55$; all $\eta_p^2 = 0.01$) did not change with CONDITION. VL muscle peak-to-peak duration decreased with TIME ($P = 0.03$; $\eta_p^2 = 0.16$). Contrary to Dt100 amplitude ($-20.1 \pm 13.9\%$; all $P < 0.001$), which dropped in both conditions, and to the twitch response, which decreased with TIME ($-30.7 \pm 18.4\%$; $P = 0.72$), Dt10 decreased more following ECC_{EFFORT} than CON (48.8 ± 20.8 vs $27.8 \pm 12\%$; $P = 0.01$). Wilcoxon's matched pairs tests showed depressed Dt10/ Dt100 ratios following ECC_{EFFORT} ($P = 0.01$; $dz = 1.97$) but not CON ($P = 0.11$; $dz = 0.21$), with a greater decline in ECC_{EFFORT} ($P < 0.001$; $dz = 0.89$). ANOVA exhibited TIME x CONDITION effects on Dt100 and Dt10 (all $P < 0.03$; all $\eta_p^2 > 0.17$). The RTDs of Dt100 and Dt10 decreased with TIME (all $P < 0.01$; all $\eta_p^2 > 0.23$). The HRR of Dt10 also slowed with TIME ($P < 0.05$; $\eta_p^2 = 0.18$) and that of Dt100 showed a TIME x CONDITION effect ($P = 0.02$; all $\eta_p^2 = 0.2$), increasing in ECC_{EFFORT} ($P = 0.02$; $dz = 0.63$).

As reported in Table 3, Wilcoxon's matched pairs tests indicated that muscle pain walking increased from 4.2 ± 5.9 a.u. before ECC_{EFFORT} to 17.7 ± 15.4 a.u. immediately after it and up to 39.5 ± 14 a.u. 48 h after (all $P < 0.04$; all $dz > 0.85$). Muscle pain walking raised similarly from before to immediately after exercise in CON and ECC_{EFFORT} ($P = 0.87$; $dz = 0.06$) and increased less from before to 24 h to 72 h after exercise in CON than ECC_{EFFORT} (all $P < 0.042$; all $dz > 0.92$). Subjective feeling of fatigue was neither modulated by TIME nor CONDITION (all $P > 0.11$; all $\eta_p^2 < 0.09$).

Table 3: Evolution of muscle pain walking and fatigue following the cycling exercises

Variable	Main effect	Condition	PRE	POST	POST 24 h	POST 48 h	POST 72 h
			Muscle pain walking (a.u)	Non-parametric testing	ECC _{POWER}	1.8 ± 1.9	6.7 ± 7.5 [£]
	CON	2.9 ± 6.4	15.1 ± 14.8 [#]		7.1 ± 8.7	4 ± 6.1	2.3 ± 4.3
	ECC _{EFFORT}	4.2 ± 5.9	17.7 ± 15.4 [#]		35.9 ± 11 ^{#[£]£}	43.1 ± 16 ^{#[£]£}	22 ± 12.1 [£]
Subjective feeling of fatigue (a.u)	No effect	ECC _{POWER}	3.8 ± 3.4	4.2 ± 1.5	3 ± 2.2	2.7 ± 2	2.5 ± 2.1
		CON	2.8 ± 1.5	4.9 ± 1.5	3.3 ± 1.3	2.8 ± 1.9	2.5 ± 2
	No effect	ECC _{EFFORT}	3.1 ± 1.4	4.8 ± 1.6	3.3 ± 1.5	3.2 ± 1.8	2.7 ± 1.7

Two comparisons are illustrated: for each variable, main effects corresponding to CON versus ECC_{POWER} are above the horizontal line and those corresponding to CON versus ECC_{EFFORT} are below that line. [£]: Different from CON at the same time point; [#]: Different from PRE. [£]: change from PRE different from CON for non-parametric testing. One sign means $P < 0.05$, two signs mean $P < 0.01$; three signs mean $P < 0.001$.

Discussion

This study compared responses to concentric cycling (CON) with those to eccentric cycling performed at the same power output (ECC_{POWER}, 60% peak aerobic power output) or perception of effort (ECC_{EFFORT}). It focused on performance fatigability (i.e. MVC torque loss), associated neuromuscular alterations, as well as the perceptions of effort and muscle pain during the exercises. Despite no detectable increase in the subjective feeling of fatigue after either pedaling bout, performance fatigability as well as perceptual responses differed between the experimental conditions. ECC_{POWER} was less painful and perceived easier than CON, and as previously shown in individuals familiar with eccentric cycling (Peñailillo et al., 2017a), caused similar MVC torque decline. ECC_{EFFORT} elicited similar muscle pain but a more pronounced MVC torque impairment than CON. Neural alterations associated with MVC torque loss appeared similar in all conditions whereas specific muscular impairments were found immediately after ECC_{EFFORT}, despite no difference in knee extensors torque amplitude evoked by peripheral nerve stimulation (Dt100). ECC_{EFFORT} specifically impaired excitation-contraction coupling and both eccentric sessions probably damaged the muscle more than concentric cycling. The investigation of fatiguing concentric and eccentric cycling at the same perception of effort is a novel approach, which provides clinical perspectives.

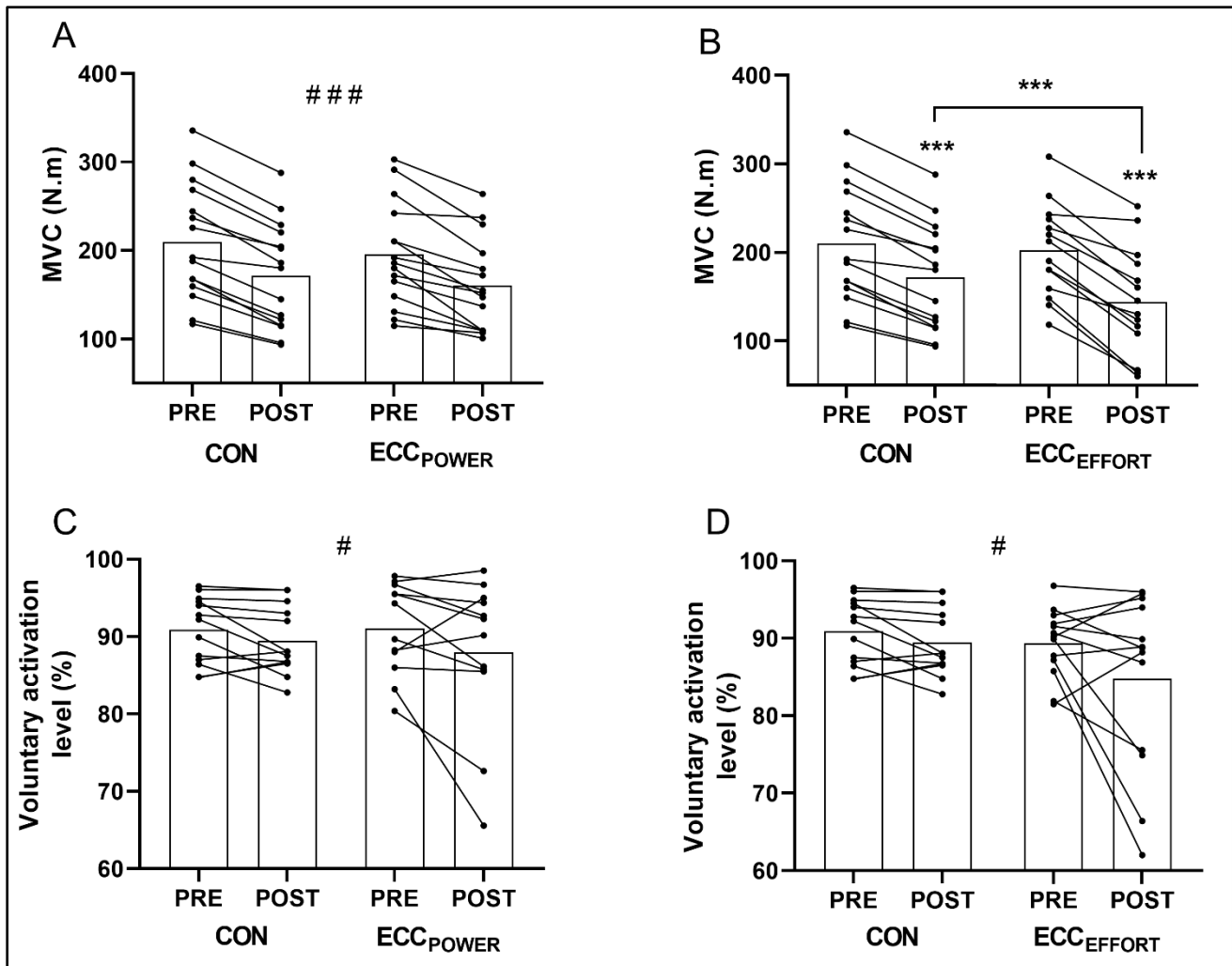


Figure 3: Neuromuscular fatigue before and after the pedaling exercises

This figure illustrates two statistical comparisons: concentric cycling (CON) versus eccentric cycling at the same power output (ECC_{POWER}) and CON versus eccentric cycling at the same perceived effort (ECC_{EFFORT}). The panels A and B show the maximal voluntary (MVC) torque and the panels C and D depict the voluntary activation level (VAL), before (PRE) and after (POST) each exercise. * indicates a reduction within a condition or a greater reduction in one condition than in another and # shows a decrease independent of CONDITION. For every symbol, one sign means $P < 0.05$ and three signs mean $P < 0.001$.

Perceptions of effort and muscle pain during the exercise

Perception of effort was higher during CON than ECC_{POWER}. Conversely, the average power output was greater in ECC_{EFFORT} than CON (Figure 2, panels A and B). Furthermore, the stronger correlation between perception of effort and muscle pain during the cycling bouts of ECC_{POWER} than CON suggests that different mechanisms underpin one or both perceptions in the two exercise modalities.

Perception of effort, thought to result from a copy of efference (i.e., voluntary cortical motor command) to active muscles (Pageaux, 2016), reaches respiratory centers at the medulla level (Paterson, 2014), and is correlated with respiratory frequency during conventional pedaling

(Nicolò and Marcora, 2016). The greater respiratory frequency in CON than ECC_{POWER}, along with the presence of a moderate correlation between perception of effort and respiratory frequency during CON but not ECC_{POWER}, could hint at a significant contribution of respiratory drive to perception of effort in concentric but not eccentric cycling. This contribution would partly explain the lower perception of effort in ECC_{POWER} than CON. However, respiratory frequency was higher in CON than ECC_{EFFORT}, despite the same effort perception, showing that other factors contributed significantly to effort perception in ECC_{EFFORT}. For instance, the requirement of matching a fluctuating effort in this condition may have taken additional focus, thereby increasing effort perception (Brick et al., 2016). In the CON condition, individuals had to match a pedaling cadence of 60 rpm instead, but this probably required less attention than matching effort perception in ECC_{EFFORT} as cadence was steady. During the first 6 min of the ECC_{EFFORT} exercise, the power output was largely higher than in CON ($109 \pm 24\%$ vs 60% peak concentric power output) for the same effort perception, before the vastus lateralis efficiency waned, as suggested by an increased EMG (more neural drive was required to produce less power).

Because the EMG of a muscle reflects the movement-related cortical potentials (MRCP, obtained with electroencephalography) (Siemionow et al., 2000), perception of effort was also shown to be correlated with the EMG of the main muscles involved in a single-joint task (de Morree and Marcora, 2010). Given the low cardiorespiratory demand of eccentric cycling (Hoppeler, 2016), we expected leg EMG to be correlated with perception of effort. We see three main potential explanations for the absence of such a correlation. First, the relationship between EMG and MRCPs might be less during eccentric cycling than isometric single-joint movements. Indeed, MRCPs were of greater magnitude during eccentric than concentric single-joint contractions despite a lower EMG in eccentric (Fang et al., 2001). Moreover, this relationship may be further diminished during locomotor exercise as the result of the contribution of central pattern generators in muscle command (Forssberg et al., 1977). Second, it has previously been evidenced that the EMG of muscles not directly involved in pedaling (i.e., biceps brachii) raises during eccentric cycling at higher power outputs, likely to stabilize the upper body (Lechauve et al., 2014). Third, the cognitive load of eccentric cycling (Kan et al., 2019) probably influences perception of effort regardless of the intensity of the motor command.

In CON, pedaling muscle pain was higher than in ECC_{POWER} but not different from that reported in ECC_{EFFORT}. Nonetheless, distinct mechanisms are likely to induce muscle pain with repeated concentric or eccentric contractions. That is, the metabolic rate of CON ($\sim 77\%$ peak

oxygen uptake) let think that the anaerobic metabolism was involved (Brooks and Mercier, 1994) to a greater extent during this exercise than during ECC_{EFFORT} (~ 36% peak oxygen uptake), thereby increasing muscle acidity through the accumulation of metabolites (Bangsbo et al., 1993). This would result in an increased firing of type III/IV metabosensitive nociceptive afferent (Ellingson and Cook, 2013). On the other hand, the greater power output in ECC_{EFFORT} than CON ($89 \pm 23\%$ vs 60% peak power output) combined with repeated stretches of the muscle may have triggered more type III/IV mechanosensitive nociceptive afferent firing (O'Connor and Cook, 1999). Provided that power output decreased throughout the ECC_{EFFORT} exercise, the accumulation of muscle stretches seems to account more for eccentric cycling-induced muscle pain than a mechanism related to transient power output (e.g., intramuscular pressure).

Muscular alterations following exercise

There was no effect of condition on the decrease in amplitude and rate of torque development of Dt100. However, the depressed power output at the end of the ECC_{EFFORT} exercise, along with a higher vastus lateralis EMG, highlight a reduced muscle efficiency – so does the higher vastus lateralis EMG at the end of ECC_{POWER} despite a steady power output (Amann, 2011). Such a reduction in muscle efficacy to produce power output was not found in CON. Possibly related to this discrepancy, the low-to-high frequency stimulation response (Dt10 /Dt100 ratio) decreased in ECC_{POWER}, but not significantly more than in CON, but declined more in ECC_{EFFORT} than CON. This suggests an altered excitation-contraction coupling in ECC_{EFFORT} but not in CON (Millet et al., 2012). Low-frequency response was found to be similar immediately after concentric and eccentric single-joint knee extensor contractions (Garnier et al., 2018b; Souron et al., 2018) whereas, in line with our results, it decreased after downhill but not uphill running at the same speed, without a significant difference in decline between the two conditions (Garnier et al., 2018a). Consequently, locomotor eccentric exercise may alter excitation-contraction coupling in a specific way. Of note as well, the presence of muscle pain the days following the two eccentric cycling bouts is an indirect evidence of inflammatory processes, probably in response to histological damage – although the two are not systematically related (Cramer et al., 2007), affecting maximal voluntary torque immediately after eccentric exercises (Hyldahl et al., 2017). Contrary to the muscle wisdom hypothesis (Allen et al., 2008), the half-relaxation rate of Dt100 increased after both eccentric exercises. Potential explanatory mechanisms include an elevated muscle temperature, as proposed after running (Strojnik and

Komi, 1998), and a quicker calcium reuptake (Allen et al., 2008). The absence of influence of either experimental condition on M_{MAX} properties suggests a preserved sarcolemmal excitability in all conditions.

Neural alterations following the exercises

The maximal voluntary activation level (VAL) decreased immediately after all cycling exercises and maximal vastus lateralis and rectus femoris EMG ($EMG\ RMS_{MAX}/M_{MAX}$) was unaltered, suggesting no difference in the impairment in neural mechanisms of maximal voluntary torque production between the conditions. The significantly raised muscle pain levels walking immediately after CON and ECC_{EFFORT} let assume that type III/IV nociceptive afferents were discharging at this moment (O'Connor and Cook, 1999), likely inhibiting the motor command at the cortical and spinal level (Sidhu et al., 2017) and thereby contributing to the depressed VAL. Nonetheless, this was certainly not the main factor since VAL was similarly depressed in ECC_{POWER} despite no increase in muscle pain walking. The high interindividual variability in VAL modifications in ECC_{POWER} and even more in ECC_{EFFORT} (Figure 3), suggests that its underpinning mechanisms may have differed more between participants following eccentric than concentric cycling. Notably, the increase in VAL exhibited by 5 of 13 participants in ECC_{EFFORT} might be related to an increased vigilance as previously shown following an eccentric cycling exercise (Kan et al., 2019). As vigilance is known to be proportional to corticospinal excitability (Greenhouse et al., 2017), it could have compensated for neural alterations in these individuals (Sidhu et al., 2017).

In line with our findings, VAL decreased similarly immediately after 45 min of uphill or downhill running (Garnier et al., 2018a). Yet it should also be noted that the time delay between the end of a locomotor exercise and the evaluation of VAL (one min in this study) provides time for partial recovery (Twomey et al., 2017). This limitation may have precluded the identification of an effect of condition on neural alterations. In single-joint settings, where this time delay is typically shorter, similar decreases in VAL were reported following same-work eccentric and concentric submaximal knee extensor contractions (Amann, 2011). On the other hand, maximal eccentric leg extensions caused VAL depression but their concentric counterpart did not (Souron et al., 2018; Clos et al., 2020). Then, while conclusions from single-joint exercise cannot be applied to locomotor exercises without being specifically tested (Sidhu et al., 2013; Brownstein

et al., 2020), eccentric exercise intensity domain (maximal versus submaximal) seems to highly influence the resulting neural alterations.

Limitations

We must acknowledge several limitations inherent to the experimental design of this study. First, the use of a within subject design may have attenuated participants' fatigability following the eccentric session performed second, due to a protective effect from the first (Hyldhal et al., 2017). As trials were randomized and counterbalanced, however, we assume such a confound had a limited impact on the current results. This supposition is supported by similar baseline levels in all data before each condition, regardless of the order in which they were performed. Furthermore, two considerations related to effort perception matching should be noted. First, while most participants declared matching the target effort perception easily, suggesting this had a minimal influence on their perception of effort, this additional task requirement is a confound when comparing the response to ECC_{EFFORT} with those to CON. Second, in CON, participants rated their effort perception at the end of every 3 min section, while in ECC_{EFFORT}, they matched this effort perception constantly. Because effort perception drifted upward during CON, it may have been higher at the beginning of each 3-min time interval during ECC_{EFFORT}. We believe, however, that this likely had little impact on the data collected during the exercise at the end of every 3-min time interval, because 1) the average perception of effort over 3 min is probably be very close to that at any time within these 3 min – as exercise intensity was not extreme – and 2) even if effort perception was higher in ECC_{EFFORT} than CON at the onset of each 3-min interval, participants likely adjusted their power output throughout the interval in order for their effort perception not to increase above target. To avoid these issues related to effort matching, it would be relevant to compare the impact perceptual and neuromuscular responses to concentric and eccentric cycling at the same steady effort perception in future studies. We also acknowledge that the assessment of muscle pain walking (before and after the exercises) probably underestimated the actual muscle pain intensity as individuals may have modified their walking pattern precisely to attenuate pain. Finally, since several weeks of eccentric cycling training are expected to induce more pronounced modality-specific changes in neuromuscular function (e.g., decrease in leg EMG – LaStayo et al., 2008), the outcomes of the comparison CON vs ECC_{POWER} only apply to individuals merely familiar with eccentric cycling. On the other hand, given that eccentric cycling practice increases power output for a given

perception of effort (Leong et al., 2013), we argue that the more pronounced MVC torque loss in ECC_{POWER} than CON may be reproducible in trained individuals. Nonetheless, this hypothesis remains to be tested.

Conclusion

When performed at the same power output, eccentric cycling elicited less intense perceptions of effort and muscle pain than concentric cycling but participants showed a similar performance fatigability (i.e., MVC torque decline). In contrast, eccentric cycling perceived as difficult as concentric cycling induced similar muscle pain but more MVC torque decline. While all exercises impaired neural function similarly, only eccentric cycling hindered excitation-contraction coupling.

Perspectives

The comparison of performance fatigability following concentric and eccentric cycling perceived as difficult is new and opens clinical perspectives. In fact, from a clinician's standpoint, the propensity of participants to exhibit more neuromuscular performance decline after eccentric than concentric cycling perceived as difficult should prompt to be cautious when setting eccentric cycling intensity based on perception of effort. In other words, eccentric cycling should always feel easier than concentric cycling if basing exercise prescription on guidelines upon conventional cycling. These conclusions have still to be tested among patients and with more functional performance fatigability markers.

Data availability statement

The data presented in this study are available upon request to the corresponding author.

Acknowledgement

This research work was supported by the French National Research Agency (EXOMODE - ANR-15-CE19-0023-01) and the Région Bourgogne Franche-Comté (2018-BFCO-SR-P51).

References

- Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Skeletal Muscle fatigue: Cellular mechanisms. *Physiological Reviews*. 2008;88:287–332.
- Amann M. Central and peripheral Fatigue: Interaction during cycling exercise in humans. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2011;43:2039–2045.

Astokorki AHY, Mauger AR. Tolerance of exercise-induced pain at a fixed rating of perceived exertion predicts time trial cycling performance. *Scand J Med Sci Sports*. 2017;27:309–317.

Bangsbo J, Johansen L, Graham T, et al. Lactate and H⁺ effluxes from human skeletal muscles during intense, dynamic exercise. *J Physiol (Lond)*. 1993;462:115–133.

Besson D, Joussain C, Gremeaux V, et al. Eccentric training in chronic heart failure: Feasibility and functional effects. Results of a comparative study. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2013;56:30–40.

Borg E. On perceived exertion and its measurement. 2007 [cited 2019 Nov 28]; Available from: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:su:diva-6862>.

Brick NE, Campbell MJ, Metcalfe RS, et al. Altering pace control and pace regulation: Attentional focus effects during running. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48:879–886.

Brooks GA, Mercier J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the “crossover” concept. *J Appl Physiol*. 1994;76:2253–2261.

Brownstein CG, Millet GY, Thomas K. Neuromuscular responses to fatiguing locomotor exercise. *Acta Physiologica*. 2020;n/a:e13533.

Chen TC, Lin K-Y, Chen H-L, et al. Comparison in eccentric exercise-induced muscle damage among four limb muscles. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111:211–223.

Clos, P., Lepers, R. and Garnier, Y.M., Locomotor activities as a way of inducing neuroplasticity: insights from conventional approaches and perspectives on eccentric exercises. *European Journal of Applied Physiology*, pp.1-10.

Clos P, Garnier Y, Martin A, et al. Corticospinal excitability is altered similarly following concentric and eccentric maximal contractions. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 29]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04377-7>.

Clos, P., Laroche, D., Stapley, P.J. and Lepers, R., 2019. Neuromuscular and perceptual responses to sub-maximal eccentric cycling. *Frontiers in physiology*, 10, p.354.

Crameri RM, Aagaard P, Qvortrup K, et al. Myofibre damage in human skeletal muscle: effects of electrical stimulation versus voluntary contraction. *J Physiol*. 2007;583:365–380.

Decroix L, De Pauw K, Foster C, et al. Guidelines to classify female subject groups in sport-science research. *Int J Sports Physiol Perform*. 2016;11:204–213.

De Pauw K, Roelands B, Cheung SS, et al. Guidelines to classify subject groups in sport-science research. *Int J Sports Physiol Perform*. 2013;8:111–122.

Ellingson LD, Cook DB. Physical activity and pain, *Routledge Handbook of Physical Activity and Mental Health*. Routledge; 2013.

Enoka RM, Duchateau J. Translating fatigue to human performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48:2228–2238.

Fang Y, Siemionow V, Sahgal V, et al. Greater movement-related cortical potential during human eccentric versus concentric muscle contractions. *J Neurophysiol*. 2001;86:1764–1772.

Forsberg H, Grillner S, Rossignol S. Phasic gain control of reflexes from the dorsum of the paw during spinal locomotion. *Brain Res*. 1977;132:121–139.

Garnier YM, Paizis C, Lepers R. Corticospinal changes induced by fatiguing eccentric versus concentric exercise. *European Journal of Sport Science*. 2018b;0:1–11.

Garnier YM, Paizis C, Martin A, et al. Corticospinal excitability changes following downhill and uphill walking. *Exp Brain Res*. 2019;237:2023–2033.

Garnier YM, Lepers R, Dubau Q, et al. Neuromuscular and perceptual responses to moderate-intensity incline, level and decline treadmill exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2018a;118:2039–2053.

Greenhouse I, King M, Noah S, et al. Individual differences in resting corticospinal excitability are correlated with reaction time and GABA content in motor cortex. *J Neurosci*. 2017;37:2686–2696.

Halperin I, Emanuel A. Rating of perceived effort: Methodological concerns and future directions. *Sports Med*. 2019;

Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, et al. Quantification of intensity of sensations during muscular work by normal subjects. *J Appl Physiol*. 1996;81:1156–1161.

Hoppeler H. Moderate load eccentric exercise; a distinct novel training modality. *Frontiers in physiology*. 2016 Nov 16;7:483.

Hlydahl RD, Chen TC, Nosaka K. Mechanisms and mediators of the skeletal muscle repeated bout effect. *Exerc Sport Sci Rev*. 2017;45:24–33.

Julian, V., Thivel, D., Miguet, M., Pereira, B., Costes, F., Coudeyre, E., Duclos, M. and Richard, R., 2019. Eccentric cycling is more efficient in reducing fat mass than concentric cycling in adolescents with obesity. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 29(1), pp.4-15.

Kan, B., Speelman, C. and Nosaka, K., 2019. Cognitive demand of eccentric versus concentric cycling and its effects on post-exercise attention and vigilance. *European journal of applied physiology*, 119(7), pp.1599-1610.

LaStayo P, Pifer J, Pierotti D, et al. Electromyographic adaptations elicited by submaximal exercise in those naive to and in those adapted to eccentric exercise: A descriptive report. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2008;22:833.

Lechavue JB, Perrault H, Aguilaniu B, et al. Breathing patterns during eccentric exercise. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2014;202:53–58.

Leong C, McDermott W, Elmer S, et al. Chronic eccentric cycling improves quadriceps muscle structure and maximum cycling power. *International Journal of Sports Medicine*. 2013;35:559–565.

Lewis MC, Peoples GE, Groeller H, et al. Eccentric cycling emphasising a low cardiopulmonary demand increases leg strength equivalent to workload matched concentric cycling in middle age sedentary males. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2018;21:1238–1243.

Marcora S. Can Doping be a Good Thing? Using psychoactive drugs to facilitate physical activity behaviour. *Sports Med*. 2016;46:1–5.

Millet GY, Bachasson D, Temesi J, et al. Potential interests and limits of magnetic and electrical stimulation techniques to assess neuromuscular fatigue. *Neuromuscul Disord*. 2012;22 Suppl 3:S181-186.

de Morree HM, Marcora SM. The face of effort: frowning muscle activity reflects effort during a physical task. *Biol Psychol.* 2010;85:377–382.

Nicolò A, Marcora SM, Sacchetti M. Respiratory frequency is strongly associated with perceived exertion during time trials of different duration. *J Sports Sci.* 2016;34:1199–1206.

O’connor PJ, Cook DB. 5 Exercise and Pain: The neurobiology, measurement, and laboratory study of pain in relation to exercise in humans. *Exercise and Sport Sciences Reviews.* 1999;27:119–166.

Pageaux B. Perception of effort in exercise science: Definition, measurement and perspectives. *Eur J Sport Sci.* 2016;16:885–894.

Pageaux B, Besson D, Casillas J-M, et al. Progressively increasing the intensity of eccentric cycling over four training sessions: A feasibility study in coronary heart disease patients. *Ann Phys Rehabil Med.* 2019;

Paterson DJ. Defining the neurocircuitry of exercise hyperpnoea. *J Physiol (Lond).* 2014;592:433–444.

Peñailillo L, Blazeovich A, Numazawa H, et al. Metabolic and muscle damage profiles of concentric versus repeated eccentric cycling: *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 2013;45:1773–1781.

Peñailillo L, Blazeovich A, Numazawa H, et al. Rate of force development as a measure of muscle damage. *Scand J Med & Sci in Sports.* 2015b;25:417–427.

Peñailillo L, Blazeovich AJ, Nosaka K. Muscle fascicle behavior during eccentric cycling and its Relation to Muscle Soreness: *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 2015;47:708–717.

Peñailillo L, Mackay K, Abbiss CR. Rating of perceived exertion during concentric and eccentric cycling: are we measuring effort or exertion? *Int J Sports Physiol Perform.* 2018;13:517–523.

Siemionow V, Yue GH, Ranganathan VK, et al. Relationship between motor activity-related cortical potential and voluntary muscle activation. *Exp Brain Res.* 2000;133:303–311.

Sidhu SK, Cresswell AG, Carroll TJ. Corticospinal responses to sustained locomotor exercises: moving beyond single-joint studies of central fatigue. *Sports Med.* 2013;43:437–449.

Sidhu SK, Weavil JC, Mangum TS, et al. Group III/IV locomotor muscle afferents alter motor cortical and corticospinal excitability and promote central fatigue during cycling exercise. *Clin Neurophysiol.* 2017;128:44–55.

Souron R, Nosaka K, Jubeau M. Changes in central and peripheral neuromuscular fatigue indices after concentric versus eccentric contractions of the knee extensors. *Eur J Appl Physiol.* 2018;118:805–816.

Strojnik V, Komi PV. Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *J Appl Physiol.* 1998;84:344–350.

Twomey R, Aboodarda SJ, Kruger R, et al. Neuromuscular fatigue during exercise: Methodological considerations, etiology and potential role in chronic fatigue. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology.* 2017;47:95–110.

Supplementary material of study 2

Supplementary table 1: Two-way repeated-measures ANOVAs for PRE-POST parameters

CON vs ECC _{POWER}										
Variable	Degrees of freedom	Condition (n = 2)			Time (n = 2)			Interaction		
		F value	P value	Partial eta squared	F value	P value	Partial eta squared	F value	P value	Partial eta squared
MVC	28	0.3	0.56	0.01	127.2	0.00	0.82	0.3	0.58	0.01
VAL	24	0.03	0.89	0.00	34.6	0.00	0.59	1.2	0.29	0.05
Dt100	23	0.1	0.7	0.01	5.8	0.02	0.20	0.8	0.38	0.03
Dt10	25	0.2	0.69	0.01	90.6	0.00	0.78	0.2	0.62	0.01
RF M _{MAX} amplitude	27	0.2	0.63	0.01	8.4	0.01	0.24	0.6	0.44	0.02
RF M _{MAX} duration	27	0	0.95	0.00	5.8	0.02	0.18	0.5	0.49	0.02
VL M _{MAX} duration	26	2.4	0.13	0.09	0	0.92	0.00	2.8	0.11	0.10
Twitch	26	0	0.92	0.00	54.7	0.00	0.68	0.5	0.46	0.02
Dt100 RTD	23	0	0.82	0.00	5.5	0.03	0.19	0.1	0.81	0.00
DT100 HRR	22	3.3	0.08	0.13	10	0.00	0.31	15.4	0.00	0.41
Dt10 RTD	23	0.2	0.65	0.01	21.9	0.00	0.49	0.7	0.40	0.03
Dt10 HRR	19	2.3	0.14	0.11	0.2	0.67	0.01	9.2	0.01	0.33
RF EMG _{MAX} RMS/ M _{MAX}	26	0.1	0.75	0.00	0.1	0.78	0.00	1.2	0.28	0.05
VL EMG _{MAX} RMS/ M _{MAX}	25	3.6	0.07	0.13	3.1	0.09	0.11	1.6	0.21	0.06

CON vs ECC _{EFFORT}										
Variable	Degrees of freedom	Condition (n = 2)			Time (n = 2)			Interaction		
		F value	P value	Partial eta squared	F value	P value	Partial eta squared	F value	P value	Partial eta squared
MVC	27	0.6	0.44	0.02	196.3	0.00	0.88	7.8	0.01	0.23
VAL	25	0.2	0.68	0.01	76.4	0.00	0.75	5.1	0.03	0.17
Dt100	24	1.8	0.19	0.07	4.6	0.04	0.16	1.3	0.27	0.05
Dt10	25	0	0.94	0.00	132.7	0.00	0.84	7.2	0.01	0.22
RF M _{MAX} amplitude	26	0.2	0.67	0.01	5.2	0.03	0.17	1.4	0.24	0.05
RF M _{MAX} duration	27	1.3	0.27	0.05	5	0.03	0.16	0.5	0.49	0.02
VL M _{MAX} duration	28	0.4	0.55	0.01	5	0.03	0.16	0.1	0.71	0.01
Twitch	27	0	0.97	0.00	69.3	0.00	0.72	1.2	0.28	0.04
Dt100 RTD	25	0.3	0.56	0.01	7.8	0.01	0.24	1.1	0.29	0.04
DT100 HRR	24	4.9	0.04	0.17	3.5	0.07	0.13	6.2	0.02	0.20
Dt10 RTD	25	0.4	0.54	0.02	62.5	0.00	0.71	3.1	0.09	0.11
Dt10 HRR	2	2.2	0.15	0.10	4.4	0.05	0.18	0.1	0.73	0.01
RF EMG _{MAX} RMS/ M _{MAX}	25	0.2	0.68	0.01	2.5	0.00	0.09	0.5	0.49	0.02
VL EMG _{MAX} RMS/ M _{MAX}	25	0.4	0.53	0.02	2.1	0.13	0.08	1	0.34	0.04

Red values mean that $P < 0.05$.

Supplementary table 2: Two-way repeated-measures ANOVAs for variables during the exercise

CON vs ECC _{EFFORT}										
Variable	Degrees of freedom	Condition (n = 2)			Time (n = 5)			Interaction		
		VL EMG _{CYCLING} (%)	24	0.1	0.77	0.00	1	0.15	0.04	1.2
RF EMG _{CYCLING} (%)	23	0.1	0.76	0.00	5.4	0.41	0.20	3	0.02	0.12
VO ₂ (%)	23	161.4	0.00	0.88	10.1	0.00	0.30	0.4	0.80	0.02
Respiratory frequency (bpm)	23	11.6	0.00	0.33	8.5	0.00	0.26	5.7	0.00	0.19
Effort perception	21	34.2	0.00	0.59	33.5	0.00	0.58	1.4	0.24	0.05
Subjective fatigue	18	1.3	0.27	0.06	1.9	0.00	0.09	0.4	0.82	0.02

CON vs ECC _{POWER}										
Variable	Degrees of freedom	Condition (n = 2)			Time (n = 5)			Interaction		
		F value	P value	Partial eta squared	F value	P value	Partial eta squared	F value	P value	Partial eta squared
VL EMG _{CYCLING} (%)	24	1.7	0.21	0.07	1.2	0.32	0.05	0.1	0.99	0.00
RF EMG _{CYCLING} (%)	23	1.3	0.27	0.05	5.4	0.00	0.19	3.4	0.01	0.13
VO ₂ (%)	23	317.7	< 0.001	0.93	22.7	0.00	0.50	1.9	0.11	0.08
Respiratory frequency (bpm)	22	18	< 0.001	0.43	15.6	0.00	0.39	2.8	0.03	0.10
Effort perception	26	54.4	< 0.001	0.61	37.2	0.00	0.59	1.7	0.15	0.06
Subjective fatigue	19	0.4	0.42	0.02	1.6	0.17	0.07	0.3	0.84	0.02

Red values mean that $P < 0.05$.

Supplementary table 3: F values of one-way ANOVAs

ECC _{POWER}				
Variable	Degrees of freedom	Time (n = 5) F value	Time P value	Time partial eta squared
Power output	44	12.2	0.00	0.53
CON vs ECC _{POWER} vs ECC _{EFFORT}				
	Degrees of freedom	Condition (n = 2) F value	Condition P value	Condition partial eta squared
MVC	41	0.3	0.70	0.02
VAL	36	0.1	0.94	0.00
Dt100	35	0.9	0.40	0.05
Dt10	37	0	0.99	0.00
RF M _{MAX} amplitude	39	0	0.98	0.00
RF M _{MAX} duration	40	2.9	0.07	0.13
VL M _{MAX} duration	38	1	0.38	0.05
Twitch	36	0	0.96	0.00
Dt100 RTD	32	0.3	0.73	0.02
DT100 HRR	33	0	0.99	0.00
Dt10 RTD	32	0.1	0.89	0.01
Dt10 HRR	28	0.3	0.75	0.02
RF EMG _{MAX} RMS/ M _{MAX}	37	1.1	0.34	0.06
VL EMG _{MAX} RMS/ M _{MAX}	35	1.2	0.30	0.07
Subjective fatigue	39	2.1	0.13	0.10

Red values mean that $P < 0.05$.

V.2.3. Synthèse des études 1 et 2

Les études 1 et 2 ont toutes les deux comparé l'effet d'exercices concentriques et excentriques, correspondant à un même niveau de travail mécanique, sur les altérations neuromusculaires. Les exercices de l'étude 1 étaient mono-articulaires et réalisés à intensité maximale, alors que ceux de l'étude 2 étaient locomoteurs et sous-maximaux.

Dans les études 1 et 2, un même niveau de travail a conduit à une même baisse de la performance maximale volontaire isométrique. Cependant, les mécanismes qui sous-tendent cette baisse se sont révélés distincts. Nous avons observé une prédominance des altérations de la fonction nerveuse (baisse du niveau d'action volontaire) après des contractions excentriques maximales, et des perturbations de la fonction contractile après des contractions concentriques maximales (à partir d'un certain niveau de travail). Les fonctions nerveuses et contractiles étaient toutes les deux affectées après un exercice de pédalage, sans différence entre les modalités concentrique et excentrique réalisé à la même puissance. En revanche, la condition de l'étude 2 pour laquelle les participants pédalaient en excentrique à la même perception de l'effort qu'en concentrique, augmentant la puissance de pédalage et donc le travail total réalisé, détériorait plus la performance maximale volontaire isométrique et le couplage excitation-contraction que le pédalage concentrique.

De plus, dans l'étude 2, nous avons relevé une augmentation de l'activité (EMG) globale du muscle vastus lateralis lors du pédalage excentrique (mais pas concentrique). Or la commande nerveuse volontaire transite essentiellement par la voie corticospinale, et des travaux (par ex. Weavil et al., 2016) suggèrent que l'augmentation d'EMG permettrait de préserver l'excitabilité de la voie corticospinale lors d'un exercice fatigant. Une question émerge donc : la régulation de l'excitabilité corticospinale et de la commande descendante font-elles partie d'une même stratégie globale d'activation du muscle, se compensant en présence de fatigue et ce, indépendamment du mode de contraction musculaire ?

Ainsi, l'étude 3 se veut donc complémentaire à l'étude 2, en analysant l'excitabilité de la voie corticospinale pendant des exercices de pédalage excentrique et concentrique fatigants. Dans cette étude, l'excitabilité corticospinale a été mise en lien avec le niveau d'EMG (au moment des stimulations magnétiques transcrâniennes) et la durée de la période de silence associée.

V.3. Etude 3

L'excitabilité corticospinale au cours d'un exercice de pédalage excentrique ou concentrique fatigant à la même puissance

Corticospinal excitability during a fatiguing concentric or eccentric cycling bout at the same power output

Pierre Clos, Adrien Mater, Gabriel Poirier, Hippolyte Legrand, Yves Ballay, Alain Martin, Romuald Lepers

A soumettre

V.3.1. Résumé

L'excitabilité corticospinale n'a jamais été explorée au cours d'un exercice de pédalage excentrique fatigant. Dans cette étude, 13 participants ont réalisé 30 min de pédalage concentrique et excentrique (2 jours différents) à la même puissance (60% de la puissance atteinte lors d'un test incrémental concentrique) – protocole induisant une même baisse du moment maximal volontaire (étude 2). Les réponses à des stimulations magnétiques transcrâniennes (amplitude des potentiels évoqués moteurs – MEP) et à des stimulations électriques du nerf fémoral (amplitude de M_{MAX}) ont été mesurées à la surface des muscles vastus lateralis et rectus femoris par électromyographie (EMG) au début (3^e min) et à la fin (25^e min) de l'exercice. La durée de la période de silence et le niveau d'EMG 100 ms avant l'artefact des stimulations magnétiques étaient calculés. L'amplitude des MEP et le niveau d'EMG était exprimés en pourcentage de M_{MAX} et la durée de la période de silence était divisée par l'amplitude des MEP afin d'obtenir un indice d'inhibition relative. Malgré une augmentation de la fréquence cardiaque moyenne (de $63.5 \pm 14.5\%$ à $73.8 \pm 16.5\%$ de la fréquence cardiaque maximale ; $P < 0.001$) et de la perception de l'effort moyenne (de 22.5 ± 13.4 a.u. à 45.7 ± 23.3 a.u. ; $P < 0.001$) dans les deux modalités d'exercice, aucun des paramètres nerveux n'évoluait entre le début et la fin des exercices. L'amplitude de M_{MAX} n'était pas différente entre les deux modalités d'exercice ($P > 0.38$). Les MEP du vastus lateralis étaient plus grands ($26 \pm 11.4\% M_{MAX}$ vs. $15.2 \pm 7.7\% M_{MAX}$; $P = 0.008$) et ceux du rectus femoris tendaient à l'être ($24.4 \pm 10.8\% M_{MAX}$ vs. $17.2 \pm 9.8\% M_{MAX}$; $P = 0.051$) durant le pédalage concentrique en comparaison du pédalage excentrique. Le niveau d'EMG du muscle vastus lateralis était supérieur en concentrique ($P = 0.03$) mais celui du muscle rectus femoris n'était pas significativement différent entre les deux exercices ($P = 0.07$). Les périodes de silence des muscles vastus lateralis (120 ± 30 ms) et rectus femoris (114 ± 27 ms) étaient également similaires ($P > 0.61$). En revanche, l'inhibition relative étaient plus grande en excentrique pour les deux muscles ($P < 0.02$). Pour conclure, l'excitabilité et l'inhibition relative de la voie corticospinale étaient respectivement moindre et supérieure en excentrique qu'en concentrique, mais n'étaient pas influencées par la fatigue.

V.3.2. Article

Abstract

How corticospinal excitability changes during an eccentric locomotor exercise is unknown. In the present study 13 volunteers performed 30 min of fatiguing concentric or eccentric cycling at the same power output (60% concentric peak power output). Transcranial magnetic and electrical femoral nerve stimulations were applied at exercise onset (3rd min) and end (25th min). Motor-evoked potentials (MEPs) amplitude on the rectus femoris (RF) and vastus lateralis (VL) muscles was measured with surface electromyography (EMG) and expressed as a percentage of maximal M-wave amplitude (M_{MAX}). Silent period (SP) duration and EMG amplitude 100 ms prior to MEPs were calculated. There was no change in any neural parameter during the exercises (all $P > 0.24$). VL and RF M_{MAX} were unaffected by exercise modality (all $P > 0.38$). VL MEP amplitude was greater (26 ± 11.4 vs. 15.2 ± 7.7 ; $P = 0.008$) and RF MEP amplitude tended to be greater (24.4 ± 10.8 vs. 17.2 ± 9.8 ; $P = 0.051$) during concentric than eccentric cycling. While VL EMG was higher during concentric than eccentric cycling ($P = 0.03$), RF EMG showed no difference ($P = 0.07$). Similar silent period durations were found (RF: 120 ± 30 ms; VL: 114 ± 27 ms; all $P > 0.61$), but the silent period / MEP ratio was higher during eccentric than concentric cycling for both muscles (all $P < 0.02$). In conclusion, corticospinal excitability to the knee extensors is greater and relative corticospinal inhibition lower during concentric than eccentric cycling, but both remain unaltered by fatigue.

Keywords: motor-evoked potential; M-wave; silent period; knee extensor muscles

Introduction

An eccentric contraction is a forcible lengthening of the muscle-tendon unit while a concentric contraction consists in an active shortening. At the same force level, the former requires lower oxygen consumption (Abbott et al., 1952) and muscle activity (measured by surface electromyography – EMG – Bigland-Ritchie and Woods, 1976) than the latter. This appears to be due to the large contribution of passive structures, such as tendons and muscle envelopes, to eccentric force production (Herzog, 2018). In addition, single-joint eccentric contractions have long been considered to require a unique neural control (Duchateau and Enoka, 2016). Notably, electroencephalography (Fang et al., 2001) or near-infrared spectroscopy (Borot et al., 2018) revealed that brain movement-related neural networks are more activated during eccentric than force-matched concentric contractions (Perrey, 2018).

Furthermore, researchers used transcranial magnetic stimulation (TMS) during single-joint eccentric contractions to test the excitability of the primary descending neural pathway involved in voluntary movements, the corticospinal tract (Lemon, 2008). They found corticospinal excitability (i.e., the amplitude of motor-evoked potentials – MEPs – normalized to the size of the maximal response evoked by electrical stimulation of the motor nerve – maximal M-wave, M_{MAX}) to be lower during eccentric compared with concentric plantar flexion at the same force or EMG level (Duclay et al., 2014). This result is nuanced for the knee extensor muscles, with MEPs recorded on the vastus medialis and rectus femoris muscles being similar and smaller, respectively, during eccentric compared with concentric contractions at the same force level (Garnier et al., 2018). Furthermore, the duration of EMG interruption following an MEP, termed silent period, is proportional to MEP amplitude and informs on inhibitory processes owing to both spinal and intra-cortical mechanisms (Škarabot et al., 2019; Yacyshyn et al., 2016). While the silent period is generally shorter during eccentric than concentric single-joint contractions (Duchateau and Enoka, 2016), relative inhibition (silent period duration/ MEP amplitude ratio) is often greater during eccentric single-joint contractions (Duclay et al., 2014). Yet again, this result is not confirmed for the knee extensor muscles (Garnier et al., 2018).

Eccentric contractions can also be performed in the form of locomotor exercises, which are increasingly used in rehabilitation settings thanks to their low energy cost. Particularly, eccentric cycling (i.e., pedaling backward resisting the torque of an engine), has been serving as an alternative to conventional cycling rehabilitation among cardiorespiratory-limited patients (Hoppeler, 2016). It has also been speculated that eccentric locomotor exercises could be a

substitute to their concentric counterpart for neurorehabilitation (e.g., following a stroke – Clos et al., 2021). The rationale for this conjecture is as follows: while patients may not be able to exercise at a high-enough cardiorespiratory intensity to significantly trigger hemodynamic-related neuroplastic processes through conventional locomotor exercises (Knaepen et al., 2010), they may trigger neuroplastic mechanisms by the repeated activation of motor-neural networks with eccentric locomotor exercises (Garnier et al., 2019). However, how corticospinal excitability changes during a prolonged, such as used in rehabilitation protocols, eccentric locomotor exercise is yet unknown (Clos et al., 2019).

To our knowledge, only one study assessed corticospinal excitability throughout a fatiguing eccentric single-joint exercise. Garnier et al. (2018) had participants complete a fatiguing exercise consisting of 10 series of 10 concentric or eccentric knee extensions at an intensity corresponding to 80% of their maximal isometric force. Applying TMS at the same knee angle during the dynamic contractions at the onset and end of the exercise, the authors did not observe any modulation of MEP size, MEP background EMG or silent period duration for the vastus medialis and rectus femoris muscles. As argued by Sidhu et al., (2013), single-joint and locomotor exercises require separate scrutiny.

Although changes in corticospinal excitability have not been assessed during a fatiguing eccentric locomotor exercise, authors successfully applied TMS at a constant crank angle during conventional cycling bouts (e.g., Sidhu et al., 2012; Weavil et al., 2015). Using this method, Sidhu et al. (2012a) found the size of MEPs on the vastus lateralis and rectus femoris muscles to remain stable from the beginning to the end of a 30-min strenuous cycling bout (75% peak power output, reached with an increment of 30 W/ 3 min). Nonetheless, the authors proposed that the excitability of the corticospinal tract (MEP amplitude, % M_{MAX}) does not drop throughout a fatiguing concentric cycling bout because of a rise in neural drive (EMG amplitude, % maximal EMG amplitude during a maximal voluntary isometric contraction). Indeed, considering MEP background EMG level at the angle of stimulation, the MEP amplitude/ EMG amplitude ratio was reduced. However, the same team (Sidhu et al., 2018) reported no change in vastus lateralis MEP from before to immediately after a ~9-min exhausting cycling bout (80% peak power output, reached with an increment of 25 W/ min), assessed at the same EMG level. It is therefore unclear how neural drive relates to corticospinal excitability in the presence of fatigue.

As mentioned earlier, corticospinal excitability during a fatiguing eccentric cycling bout has not yet been described. Only EMG level has been reported and findings vary across studies.

Comparing 30-min concentric and eccentric cycling bouts performed at 60% peak power output (reached with an increment of 25 W/ min), Peñailillo et al. (2013) found no change in vastus lateralis EMG in either exercise modality. On the other hand, investigating pedaling bouts of similar intensity and duration, we reported an increased vastus lateralis EMG level during eccentric but not concentric cycling (Clos et al. 2021, under review) and no change in rectus femoris EMG level.

The goal of the present study was to evaluate changes in corticospinal excitability and associated parameters (i.e., silent period duration, background EMG level) from the onset to the end of fatiguing eccentric and concentric cycling bouts performed at the same power output (exercises found to induce a similar decrease in maximal isometric voluntary force – Clos et al. 2021, under review). We hypothesized that MEP amplitude (% M_{MAX}) would not be altered during any exercise, yet background EMG (% M_{MAX}) would increase more during eccentric cycling.

Methods

Participants

Thirteen men (28.6 ± 8.2 years old, 1.78 ± 4.6 m, 68.2 ± 7.4 kg) participated in this study, which was conducted in accordance with the declaration of Helsinki (2008). All participants signed an informed consent. The study was approved by the French ethics committee (CPP EST I) and was registered on ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT03280875).

Study design

Figure 1 offers an overview of the experimental protocol. The participants came to the laboratory three times with 7 to 14 days of interval between each visit. On the first day, they completed an incremental concentric test to obtain their peak power output (PPO, W), followed by 15 min of eccentric cycling at 60% PPO (familiarization bout). Femoral nerve and transcranial stimulations were delivered to further accustom the participants to the experimental procedures. In the two next sessions, completed in a random and counterbalanced order, stimulation intensities were set during concentric cycling at 40% PPO after a 5-min warm-up at the same intensity. Then, the participants pedaled for 30 min in either concentric or eccentric modalities at 60% PPO, an intensity and a duration found to induce similar knee extensor maximal voluntary isometric force loss in individuals familiar with eccentric cycling (Clos et al., 2021, under review ; Peñailillo et al., 2015). Motor nerve as well as transcranial magnetic stimulations (TMS)

were delivered at a constant crank angle at the onset (after 3 min) and end of the exercise (after 25 min).

Exercises

Two semi-recumbent cycle ergometers were used for concentric (Ergoline GmbH, Ergoselect 600, Bitz, Germany) and eccentric (Cyclus 2, Cyclus GmbH, Leipzig, Germany) cycling. Right knee flexion angle was measured using high-speed cameras (Vicon Motion Systems Ltd, England) at a 0° crank angle (upper vertical position) on each bicycle, and the seat seatback and incline were adjusted so that there was fewer than 10° of difference in knee flexion angle between the two devices. During the first visit, the incremental test started at 50 W with an increment of 1 W every 3 s and was performed at a free cadence. The two next sessions started with a 5-min warm-up and baseline measurements (10 min with about 6 min of pedaling), both at 40% PPO. Then participants performed performing the fatiguing concentric and eccentric cycling exercises at 60% PPO. They were always instructed and regularly reminded to pedal at a rate of 60 ± 3 rpm. Indeed, as evidenced during concentric arm cycling, pedaling intensity and cadence both affected corticospinal excitability (Lockyer et al., 2018) and were thus critical to match between the two exercises.

Electromyography and kinematics

Bipolar wireless EMG units (Pico Cometa, Biometrics, France) were placed on Ag/AgCl electrodes (recording over 10 mm; center-to-center distance of 15 mm). The signal was amplified 200 times, stored for offline analysis and then band-pass filtered between 30 Hz and 380 Hz. The skin of the participants was shaved and cleaned with alcohol swabs, and electrodes were positioned on the right rectus femoris (RF), vastus lateralis (VL) and vastus medialis (VM) muscles following the recommendations of Barbero et al., (2012). At the beginning of every session, electrodes were carefully replaced on the concentric bike, with the right crank positioned at 90° (horizontal and forward), measuring the distance between their upper and lower extremities and the lateral tibial epicondyle.

The right knee flexion angle was instantaneously computed using 5 high-speed infrared cameras (300 Hz; Vicon Vero, Vicon Motion Systems Ltd, England) based on 4 reflective markers placed on the following anatomical locations: the great trochanter, the lateral tibial epicondyle, the thigh – 10 cm distal from the great trochanter, the lateral malleoli.

Heart rate and perception of effort

Heart rate was obtained using a chest-belt monitor (model V800, Polar Electro Oy, Kempele, Finland) and reported by the experimenter at 3 and 25 min of exercise. At the same moments, participants reported their perception of effort (i.e., their difficulty to breathe and to drive their legs to pedal – Halperin and Emanuel, 2019), using Borg's CR100 scale (Borg, 2007). Memory anchoring was performed with a rating of 100 on the CR100 scale, corresponding to the most intense effort participants had experienced running or pedaling.

Electrical and magnetic stimulations

During pilot tests ($n = 8$), we used Nexus software 10.0 (Vicon Motion Systems Ltd, England) to apply femoral nerve stimulations knee angles corresponding to at 4 crank angles at rest (0° , upper vertical position; 90° horizontal and forward; 180° , lower vertical; and 270° , horizontal and backward). We found that the 0° crank position was the only one allowing stimulations to fall within the EMG burst for all participants in both pedaling modalities. This crank position also allowed a very close knee flexion angle in both cycling modalities (concentric: $87.5 \pm 4.7^\circ$ vs. eccentric $88.5 \pm 4.8^\circ$). This is critical given that knee angle is known to influence corticospinal excitability (Doguet et al., 2017). Consequently, all stimulations during the experimental sessions were delivered at a crank angle of 0° (figure 2). Electrical stimulations were administered using a constant-current stimulator (Digitimer DS7, Hertfordshire, UK). The device was connected to a circular cathode (3 cm in diameter) positioned upon the femoral nerve and to a rectangular anode (8 x 4 cm) in the gluteus fossae. TMS (Magstim, Whitland, Dyfed, UK) was applied to the motor cortex area contralateral to the right knee extensors, using a double-coned coil and a posterior-to-anterior current flow direction. Femoral nerve electrical stimulations intensity (0.2 ms, 400 V, 343.8 ± 80.1 mA) was increased until the EMG response of all muscles plateaued (M_{MAX}) and then increased again by 20%. TMS intensity ($50 \pm 6.4\%$ maximal stimulator output) was set to obtain MEPs that were clearly distinguishable from background EMG and above 25% M_{MAX} for the vastus lateralis muscle. Four participants did not tolerate strong TMS and the stimulations were delivered at the highest bearable intensity. Sets of 4 femoral nerve stimulations and 15 TMS (from 5 to 10 s between pulses) were then delivered to determine baseline muscle and corticospinal excitability (40% PPO), as well as after 3 min and 25 min within each fatiguing exercise (60% PPO).

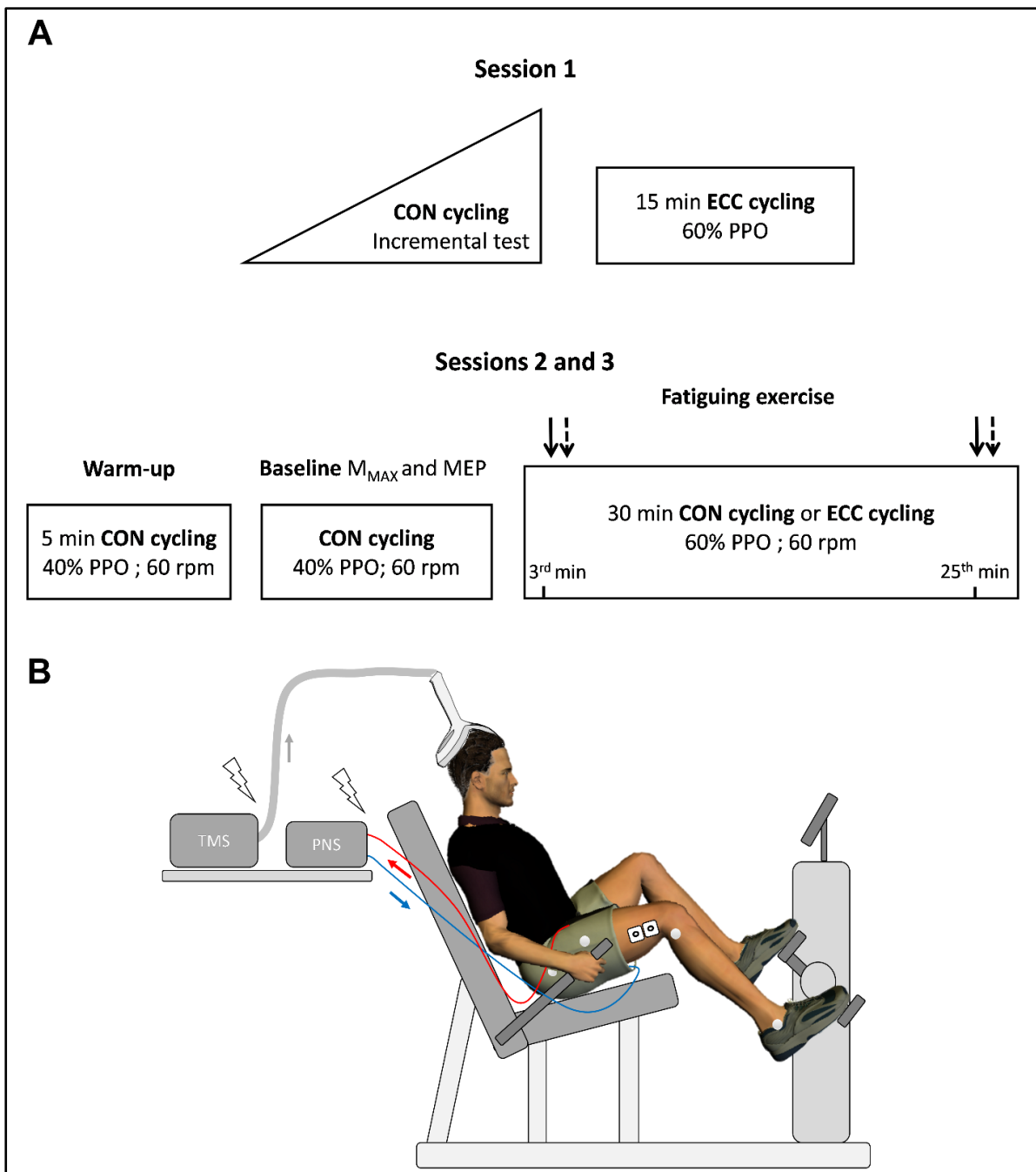


Figure 1: Overview of the experimental protocol

In panel A, a first session served to determine peak power output (PPO, W) during a concentric (CON) incremental cycling test before familiarizing participants with eccentric cycling (ECC). During the experimental sessions (2 and 3), maximal muscle action potential (M_{MAX}) and motor-evoked potential (MEP) were obtained using electrical stimulation of the femoral nerve and transcranial magnetic stimulation (TMS), respectively. Baseline measurements lasted about 10 min. M_{MAX} (plain arrows) and MEP (dashed arrows), were also measured at the third and twenty-fifth minutes of the fatiguing exercises. Heart rate and effort perception were assessed at the same time points. rpm: rotations per minute. The experimental set-up is illustrated in panel B, with electromyographic electrodes on the vastus lateralis muscle (as well as the rectus femoris and vastus medialis, not represented in the figure) and reflective markers positioned directly on the skin on anatomical points chosen to calculate knee flexion angle. PNS: Peripheral nervous stimulation.

Data analysis

Heart rate was expressed as a percentage of the peak value reached during the incremental test. Of the four peripheral nerve stimulations delivered at each time-point, the two giving the greatest response on the VL muscle were kept and averaged. MEPs that were not clearly visible were removed. The EMG root mean square (RMS) was calculated 100 ms prior to each TMS stimulation artifact for all muscles. MEP amplitude and EMG RMS were both expressed as a percentage of M_{MAX} at the same time point in order to take sarcolemmal excitability into account. Silent period duration was measured manually from TMS stimulation artifact to EMG resumption in participants showing a clear EMG resumption ($n = 10$). Among these participants, Silent period durations with unclear limits were not measured. For MEP amplitude and silent period duration, data that were more than 2.5 standard deviation above or below the mean value were removed. After this sorting, 13.3 ± 1.3 MEP amplitude and 12.1 ± 1.9 silent period duration values per stimulation set and per muscle remained. MEP amplitude/ EMG RMS (MEP/ EMG) ratios and relative inhibition (SP/ MEP, ms/mV – Orth and Rothwell, 2004) were calculated based on the average individual values.

Statistical analysis

Analyzes were carried out on Jamovi (version 1.6.23, jamovi.org). Distribution normality was assessed with Shapiro-Wilk test. Baseline M_{MAX} and MEP were compared with Student's t-tests, and two-way repeated measure ANOVAs (TIME – start, end – CONDITION – concentric, eccentric) were used for normal data collected during the fatiguing exercises (heart rate, effort perception, M_{MAX} , MEP, SP, SP/MEP). ANOVA P-values were adjusted for sphericity with Greenhouse-Geisser method. Tukey HSD post-hoc tests were applied in case of a significant main effect ($P < 0.05$). RF and VL background EMG, as well as MEP/ EMG ratios, were treated with Friedman ANOVAs and followed-up by Durbin-Conover pairwise comparisons if significance was reached. P-values were corrected using Holm-Bonferroni method. Pearson correlation coefficient served to assess the repeatability of M_{MAX} (mV) and MEP (% M_{MAX}) amplitudes between the baseline concentric bout of each session. Cohen's d_z (Cohen, 2013) provided an estimation of effect sizes for follow-up tests.

Results

All results are expressed as mean \pm standard deviation in the text and the table. The results of the VM muscle were similar to those of the VL muscle and can be found in supplementary material, along with full ANOVA results.

Baseline parameters

The mean concentric peak power output was 293.5 ± 54.2 W (4.3 ± 0.7 W/kg), with a maximal heart rate of 181.6 ± 6.3 bpm and a perception of effort of 95.3 ± 6.5 a.u. Table 1 shows the mean M_{MAX} and MEP values for the VL and RF muscles during concentric cycling prior to each fatiguing bout.

Table 1: Baseline muscle and corticospinal excitability per session

	M_{MAX} (mV)		MEP (% M_{MAX})	
	VL	RF	VL	RF
Concentric session	1.29 ± 0.6	1.04 ± 0.4	31.8 ± 13.6	25 ± 14.3
Eccentric session	1.42 ± 0.7	1.06 ± 0.4	30.5 ± 15.1	25.4 ± 12.6
P-value	0.56	0.9	0.62	0.89
Pearson's r	0.26	0.39	0.78	0.63

Maximal muscle compound (M_{MAX}) and motor-evoked potential (MEP) of the vastus lateralis (VL) and rectus femoris (RF) muscles during concentric cycling at 40% peak power output, prior to the fatiguing exercises.

Exercise description

Figure 2 shows knee flexion angle, VL and RF EMG level across a concentric and eccentric pedaling cycle at the onset of exercise.

Average heart rate was greater during concentric compared with eccentric cycling (82 ± 8.4 vs. $54.4 \pm 8.7\%$ maximal heart rate; $P < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.84$) and increased with TIME (from $63.5 \pm 14.5\%$ to $73.8 \pm 16.5\%$ maximal heart rate; $P < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.83$) but showed no interaction effect ($P = 0.08$; $\eta_p^2 = 0.12$). Perception of effort showed an interaction effect ($P = 0.021$; $\eta_p^2 = 0.83$). It went

from 31.3 ± 11.7 to 62.8 ± 20.1 a.u. during the concentric session and from 13.7 ± 8.2 to 28.7 ± 9.9 a.u. during the eccentric session.

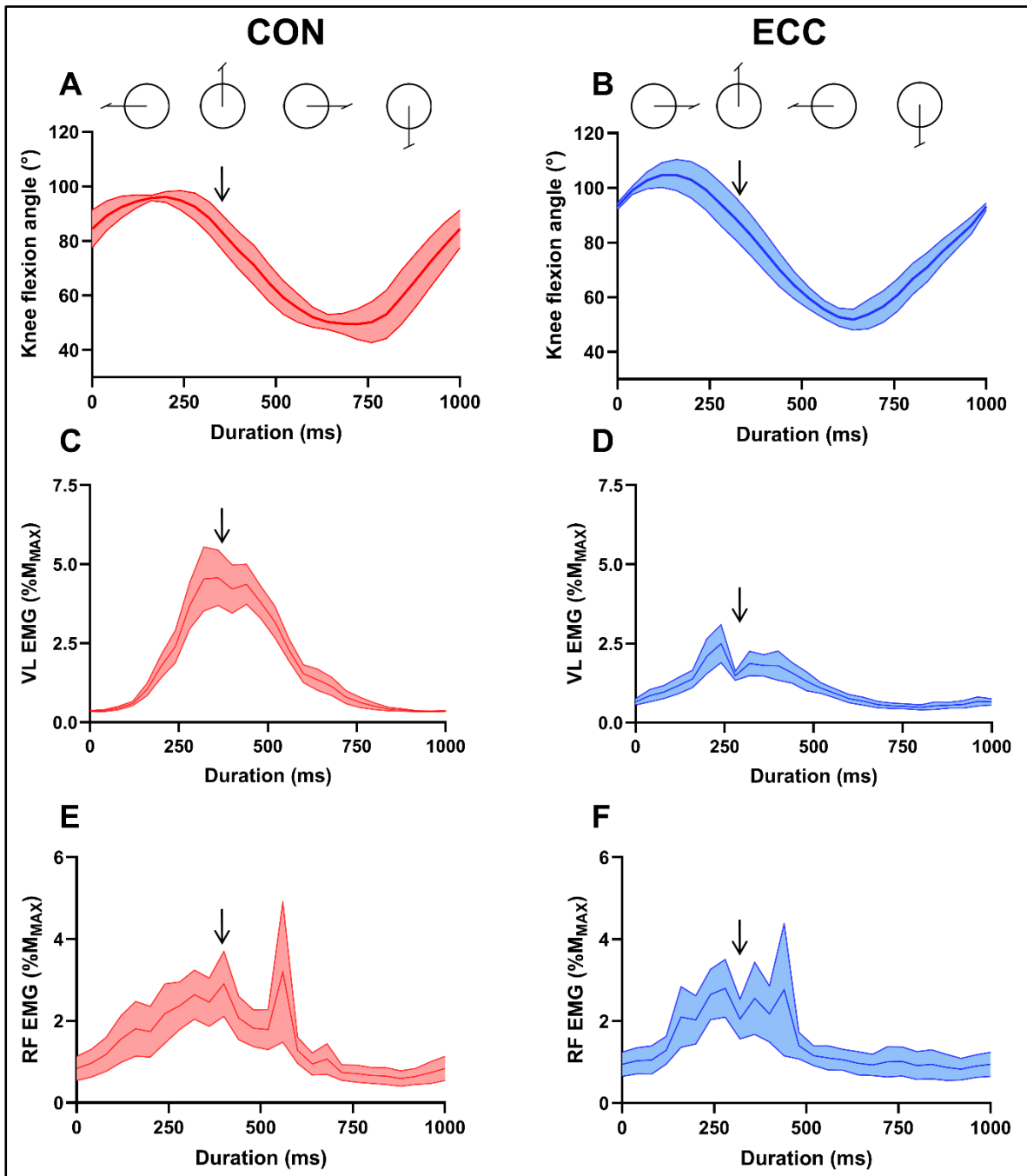


Figure 2: Knee flexion angle and neural drive across a pedaling cycle

Panels A and B illustrate knee flexion angle during concentric (CON) and eccentric (ECC) cycling, respectively. Panels C (CON) and D (ECC) show vastus lateralis muscle EMG RMS and panels E (CON) and F (ECC) represent rectus femoris muscle EMG RMS. All data were obtained at the onset of the fatiguing exercises, normalized to the amplitude of the maximal muscle compound (M_{MAX}) and are represented as mean \pm standard error. Downward arrows indicate the moment of peripheral and transcranial stimulations.

Changes in corticospinal excitability during the fatiguing exercises

Neither RF (0.96 ± 0.4 mV) nor VL (1.4 ± 0.6 mV) M_{MAX} amplitude was affected by TIME or CONDITION (all $P > 0.38$; all $\eta_p^2 < 0.02$). RF ($P = 0.051$; $\eta_p^2 = 0.15$) and VL ($P < 0.01$; $\eta_p^2 = 0.27$) MEP amplitudes (figure 3) tended to be greater and was greater, respectively, during concentric compared with eccentric cycling. Neither RF nor VL MEP amplitude changed with TIME (all $P > 0.23$; all $\eta_p^2 < 0.06$). RF EMG RMS prior to MEP was unaltered by exercise modality or from the onset to the end of exercise (Friedman's $P = 0.073$). VL EMG RMS prior to MEP was greater during concentric than eccentric cycling (all $P < 0.01$; all $d_z > 1.3$) but unaltered at the end of exercise (all $P > 0.34$; all $d_z < 0.2$).

Neither the RF (Friedman's $P = 0.5$) nor the VL (Friedman's $P = 0.24$) MEP/ EMG ratio was influenced by fatigue or exercise modality (table 2). RF (120 ± 30 ms) and VL (114 ± 27 ms) Silent period duration did not differ between the onset and the end of exercise (all $P > 0.38$; all $\eta_p^2 < 0.04$) or between cycling modalities (all $P > 0.61$; all $\eta_p^2 < 0.01$). The amount of relative inhibition (SP/ MEP ratio – figure 3) was greater for eccentric than concentric cycling for both muscles (all $P < 0.033$; all $\eta_p^2 > 0.24$) but remained stable across TIME (all $P > 0.02$; all $\eta_p^2 < 0.09$).

Table 2: Corticospinal excitability divided by neural drive

MEP/ EMG ratio	Start of exercise		End of exercise	
	VL	RF	VL	RF
Concentric exercise	5.4 ± 1.9	9.1 ± 6.1	5.9 ± 3.6	7.4 ± 3.9
Eccentric exercise	8.5 ± 5.1	10.6 ± 5	6.2 ± 2.7	5 ± 1.8

The table shows the MEP/ EMG ratio (a.u.) of the vastus lateralis (VL) and rectus femoris (RF) muscles at the onset (3rd min) and end (25th min) of the fatiguing concentric and eccentric cycling exercises.

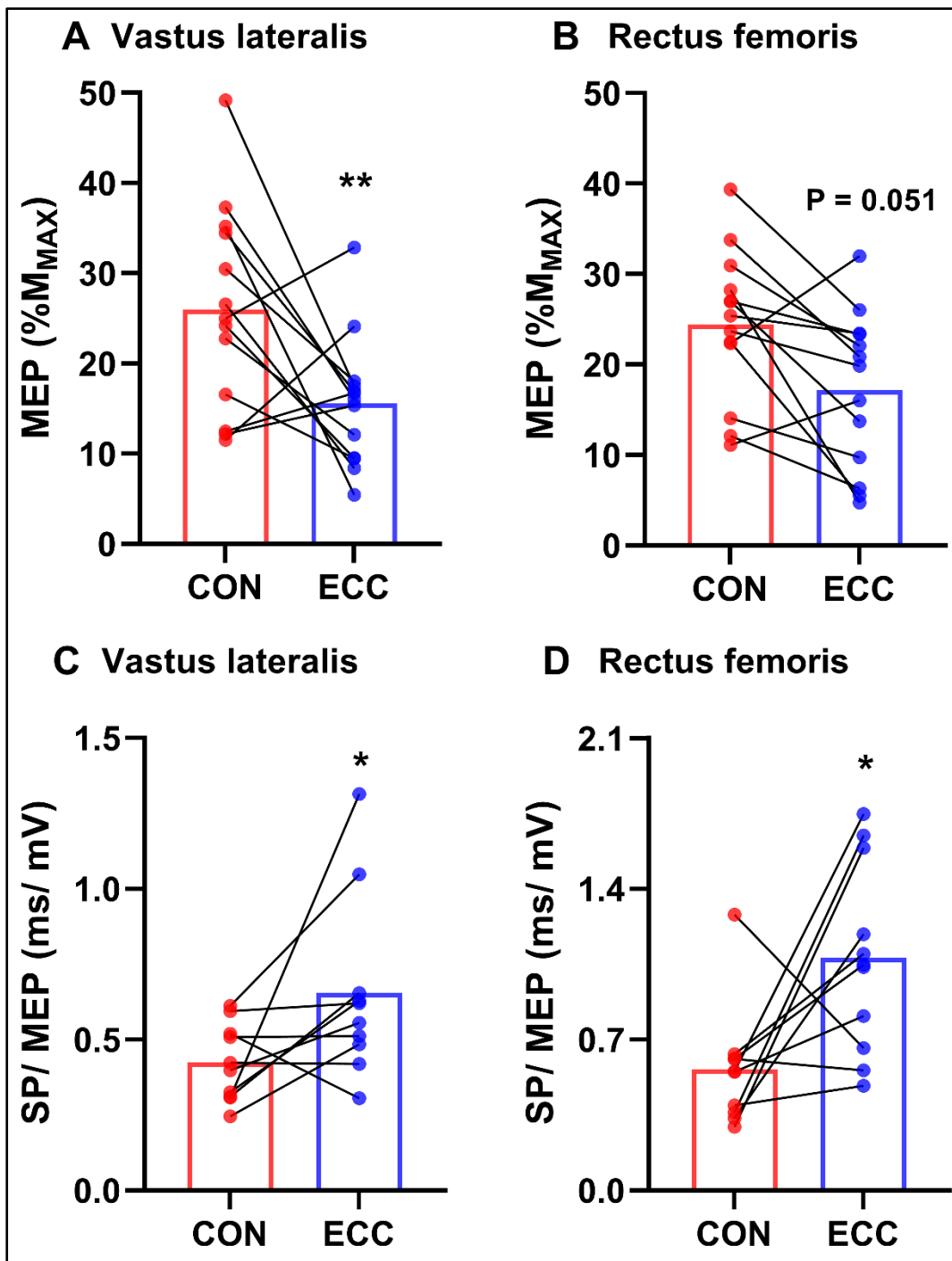


Figure 3: Corticospinal excitability and relative corticospinal inhibition

For each session (concentric – CON – or eccentric – ECC – cycling), this figure illustrates the average motor-evoked potential (MEP) amplitude for the vastus lateralis (A) and rectus femoris (B) muscles, and the average ratio between silent period duration and motor-evoked potential amplitude (SP/MEP) for the vastus lateralis (C) and rectus femoris (D) muscles.

* indicates a difference between CON and ECC; one sign means $P < 0.05$; two signs mean $P < 0.01$.

Discussion

The aim of this study was to assess corticospinal excitability to the vastus lateralis (VL) and rectus femoris (RF) muscles during a 30-min fatiguing concentric or eccentric cycling bout at the same power output. As expected, corticospinal excitability (i.e., MEP amplitude) remained stable during both exercises and for both muscles. Contrary to our hypothesis, the amount of neural drive (EMG, expressed as a percentage of M_{MAX}) prior to MEPs remained unchanged as well. VL MEP amplitude was greater, and RF MEP tended to be greater during concentric than eccentric cycling. The MEP/ EMG ratio was similar between exercise modalities and remained unchanged. Finally, while the duration of the silent period following MEPs was unaffected by exercise modality or from the onset to the end of the exercise, the SP/ MEP ratio was higher during eccentric cycling, showing more relative corticospinal inhibition.

Methodological considerations

While all neural parameters remained stable, the exercises used in this study can be regarded as fatiguing. Indeed, the same exercise paradigm, including the familiarization bout with eccentric cycling, was reported to impair maximal voluntary isometric force similarly for the two cycling modalities (Clos et al., 2021, under review). In addition, despite a higher heart rate and effort perception during concentric cycling – indicating greater objective and subjective internal loads (Impellizzeri et al., 2019), respectively – the stable power output induced a large increase in both parameters during both exercise modalities, which is typically observed during a fatiguing endurance exercise (Enoka and Duchateau, 2016).

The data analysis procedure used in this study slightly differs from that used in previous investigations of corticospinal excitability during conventional leg cycling (e.g., Sidhu et al., 2012a; Weavil et al., 2016). Notably, although previous studies expressed EMG amplitude as a percentage of the value during a maximal isometric contraction in the absence of fatigue, we opted for normalizing EMG amplitude to M_{MAX} amplitude at the same crank position. Despite different levels of amplitude cancellation between voluntary and evoked EMG signals (Besomi et al., 2020), this allowed to take sarcolemmal excitability (Duclay et al., 2014) and the dynamic nature of pedaling into account. Without such a precaution, any change in sarcolemmal excitability during the exercise or any difference between exercise modalities would bias the estimation of neural drive to the muscle. Unlike previous studies, which considered the average

EMG level in the absence of stimulations, we measured EMG level 100 ms prior to each transcranial stimulation artifact. While we consider both approaches to be valid, our choice of measuring the EMG before each stimulation was made because the size of each MEP should be influenced by the current neural drive, that is by EMG amplitude at the very moment of stimulation. Moreover, measuring EMG amplitude prior to each MEP allowed to account for EMG amplitude variability throughout pedaling cycles. Regardless, it must be noted that both analyses resulted in no effect of exercise modality or fatigue on background EMG and the MEP/ EMG ratios.

Corticospinal excitability and inhibition

Corticospinal excitability was higher during concentric than eccentric cycling for the VL muscle and tended to be greater for the RF muscle ($P = 0.051$). Since for a given exercise modality, MEP amplitude is correlated with EMG amplitude (McNeil et al., 2011; Weavil et al., 2016), we assessed both parameters. For the VL muscle, we found both a higher background EMG and MEP amplitude during concentric than eccentric cycling, but a similar MEP/ EMG ratio. For the RF muscle, background EMG was not different between the two exercise modalities. These results suggest that corticospinal excitability to the vastus lateralis muscle differs between concentric and eccentric cycling at the same power output and is related to neural drive level. For the rectus femoris muscle, however, the relationship between neural drive and corticospinal excitability is less clear as the differences between contraction types in both MEP amplitude and EMG level are near significance level (all $P > 0.073$). In single-joint settings, Garnier et al. (2018) found no difference in vastus medialis EMG level (% of value during a maximal voluntary contraction) between contraction types, but a lower EMG level for the RF muscle during eccentric than concentric contractions. Moreover, the authors reported similar MEP amplitudes in the two contraction types. Altogether, there seems to be a weaker relationship between neural drive and corticospinal excitability to knee extensor muscles during dynamic single-joint than locomotor exercises. This trend should be verified in future studies.

Neither corticospinal excitability nor background neural drive was affected by fatigue. These results partly contrast with those of Sidhu et al. (2012a), who had participants perform 30 min of concentric cycling at an intensity similar to that used in this study, and found a decrease in the MEP/ EMG ratio from the onset to the end of the exercise. This discrepancy may be related to the use of different cycling positions (i.e., upright vs. semi-recumbent) and/ or pedaling

cadences (80 rpm vs. 60 rpm). Together with findings from single-joint contractions (Garnier et al., 2018), our results indicate that corticospinal excitability to the knee extensor muscles remains stable during a fatiguing dynamic exercise regardless of contraction type.

Similarly, the duration of the silent period, reflecting the duration of inhibitory processes along the corticospinal pathway (Škarabot et al., 2019), was unaffected by fatigue or exercise modality. While relative inhibition – the silent period/ MEPratio (Orth and Rothwell, 2004) – also remained stable with fatigue, it was greater during eccentric than concentric cycling. In other words, a given excitability of the corticospinal pathway to the knee extensor muscles is accompanied by more pronounced inhibitory processes during eccentric compared with concentric cycling. This result diverges from single-joint knee extensions, where no difference was found between contraction types (Garnier et al., 2018), but is in accordance with most single-joint studies, showing a specific activation strategy during eccentric contractions (Duchateau and Enoka, 2016).

Perspectives

Future research should probe the mechanisms responsible for the more pronounced relative inhibition during eccentric cycling. This may require the use of pyramidal tract stimulations (i.e., to evaluate motoneuronal excitability) within the silent period, such as implemented during conventional cycling by Sidhu et al. (2018). Finally, motoneuronal excitability should also be assessed during fatiguing eccentric cycling, to test further potential effects of exercise-induced fatigue on the neural control of eccentric locomotor exercise, which remains elusive.

Conclusion

This study is the first to assess corticospinal during eccentric cycling. The results indicate lower corticospinal excitability and a higher relative inhibition (silent period duration/ MEP amplitude) during eccentric than concentric cycling. None of these parameters were affected by the fatigue. Future studies should investigate more precisely the mechanisms underlying the excitability of the corticospinal pathway at different levels (i.e., spinal vs. cortical) and whether these are modulated when performing a fatiguing exercise.

Authors contributions

PC, RL and A. Martin thought the experimental protocol. PC, A. Mater and HL collected the data. YB and GP fixed technical set-up issues. GP designed the initial script for data analysis. PC analyzed the data and drafted the manuscript. PC, RL and A. Martin commented on the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript.

References

- Abbott, B.C., Bigland, B., Ritchie, J.M., 1952. The physiological cost of negative work. *The Journal of Physiology* 117, 380–390. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004755>
- Barbero, M., Merletti, R., Rainoldi, A., 2012. *Atlas of Muscle Innervation Zones: Understanding Surface Electromyography and Its Applications*. Springer Science & Business Media.
- Besomi, M., Hodges, P.W., Clancy, E.A., Van Dieën, J., Hug, F., Lowery, M., Merletti, R., Sjøgaard, K., Wrigley, T., Besier, T., Carson, R.G., Disselhorst-Klug, C., Enoka, R.M., Falla, D., Farina, D., Gandevia, S., Holobar, A., Kiernan, M.C., McGill, K., Perreault, E., Rothwell, J.C., Tucker, K., 2020. Consensus for experimental design in electromyography (CEDE) project: Amplitude normalization matrix. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 53, 102438. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2020.102438>
- Bigland-Ritchie, B., Woods, J.J., 1976. Integrated electromyogram and oxygen uptake during positive and negative work. *The Journal of Physiology* 260, 267–277. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1976.sp011515>
- Borg, E., 2007. *On Perceived Exertion and its Measurement*.
- Borot, L., Vergotte, G., Perrey, S., 2018. Different Hemodynamic Responses of the Primary Motor Cortex Accompanying Eccentric and Concentric Movements: A Functional NIRS Study. *Brain Sci* 8. <https://doi.org/10.3390/brainsci8050075>
- Clos, P., Laroche, D., Stapley, P.J., Lepers, R., 2019. Neuromuscular and Perceptual Responses to Sub-Maximal Eccentric Cycling. *Front. Physiol.* 10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00354>
- Clos, P., Lepers, R., Garnier, Y.M., 2021. Locomotor activities as a way of inducing neuroplasticity: insights from conventional approaches and perspectives on eccentric exercises. *Eur J Appl Physiol*. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04575-3>
- Cohen, J., 2013. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780203771587>
- Duchateau, J., Enoka, R.M., 2016. Neural control of lengthening contractions. *The Journal of Experimental Biology* 219, 197–204. <https://doi.org/10.1242/jeb.123158>
- Duclay, J., Pasquet, B., Martin, A., Duchateau, J., 2014. Specific modulation of spinal and cortical excitabilities during lengthening and shortening submaximal and maximal contractions in plantar flexor muscles. *Journal of Applied Physiology* 117, 1440–1450. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00489.2014>
- Enoka, R.M., Duchateau, J., 2016. Translating Fatigue to Human Performance. *Med Sci Sports Exerc* 48, 2228–2238. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000929>

- Fang, Y., Siemionow, V., Sahgal, V., Xiong, F., Yue, G.H., 2001. Greater movement-related cortical potential during human eccentric versus concentric muscle contractions. *J. Neurophysiol.* 86, 1764–1772. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.4.1764>
- Garnier, Y.M., Paizis, C., Lepers, R., 2018. Corticospinal changes induced by fatiguing eccentric versus concentric exercise. *European Journal of Sport Science* 0, 1–11. <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1497090>
- Garnier, Y.M., Paizis, C., Martin, A., Lepers, R., 2019. Corticospinal excitability changes following downhill and uphill walking. *Exp Brain Res* 237, 2023–2033. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05576-1>
- Herzog, W., 2018. Why are muscles strong, and why do they require little energy in eccentric action? *J Sport Health Sci* 7, 255–264. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2018.05.005>
- Hoppeler, H., 2016. Moderate Load Eccentric Exercise; A Distinct Novel Training Modality. *Front. Physiol.* 7. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00483>
- Impellizzeri, F.M., Marcora, S.M., Coutts, A.J., 2019. Internal and External Training Load: 15 Years On. *International Journal of Sports Physiology and Performance* 14, 270–273. <https://doi.org/10.1123/ijsp.2018-0935>
- Knaepen, K., Goekint, M., Heyman, E.M., Meeusen, R., 2010. Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Med* 40, 765–801. <https://doi.org/10.2165/11534530-000000000-00000>
- Lemon, R.N., 2008. Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci* 31, 195–218. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125547>
- Lockyer, E.J., Benson, R.J., Hynes, A.P., Alcock, L.R., Spence, A.J., Button, D.C., Power, K.E., 2018. Intensity matters: effects of cadence and power output on corticospinal excitability during arm cycling are phase and muscle dependent. *Journal of Neurophysiology* 120, 2908–2921. <https://doi.org/10.1152/jn.00358.2018>
- McNeil, C.J., Giesebrecht, S., Gandevia, S.C., Taylor, J.L., 2011. Behaviour of the motoneurone pool in a fatiguing submaximal contraction. *J. Physiol. (Lond.)* 589, 3533–3544. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.207191>
- Orth, M., Rothwell, J.C., 2004. The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol* 115, 1076–1082. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.025>
- Peñailillo, L., Blazevich, A., Numazawa, H., Nosaka, K., 2015. Rate of force development as a measure of muscle damage. *Scand J Med & Sci in Sports* 25, 417–427. <https://doi.org/10.1111/sms.12241>
- Peñailillo, L., Blazevich, A., Numazawa, H., Nosaka, K., 2013. Metabolic and Muscle Damage Profiles of Concentric versus Repeated Eccentric Cycling: *Medicine & Science in Sports & Exercise* 45, 1773–1781. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31828f8a73>
- Perrey, S., 2018. Brain activation associated with eccentric movement: A narrative review of the literature. *Eur J Sport Sci* 18, 75–82. <https://doi.org/10.1080/17461391.2017.1391334>

- Sidhu, S.K., Cresswell, A.G., Carroll, T.J., 2013. Corticospinal responses to sustained locomotor exercises: moving beyond single-joint studies of central fatigue. *Sports Med* 43, 437–449. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0020-6>
- Sidhu, S.K., Cresswell, A.G., Carroll, T.J., 2012a. Motor cortex excitability does not increase during sustained cycling exercise to volitional exhaustion. *Journal of Applied Physiology* 113, 401–409. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00486.2012>
- Sidhu, S.K., Hoffman, B.W., Cresswell, A.G., Carroll, T.J., 2012b. Corticospinal contributions to lower limb muscle activity during cycling in humans. *J. Neurophysiol.* 107, 306–314. <https://doi.org/10.1152/jn.00212.2011>
- Sidhu, S.K., Weavil, J.C., Thurston, T.S., Rosenberger, D., Jessop, J.E., Wang, E., Richardson, R.S., McNeil, C.J., Amann, M., 2018. Fatigue-related group III/IV muscle afferent feedback facilitates intracortical inhibition during locomotor exercise. *J. Physiol. (Lond.)* 596, 4789–4801. <https://doi.org/10.1113/JP276460>
- Škarabot, J., Mesquita, R.N.O., Brownstein, C.G., Ansdell, P., 2019. Myths and Methodologies: How loud is the story told by the transcranial magnetic stimulation-evoked silent period? *Experimental Physiology* 104, 635–642. <https://doi.org/10.1113/EP087557>
- Weavil, J.C., Sidhu, S.K., Mangum, T.S., Richardson, R.S., Amann, M., 2016. Fatigue diminishes motoneuronal excitability during cycling exercise. *J. Neurophysiol.* 116, 1743–1751. <https://doi.org/10.1152/jn.00300.2016>
- Weavil, J.C., Sidhu, S.K., Mangum, T.S., Richardson, R.S., Amann, M., 2015. Intensity-dependent alterations in the excitability of cortical and spinal projections to the knee extensors during isometric and locomotor exercise. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 308, R998–R1007. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00021.2015>
- Yacyshyn, A.F., Woo, E.J., Price, M.C., McNeil, C.J., 2016. Motoneuron responsiveness to corticospinal tract stimulation during the silent period induced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 234, 3457–3463. <https://doi.org/10.1007/s00221-016-4742-1>

Supplementary material of study 3

Table S1: Baseline vastus medialis muscle sarcolemmal and corticospinal excitability per session

	M_{MAX} (mV)	MEP (% M_{MAX})
Concentric session	1 ± 0.4	31.8 ± 13.6
Eccentric session	1.1 ± 0.4	30.5 ± 15.1
P-value	0.21	0.67
Pearson's r	0.49	0.3

Maximal muscle compound (M_{MAX}) and motor-evoked potential (MEP) for the vastus medialis muscle during concentric cycling at 40% peak power output, prior to the fatiguing exercises.

Table S2: Vastus medialis muscle sarcolemmal excitability during the fatiguing exercises

	Concentric		Eccentric	
	3 rd	25 th	3 rd	25 th
M_{MAX} (mV)	1 ± 0.5	1 ± 0.4	1.2 ± 0.5	1.1 ± 0.4

Maximal muscle compound (M_{MAX}) for the vastus medialis muscle during the fatiguing exercise a 60% peak power output.

Table S3: ANOVA results

Variable	Degrees of freedom	Condition (n = 2)			Time (n = 2)			Interaction		
		F value	P value	Partial eta squared	F value	P value	Partial eta squared	F value	P value	Partial eta squared
Effort perception	1,26	48.1	<0.001	0.65	47.7	<0.001	0.65	6.01	0.021	0.19
Heart rate	1,25	128	<0.001	0.84	125.7	<0.001	0.84	3.37	0.078	0.12
RF M_{MAX} amplitude	1,26	0.12	0.73	0.005	0.33	0.57	0.012	2.18	0.15	0.08
VL M_{MAX} amplitude	1,24	0.81	0.38	0.03	0.58	0.45	0.023	1.11	0.3	0.04
VM M_{MAX} amplitude	1,25	0.55	0.5	0.021	2.26	0.14	0.083	0.008	0.93	0
RF MEP	1,21	4.22	0.051	0.155	1.17	0.29	0.048	2.08	0.16	0.083
VL MEP	1,23	8.58	0.008	0.27	1.5	0.23	0.061	0.68	0.4	0.03
VM MEP	1,23	33.4	<0.001	0.59	0.089	0.77	0.004	1.82	0.19	0.073
RF SP	1,18	0.26	0.61	0.014	0.82	0.38	0.044	0.18	0.68	0.01
VL SP	1,18	0.03	0.86	0.002	0.05	0.83	0.003	2.53	0.13	0.12
VM SP	1,18	0.2	0.66	0.011	0.22	0.64	0.012	3.85	0.065	0.18
RF SP/ EMG	1,17	6.6	0.02	0.28	0.4	0.53	0.023	0.005	0.94	0
VL SP/ EMG	1,17	5.4	0.033	0.24	1.7	0.21	0.09	1.5	0.24	0.08
VM SP/ EMG	1,17	6.62	0.02	0.28	1.96	0.18	0.1	0.12	0.73	0.007

Red values mean $P < 0.05$; yellow values mean $0.05 < P < 0.1$

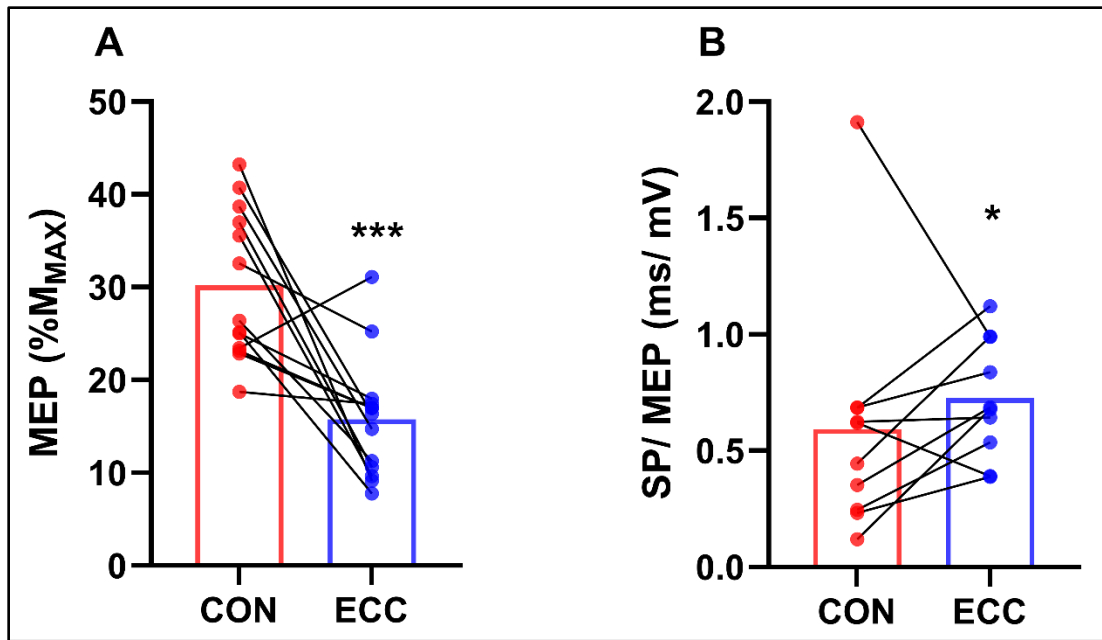


Figure S1: Vastus medialis muscle corticospinal excitability and inhibition

Panel A and B show the motor-evoked potential (MEP) amplitude and relative inhibition (MEP amplitude/silent period duration ratio), respectively, for the vastus medialis muscle during concentric (CON) and eccentric (ECC) cycling at 60% peak power output.

V.3.3. Synthèse des trois études

Les trois études ont comparé des exercices concentriques et excentriques fatigants correspondant à un même travail mécanique. La première s'est intéressée à un exercice mono-articulaire maximal et les deux autres à un exercice de pédalage sous-maximal.

L'étude 1 a montré que la répétition de mouvements d'extension unilatérale de la jambe réalisés à intensité maximale induisait une même diminution du moment maximal volontaire isométrique et une baisse de l'excitabilité corticospinale similaires immédiatement après l'exercice. En revanche, seules les contractions excentriques affectaient le niveau d'activation maximale volontaire et seules les contractions concentriques diminuaient le moment évoqué par stimulation du nerf fémoral.

L'étude 2 a révélé des baisses du moment maximal volontaire isométrique et des altérations nerveuses et musculaires identiques après des exercices de pédalage concentrique et excentrique, d'une durée de 30 min réalisés à la même puissance. Comme dans l'étude 1, la quantité de commande maximale envoyée au muscle n'était pas affectée par l'exercice. Cependant, la hausse de l'activité électrique du muscle vastus lateralis en excentrique seulement suggérait un contrôle nerveux différent pendant l'exercice. C'est pourquoi l'étude 3 fût dédiée à l'évaluation de l'excitabilité corticospinale pendant des exercices de pédalage concentrique et excentrique.

Malgré les dérives de la fréquence cardiaque et de la perception de l'effort, témoignant du stress induit par l'exercice, aucun changement d'excitabilité corticospinale n'a été observé pendant le pédalage concentrique ou excentrique. La quantité de commande nerveuse (EMG/M_{MAX}) précédant les MEP, la durée de la période de silence, absolue ou relative à la taille des MEP étaient stables. Néanmoins, l'excitabilité et l'inhibition relative de la voie corticospinale étaient respectivement supérieure et inférieure lors du pédalage concentrique en comparaison de l'excentrique.

VI. Discussion générale

Comprendre les effets de l'exercice physique sur la fatigue et le fonctionnement du système neuromusculaire constitue un enjeu de santé publique (Twomey et al., 2017). Ceci est particulièrement vrai pour des patients souffrant de neuropathologie et/ou de fatigue chronique. L'élucidation des mécanismes neuromusculaires contribuant à la fatigabilité fonctionnelle (par ex. perte de force maximale volontaire) constitue donc un enjeu de recherche fondamentale, permettant de poser les bases théoriques d'applications cliniques futures, mais aussi, dans l'humble objectif d'améliorer la compréhension de la physiologie humaine. Or, l'effet du mode de contraction musculaire dynamique (concentrique ou excentrique) sur la perte de force maximale volontaire isométrique et les altérations de la fonction neuromusculaire associées reste largement à explorer. Le mode de contraction musculaire interagit avec d'autres caractéristiques de l'exercice, telles que l'intensité (maximale vs. sous-maximale ; Taylor et Gandevia, 2008 ; domaines d'intensité sous-max ; Poole et al., 2016) ou la quantité de travail réalisé (Marshall et al., 2021). C'est pourquoi, dans cette thèse, nous avons systématiquement comparé l'impact d'un exercice excentrique à celui d'un exercice concentrique aux caractéristiques équivalentes (intensité, travail mécanique total). Il est ainsi possible de déduire les spécificités de l'exercice excentrique, tel que suggéré par Allen (2001). Par ailleurs, la modalité d'exercice (mono-articulaire vs. locomoteur) influence aussi les modulations de la fonction neuromusculaire, pendant et après une séance fatigante (Sidhu et al., 2013). Nous avons donc mené trois études. Dans la première, les participants ont réalisé des contractions mono-articulaires isocinétiques à intensité maximale, jusqu'à effectuer le même travail mécanique total. La fonction neuromusculaire était décrite avant et après l'exercice. Dans les deux autres études, les participants ont pédalé à la même puissance en excentrique et concentrique, et nous avons évalué les altérations de la fonction neuromusculaire après l'exercice (étude 2), ainsi que le contrôle nerveux pendant l'exercice (étude 3).

Cette discussion générale va se dérouler comme suit. Nous évoquerons d'abord l'effet du mode de contraction musculaire sur la fatigabilité (études 1 et 2 – VI.1.1.), puis sur les altérations neuromusculaires après l'exercice (études 1 et 2 – VI.1.2.) et sur le contrôle nerveux pendant un exercice de pédalage (étude 3 – VI.1.3.). Nous aborderons les limites de nos travaux et les perspectives qui en découlent selon le même plan : fatigabilité (VI.2.1.) ; altérations neuromusculaires après l'exercice (VI.2.2.) ; contrôle nerveux pendant l'exercice (VI.2.3.). Enfin, nous concluons cette thèse (VI.3.).

VI.1. Effet du mode de contraction musculaire sur la fatigabilité et la fonction neuromusculaire après et pendant l'exercice

VI.1.1. La fatigabilité

Les études 1 et 2 ont évalué la perte de moment maximal volontaire isométrique (fatigabilité fonctionnelle), respectivement induite par un exercice mono-articulaire réalisé à intensité maximale et par un exercice locomoteur sous-maximal. L'étude 2 s'est également intéressée à la fatigabilité subjective, à travers de la douleur musculaire et la perception de l'effort au cours des exercices de pédalage.

Les résultats de l'étude 1 ont montré que la réalisation d'une quantité de travail mécanique donnée nécessitait plus de contractions concentriques qu'excentriques et induisait une perte de moment maximal dynamique supérieure. En revanche, après l'exercice, le moment maximal volontaire isométrique diminuait autant pour les deux modalités d'exercice, et ce pour deux quantités de travail allant du simple au double. Il apparaît donc que le moment maximal isométrique, mesuré après l'exercice, est un indice de fatigabilité fonctionnelle moins discriminant que le moment maximal dynamique dans le même mode de contraction musculaire que l'exercice fatigant. Cette observation converge avec celles d'études portant sur des exercices locomoteurs (Garnier et al., 2018a ; Koral et al., 2021). Néanmoins, comparant l'impact d'un exercice concentrique et excentrique, une évaluation du moment maximal volontaire isométrique offre l'avantage de ne pas être plus spécifique à l'une des modalités d'exercice qu'à l'autre. Elle permet aussi d'évaluer le niveau d'activation maximale volontaire des muscles extenseurs du genou de manière robuste (Behrens et al., 2017).

Dans l'étude 2, comme dans l'étude 1, aucune différence de baisse du moment maximal volontaire isométrique n'a été mise en évidence entre les deux modes de contraction musculaire lorsque le travail total réalisé était le même. Lorsque l'exercice de pédalage excentrique était effectué à la même perception de l'effort que l'exercice de pédalage concentrique (réalisé à une puissance fixe), la puissance développée était largement supérieure en excentrique ($89 \pm 23\%$ vs. 60%), entraînant une baisse plus prononcée du moment maximal volontaire isométrique.

Néanmoins, il semble que ces comparaisons en termes de perte de moment maximal volontaire isométrique entre les deux modes de contraction dynamique ne soient valables que pour un niveau d'expertise en excentrique donné. En effet, au cours d'une période d'entraînement en pédalage excentrique de plusieurs semaines, il devient possible de développer une puissance croissante pour une perception de l'effort stable (Leong et al., 2013). De plus, au fil des semaines d'entraînement, les douleurs musculaires les jours suivant chaque session diminuent, jusqu'à disparaître (LaStayo et al., 2000). Un niveau de douleur réduit suggère moins de dommages musculaires (Hyldahl et al., 2017) et probablement une moindre perte de force maximale volontaire isométrique après une séance de durée et puissance données, comme montré après une deuxième séance de pédalage excentrique (Peñailillo et al., 2013). Par conséquent, chez des sujets entraînés en excentrique, réaliser un exercice de pédalage excentrique causerait une moindre perte de force maximale volontaire isométrique qu'un exercice de pédalage concentrique dont la puissance et la durée sont identiques. Il est vraisemblable qu'un tel effet protecteur (McHugh, 2003) s'applique aussi à un exercice mono-articulaire excentrique. En revanche, nous émettons l'hypothèse que, chez des sujets entraînés en excentrique, la perte de force maximale volontaire isométrique serait toujours supérieure après un exercice de pédalage excentrique en comparaison d'un exercice concentrique à la même perception de l'effort. En effet, la hausse de la puissance développée en pédalage excentrique pour une perception de l'effort stable avec l'entraînement (Leong et al., 2013) compenserait la moindre fatigabilité (Peñailillo et al., 2013).

L'étude 2 a également évalué la fatigabilité subjective pendant le pédalage, à travers les perceptions de l'effort et de la douleur musculaire. Le fait que celles-ci étaient moindres en excentrique qu'en concentrique à la même puissance est un atout du pédalage excentrique, à utiliser lors de la prescription d'exercices pour le réentraînement. Lorsque la perception de l'effort était la même dans les deux modalités de pédalage, la douleur ne différait pas non plus. En outre, il semble que la difficulté de l'exercice (c.-à-d. l'effort) en concentrique et en excentrique provienne de facteurs différents. Le pédalage concentrique requiert un effort cardiorespiratoire supérieur, alors que le pédalage excentrique est plus exigeant en termes de coordination, notamment visible par la perception d'une plus grande difficulté à pédaler à une cadence imposée (Clos et Lepers, 2020). Le fait que les participants à l'étude 2 n'aient pas reporté (subjectivement) des niveaux de fatigue supérieurs après l'exercice contraste avec les marqueurs

de fatigabilité (fonctionnelle et subjective). Si on peut considérer que cette divergence montre bien la dissociation pratique des concepts de fatigue et de fatigabilité, elle soulève aussi une limite de la taxonomie proposée par Enoka et Duchateau (2016). En effet, si la quantification subjective de la fatigue représente bien le niveau de fatigue, les participants à l'étude 2 n'étaient donc pas fatigués. Or, ils exhibaient des signes de fatigabilité fonctionnelle (perte de moment maximal volontaire) et subjective (douleurs musculaires et perception de l'effort accrue malgré une puissance fixe), dont l'interaction est censée déterminer le niveau de fatigue. Le seul moyen de dépasser cette contradiction semble de considérer la fatigue subjective reportée par les sujets de l'étude 2 comme un indice de fatigabilité subjective supplémentaire et non comme une quantification de la fatigue elle-même. Il apparaît donc que le phénomène de fatigue recouvre trop de réalités différentes (altérations fonctionnelles et perceptives variables) pour être quantifiable en tant que tel.

La perte de moment maximal volontaire isométrique similaire consécutive aux exercices concentriques et excentriques comprenant une même quantité de travail, qu'ils soient mono-articulaires ou locomoteurs, était accompagnée d'altérations neuromusculaires en partie distinctes. Ces dernières sont détaillées dans la partie suivante.

VI.1.2. Altérations neuromusculaires après les exercices

VI.1.2.1. Etiologie générale

Les effets du mode de contraction musculaire sur les perturbations de la fonction neuromusculaire des muscles extenseurs du genou sont illustrés dans la figure 15.

Dans l'étude 1 (exercice mono-articulaire à intensité maximale), nous avons observé une prédominance des altérations de la fonction nerveuse (baisse du niveau d'activation maximale volontaire) après des contractions excentriques, et des perturbations de la fonction contractile (moment évoqué par stimulation du nerf moteur) après des contractions concentriques à partir d'un certain niveau de travail. En revanche, après la réalisation d'un même nombre de mouvements d'extension de la jambe concentriques ou excentriques au même niveau de force absolue (80% du moment maximal volontaire isométrique), Garnier et al. (2018) n'ont pas relevé

d'effet du mode de contraction musculaire sur la baisse du niveau d'activation maximale volontaire ou du moment évoqué par stimulation du nerf moteur. Ce résultat rejoignant celui de l'étude 2 (pédalage sous-maximal), il semblerait que le mode de contraction musculaire dynamique ne détermine les altérations neuromusculaires, que lorsque l'exercice est maximal, et indépendamment du fait que l'exercice soit mono-articulaire ou locomoteur. Cependant, Garnier et al. (2019) ont rapporté une baisse du moment évoqué par stimulation du nerf fémoral après une séance de marche en descente de 45 min, mais pas après une séance en montée à la même vitesse (même quantité de travail). Ce dernier résultat est néanmoins à nuancer pour cause d'un manque de puissance statistique. Dans Garnier et al. (2018a) la même condition concentrique (même série de données) causait une baisse du moment évoqué par stimulation périphérique (effet principal du TEMPS). Par conséquent, la possibilité que le mode de contraction musculaire dynamique (concentrique vs. excentrique) n'influence les altérations neuromusculaires que pour des exercices maximaux et indépendamment de la modalité d'exercice (mono-articulaire vs. locomoteur), reste plausible.

Malgré une plus grande perte de moment maximal volontaire isométrique, rapportée après le pédalage excentrique perçu aussi difficile que le pédalage concentrique, aucune différence d'altération neuromusculaire globale n'a été identifiée. En effet, le moment évoqué par stimulation du nerf moteur et le niveau d'activation maximale volontaire chutaient similairement dans toutes les conditions expérimentales. Il est probable que l'interaction entre plusieurs mécanismes, pour lesquels l'effet de la MODALITE d'exercice ou du TEMPS n'est pas significatif, affecte la production de force volontaire (Gandevia, 2001).

VI.1.2.2. Perturbations de la fonction contractile

Il est surprenant que la répétition de contractions excentriques fatigantes des muscles extenseurs du genou (étude 1) ne cause pas d'altération contractile. Ce résultat avait déjà été rapporté par Souron et al. (2018) immédiatement après l'exercice. Cela est d'autant plus étonnant que des contractions excentriques sous-maximales peuvent entraîner une perte du moment évoqué par stimulation du nerf moteur (Garnier et al., 2018). Il semble donc que les contractions maximales excentriques déclenchent des processus compensant les dommages musculaires mais dont l'effet s'estomperait 1 h après l'exercice (Souron et al., 2018), voire plus

tôt. Des mécanismes semblables à ceux du phénomène de potentialisation post-activation (Prieske et al., 2020), pourraient donc être activés de façon plus marquée après des contractions maximales excentriques que concentriques. Les processus possibles incluent une raideur musculaire passive accrue, telle qu'observée après des flexions excentriques du bras (Howell et al., 1993). Néanmoins, une augmentation de la raideur du système musculo-tendineux contribuerait peu (voire pas du tout) au phénomène de potentialisation post-activation (Blazevich et Babault, 2019). De plus, la raideur musculaire augmente également après des contractions concentriques (Wang et al., 2017) et l'influence de l'intensité d'exercice (maximale vs. sous-maximale) sur ce paramètre n'est pas connu (Chen et al., 2007). Enfin, notons qu'aucune différence de potentialisation n'a été relevée après une contraction maximale volontaire isométrique, concentrique ou excentrique des muscles fléchisseurs plantaires (Baudry et Duchateau, 2004 – néanmoins exécutées à une vitesse plus lente que dans l'étude 1 ou celle de Souron et al., 2018). Les processus qui sous-tendent l'absence de chute du moment évoqué par stimulation du nerf moteur immédiatement après la répétition de contractions maximales excentriques restent donc à élucider.

Dans l'étude 2, le moment évoqué par stimulation du nerf moteur après le pédalage concentrique et excentrique, perçus aussi difficile. Nous avons cependant observé une chute du ratio entre le moment évoqué par une stimulation du nerf moteur à 10 Hz et 100 Hz plus prononcée après le pédalage excentrique. La diminution de cet indice indique une probable altération du couplage excitation contraction (Millet et al., 2012), qui serait liée à une diminution de la libération du calcium par les réticulums sarcoplasmiques (Hill et al., 2001). En outre, seul le pédalage excentrique conduisait à une demi-relaxation du muscle plus rapide après une stimulation du nerf moteur à 100 Hz (dans les deux conditions excentriques de l'étude 2). Ce résultat va à l'encontre de l'hypothèse de la sagesse musculaire (Enoka et Stuart, 1992), selon laquelle un exercice fatigant cause une diminution de la fréquence de décharge des unités motrices et une baisse concomitante de la vitesse de relaxation du muscle, afin d'économiser de l'énergie. Une baisse de la durée de demi-relaxation a déjà été rapportée après un exercice de course à pied (Strojnik et Komi, 1998) et pourrait s'expliquer par une hausse de la température musculaire ou de la vitesse de réabsorption du calcium (Allen et al., 2008). Néanmoins, il n'existe pas de raison de penser que ces phénomènes seraient plus prononcés après un exercice de pédalage excentrique que concentrique. Garnier et al. (2018a) ont d'ailleurs observé une baisse

similaire du temps de demi-relaxation après un exercice de course à pied en montée et en descente, réalisés à la même fréquence cardiaque.

Le moment évoqué par une stimulation du nerf moteur à basse fréquence et la vitesse de relaxation n'ont pas été mesurés dans l'étude 1. Cependant, après des mouvements d'extension de la jambe concentriques et excentriques au même niveau de force absolue, Garnier et al. (2018b) ont rapporté une durée de demi-relaxation stable et une même baisse du ratio entre le moment évoqué à basse et haute fréquence. En regroupant les résultats de l'étude 2 et ceux de Garnier et al. (2018b), il n'est donc pas possible d'inférer sur un effet du mode de contraction musculaire ou de la modalité d'exercice (mono-articulaire vs. locomoteur) sur le couplage excitation-contraction – pour une quantité de travail et une intensité d'exercice absolue données.

Enfin, Garnier et al. (2018a, 2018b) ont reporté une diminution de la taille de l'onde M maximale (M_{MAX}) après un exercice sous-maximal, qu'il soit mono-articulaire ou locomoteur, concentrique ou excentrique. Nous n'avons pas observé de changement de l'amplitude de M_{MAX} , ni après des contractions mono-articulaires maximales (étude 1 ; idem Souron et al., 2018) ni après des exercices de pédalage (étude 2). L'effet des caractéristiques de l'exercice sur l'excitabilité sarcolemmale est donc également incertain.

VI.1.2.3. Perturbations de la fonction nerveuse

Dans les études 1 et 2, la présence d'altérations nerveuses a été mise en évidence par une baisse du niveau d'activation maximale volontaire. Celle-ci n'était pas toujours en cohérence avec les modulations des indices spécifiques à un muscle (commande envoyée au muscle, excitabilité corticospinale). Les mécanismes qui sous-tendaient la baisse d'activation maximale volontaire restent donc à préciser. Dans l'étude 1, seule la répétition de mouvements d'extension excentrique de la jambe causait une réduction du niveau d'activation maximale volontaire. En revanche, la quantité de commande maximale volontaire (moyenne quadratique du signal EMG divisée par l'amplitude de M_{MAX}) envoyée au muscle vastus lateralis ne diminuait pas après l'exercice et, celle envoyée au muscle rectus femoris chutait indépendamment de la condition expérimentale. De plus, l'excitabilité corticospinale (potentiels évoqués moteurs – MEP)

diminuait, indépendamment du mode de contraction musculaire. On peut aussi questionner les origines de l'absence de baisse de l'activation maximale volontaire après les contractions concentriques, malgré une diminution de la commande maximale volontaire vers le muscle rectus femoris et une chute de l'excitabilité corticospinale vers les deux muscles scrutés (vastus lateralis et rectus femoris). De la même manière, dans l'étude 2, toutes les conditions expérimentales causaient une diminution du niveau d'action maximale volontaire mais aucune n'affectait la commande maximale volontaire envoyée aux muscles rectus femoris et vastus lateralis.

Dans l'étude 1, la durée de la période de silence relative (à l'amplitude des MEP) augmentait en parallèle de la baisse de l'excitabilité corticospinale. Autrement dit, la durée d'inhibition le long de la voie corticospinale pour une taille de MEP donnée était plus importante après l'exercice. On peut interpréter ce changement comme limitant l'excitabilité de la voie corticospinale (Orth et Rothwell, 2004), qui elle-même gênerait le passage de la commande volontaire vers le muscle (Höllge et al., 1997). La période de silence associée à M_{MAX} était rallongée pour le muscle rectus femoris, suggérant une plus grande contribution de mécanismes inhibiteurs spinaux à la durée de la période de silence suivant les MEP (qui elle, était stable).

L'absence de changement de ces indices spécifiques peut également être due à des limites inhérentes à la technique de l'EMG, dont le signal ne représente la décharge que d'une partie des unités motrices mobilisées par l'exercice (Farina et al., 2004). De plus, l'extraction du signal EMG est sujette à des annulations l'amplitude (phases négatives et positives), surtout pour des niveaux de force élevés (Duchateau et Baudry, 2013), et à des « cross-talks » entre les muscles adjacents (Farina et al., 2004). Néanmoins, il est probable que les mécanismes déduits de l'analyse du signal EMG, certes de façon imparfaite, n'aient simplement pas été affectés par les conditions expérimentales des études 1 et 2.

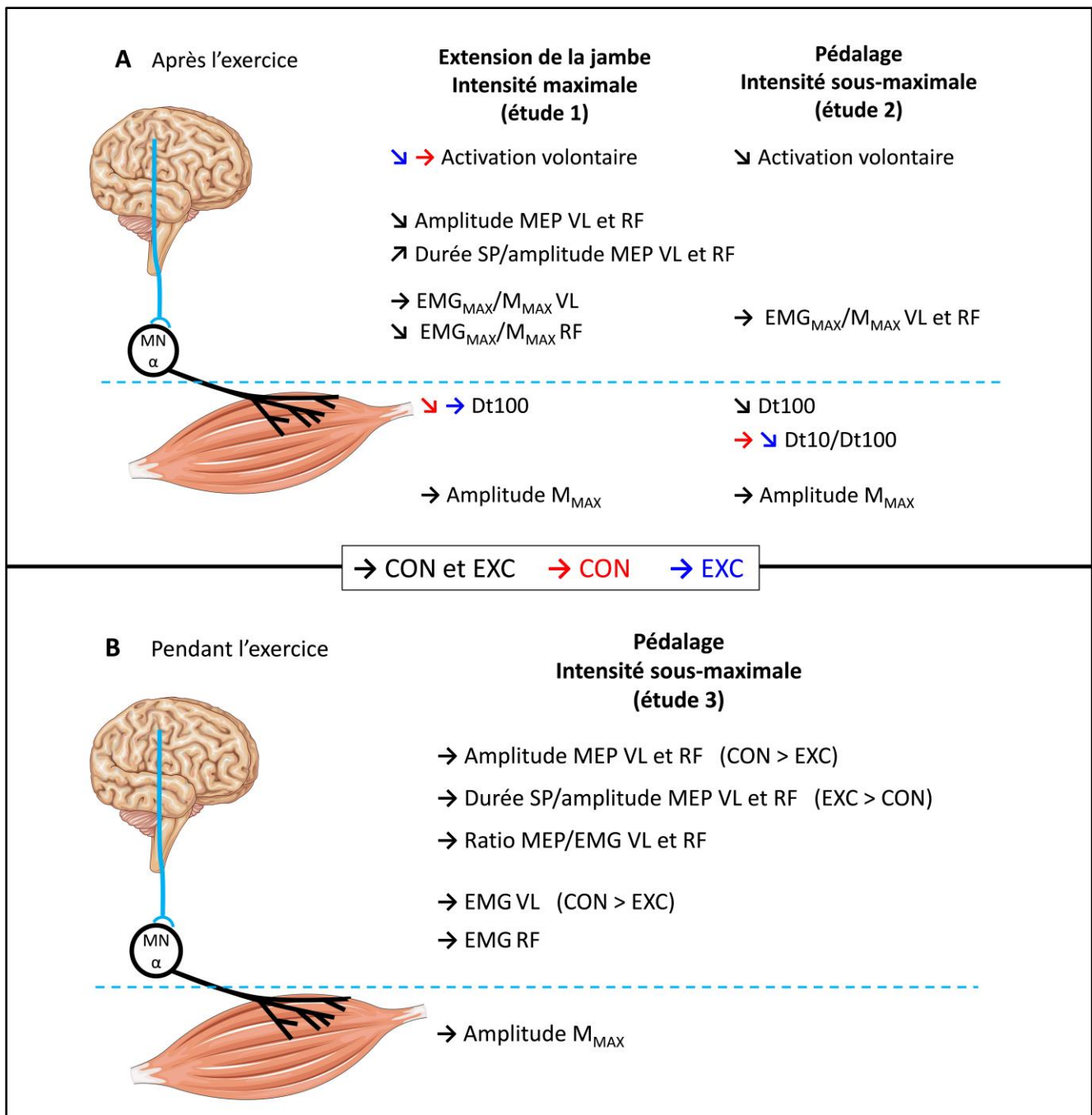


Figure 15 : Principaux résultats du travail de thèse pour des exercices concentriques et excentriques réalisés avec une même quantité de travail

Le panneau A montre les altérations neuromusculaires relevées après l'exercice dans les études 1 et 2 – induisant une perte de moment maximal volontaire isométrique similaire. Le panneau B illustre le contrôle nerveux pendant l'exercice (étude 3). Notons que l'amplitude des potentiels évoqués moteurs (MEP) en concentrique (CON) n'était pas significativement supérieure à celle en excentrique (EXC) pour le muscle rectus femoris ($P = 0.051$). Pour les deux panneaux, les flèches indiquent une modulation (ou non) d'un paramètre, en concentrique (flèche rouge), excentrique (flèche bleue) ou les deux (flèche noire). La ligne bleu clair représente la séparation théorique entre les mécanismes nerveux et musculaires. MN α : motoneurone alpha ; MEP (% M_{MAX}) ; SP : période de silence ; ratio durée SP/ amplitude MEP (ms/mV) ; Dt100 : moment évoqué par une stimulation du nerf moteur à 100 Hz ; Dt10/Dt100 : ratio entre le moment évoqué par une stimulation à 10 et 100 Hz ; M_{MAX} : onde musculaire d'amplitude maximale ; VL : muscle vastus lateralis ; RF : muscle rectus femoris

VI.1.3. Le contrôle nerveux d'un exercice de pédalage fatigant

L'étude 2 a suggéré une augmentation de l'activité musculaire des muscles vastus lateralis et vastus medialis (annexe 6) – mais pas du muscle rectus femoris – au cours d'un exercice de pédalage excentrique fatigant, mais pas au cours d'un exercice concentrique à la même puissance. L'étude 3 avait pour objectif de préciser le contrôle nerveux du pédalage en étudiant l'excitabilité corticospinale, en lien avec le niveau d'EMG, puisque les deux paramètres sont corrélés en l'absence de fatigue (McNeil et al., 2011 ; Weavil et al., 2016). Dans l'étude 2, le niveau d'EMG était mesuré sur 10 cycles de pédalage et exprimé en pourcentage du niveau d'EMG moyen pendant 10 s à puissance maximale (atteinte lors d'un test incrémental) avant l'exercice. Cette procédure de normalisation ne permettant pas de tenir compte de l'excitabilité sarcolemmale, dans l'étude 3 le niveau d'EMG a été normalisé à l'amplitude de M_{MAX} au même moment (début ou fin d'exercice). Afin de relier l'excitabilité corticospinale à la quantité de commande volontaire, cette dernière a été mesurée 100 ms avant l'artefact de chaque stimulation. Cette procédure diffère des autres études ayant utilisé la stimulation magnétique transcrânienne lors d'exercices de pédalage concentrique des membres inférieurs (par ex. Sidhu et al., 2012a ; Weavil et al., 2016). En effet, les auteurs ont opté pour mesurer le niveau d'EMG 50 ms de part et d'autre de l'angle de stimulation, lors des cycles précédant le moment de la stimulation. Cependant, l'amplitude de chaque MEP est logiquement influencée par la quantité de commande qui le précède immédiatement, ce qui justifie la mesure du niveau d'EMG avant chaque artefact de stimulation. Tout comme les études citées, nous avons calculé le ratio entre l'amplitude des MEP et le niveau d'EMG afin de questionner le lien entre les deux paramètres.

L'amplitude des MEP était supérieure pendant le pédalage concentrique comparé à l'excentrique pour le muscle vastus lateralis et tendait à l'être pour le muscle rectus femoris ($P = 0.051$). Pour le muscle vastus lateralis, le niveau d'EMG avant les MEP était plus élevé pendant le pédalage concentrique et le ratio MEP/EMG était similaire. Quant au muscle rectus femoris, ni le niveau d'EMG ni le ratio MEP/EMG ne différaient entre les deux modalités de contraction. Il semble donc que pour le muscle vastus lateralis, la moindre excitabilité corticospinale pendant le pédalage excentrique, comparé au concentrique à la même puissance, soit liée à un niveau d'EMG plus faible. L'influence de la modalité de pédalage sur la relation entre la commande nerveuse et l'excitabilité corticospinale est moins nette pour le muscle rectus femoris, puisque

les deux paramètres tendaient à être supérieurs en concentrique mais n'atteignaient pas le seuil de significativité ($P > 0.076$). Dans le cadre d'exercices mono-articulaires, Garnier et al. (2018b) n'ont rapporté aucune différence d'excitabilité corticospinale entre les deux modalités de contraction pour les muscles vastus medialis et rectus femoris. Ils ont toutefois trouvé un niveau d'EMG plus faible pour le muscle rectus femoris en excentrique. En combinant les résultats de l'étude 3 et de celle de Garnier et al. (2018b), il apparaît que le lien entre le niveau d'EMG et l'excitabilité corticospinale vers les muscles extenseurs du genou serait plus marqué lors d'un exercice locomoteur que lors d'un exercice mono-articulaire dynamique. Cette tendance reste à confirmer.

Si la durée de la période de silence absolue (ms) était similaire entre les deux modalités de pédalage, la durée de la période de silence rapportée à l'amplitude du MEP (ms/mV) était, quant à elle, supérieure pendant le pédalage excentrique, et ce pour les deux muscles étudiés. L'inhibition corticospinale relative au niveau d'excitabilité (Orth et Rothwell, 2004) était donc plus importante, lors du pédalage excentrique en comparaison du pédalage concentrique à la même puissance. Aucune différence entre les deux modalités de contraction musculaire n'a été rapportée pour des exercices mono-articulaires (Garnier et al., 2018b). Ce résultat permet donc de nuancer un peu plus les spécificités du contrôle nerveux lors d'un exercice locomoteur excentrique.

Aucune altération nerveuse (amplitude de MEP, durée de période de silence absolue et relative, ratio MEP/EMG) n'a été détectée entre le début et la fin des exercices fatigants. Ce résultat rejoint celui de Garnier et al. (2018b) pour un exercice mono-articulaire, mais est partiellement contradictoire avec l'étude de Sidhu et al. (2012a). Si cette dernière a également montré une excitabilité corticospinale stable au cours d'un exercice de pédalage concentrique de même durée et d'intensité similaires à l'étude 3, les auteurs ont rapporté une baisse du ratio MEP/EMG. Il se peut que cette divergence soit liée aux différences de position (vélo traditionnel vs. semi-allongé) et de cadence de pédalage (80 vs. 60 rpm).

VI.2. Limites et perspectives

VI.2.1. La fatigabilité

VI.2.1.1 Modalité et intensité d'exercice

Dans la partie VI.1.1.⁴², nous avons évoqué la possibilité que lors d'exercice maximaux, le mode de contraction musculaire dynamique influence les perturbations de la fonction neuromusculaire indépendamment de la modalité d'exercice (mono-articulaire vs. locomoteur). Pour vérifier cette conjecture, il conviendrait de comparer les altérations neuromusculaires (niveau d'activation maximale volontaire et moment évoqué par stimulation du nerf moteur) et la perte de moment maximal volontaire isométrique, induits par des exercices concentrique et excentrique locomoteurs maximaux conduisant à la réalisation d'un même travail mécanique total dans chaque modalité d'exercice.

Dans l'étude 2, à la fin de l'exercice de pédalage concentrique, les valeurs de consommation d'oxygène ($78.6 \pm 9.1\%$ de la valeur maximale atteinte lors du test incrémental) et de fréquence respiratoire (34.2 ± 5.2 fpm) suggèrent que certains participants⁴³ ont réalisé cet exercice dans un domaine d'intensité sévère (Poole et al., 2020). Or, le domaine d'intensité d'exercice semble influencer la perte de force maximale isométrique (Brownstein et al., 2020), notamment au-dessus du seuil d'accumulation du lactate sanguin, comme cela semble avoir été le cas pour plusieurs participants à l'étude 2. Ainsi, un exercice dont l'intensité est plus faible mais qui dure plus longtemps permettrait à tous les participants de pédaler dans un domaine d'intensité élevée (et non sévère) tout au long de l'exercice. Une autre alternative serait de ne recruter que les individus entraînés en cyclisme, afin d'éviter la dérive de consommation d'oxygène (et la probable acidose) observée pendant l'exercice chez certains participants.

⁴² « Effet du mode de contraction musculaire sur la fatigabilité et la fonction neuromusculaire après et pendant l'exercice », « La fatigabilité »

⁴³ Dès les premières minutes d'exercice, la consommation d'oxygène de 6 participants se situait au-dessus de 75% de la valeur maximale atteinte lors du test incrémental.

Comme expliqué dans la partie VI.1.1.⁴⁴, nous émettons l'hypothèse que la perte de force maximale volontaire isométrique serait supérieure après un exercice de pédalage excentrique comparé au pédalage concentrique à la même perception de l'effort, quel que soit le niveau d'entraînement en excentrique des sujets. En effet, avec l'entraînement, la puissance développée en pédalage excentrique pour une perception de l'effort stable augmente (Leong et al., 2013), ce qui compenserait la moindre perte de force maximale isométrique à une puissance donnée (testée après une seule séance par Peñailillo et al. 2013). Cette hypothèse est donc à tester après un entraînement en pédalage excentrique.

VI.2.1.1 Elargir l'évaluation de la fatigabilité : indices et population

La baisse du moment maximal volontaire isométrique n'est pas très sensible au mode de contraction musculaire de l'exercice ; une évaluation dynamique aurait probablement permis de mettre en lumière des différences de fatigabilité fonctionnelle après les exercices de pédalage concentriques et excentriques. En effet, des baisses du moment maximal volontaire excentrique et concentrique supérieures ont été identifiées après un exercice de course à pied en descente comparé à un exercice de course en montée à la même fréquence cardiaque de réserve (Garnier et al., 2018a). Or, le moment maximal volontaire isométrique était affecté similairement par la course en montée et en descente. Une évaluation dynamique permet également d'observer d'éventuelles modulations du moment à des angles non-testés en isométrie – ou un décalage de l'angle de développement du moment maximal volontaire (Proske et Morgan, 2001). Cependant, dans le cas de l'étude 2, ajouter deux contractions maximales volontaires après chaque exercice aurait 1) accru le délai déjà important entre la fin de l'exercice et les évaluations neuromusculaires, favorisant la récupération des participants (Brownstein et al., 2020b ; Vernillo et al., 2020) et 2) ajouté de l'inconfort à un protocole déjà éprouvant. Ainsi, il conviendrait de réaliser une étude additionnelle, centrée sur la fatigabilité fonctionnelle après un exercice de pédalage, reportant les moments maximaux volontaires concentrique et excentrique. L'utilisation d'indices plus fonctionnels peut également être complémentaire. Par exemple, Peñailillo et al. (2013) ont mis en évidence une baisse de la hauteur de squat jump mais pas de countermovement jump, après un exercice de pédalage excentrique mais pas concentrique à la

⁴⁴ « Effet du mode de contraction musculaire sur la fatigabilité et la fonction neuromusculaire après et pendant l'exercice », « La fatigabilité »

même puissance. Ce résultat suggère que la composante contractile, et non la composante élastique (Hill, 1953 ; Bobbert et al., 1996), était affectée par le pédalage excentrique. Nous n'avons pas non plus mesuré la vitesse de montée en force maximale volontaire, alors que celle-ci est mieux reliée que la force maximale à la performance explosive dans la plupart des sports (Maffiuletti et al., 2016). La vitesse de montée en force maximale volontaire est également plus susceptible de diminuer après un exercice de pédalage excentrique (Peñailillo et al., 2015a). La problématique néanmoins est la même que pour une mesure de force dynamique, dans le sens où la mesure de la vitesse de montée en force maximale volontaire requiert la réalisation de contractions supplémentaires. En effet, pour la mesurer, il convient de donner aux participants la consigne de contracter « le plus vite et fort possible » (Maffiuletti et al., 2016), et non d'atteindre et de maintenir sa force maximale, comme lorsque l'on évalue la force maximale volontaire isométrique (et le niveau d'activation associé).

Tous les résultats obtenus dans le cadre des travaux de cette thèse provenant d'individus sains, les conclusions qui en découlent ne sont pas applicables à d'autres populations, et particulièrement à des patients. La fatigabilité et les perturbations de la fonction neuromusculaire observées dans chaque modalité d'exercice méritent d'être testées spécifiquement pour chaque population pathologique (ou âgée), qui pourrait tirer des bénéfices des exercices excentriques (Hoppeler, 2016). Par exemple, plusieurs études sur le pédalage excentrique ont investigué la fatigabilité subjective et les réponses cardiorespiratoires de patients, atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (Rocha Vieira et al., 2011) ou d'insuffisance cardiaque (Casillas et al., 2016). Mais ces travaux ne se sont pas intéressés à la fatigabilité fonctionnelle ou aux altérations neuromusculaires induites par l'exercice. Pourtant, l'évaluation de ces paramètres permettrait de comparer les réponses objectives et subjectives à un programme d'entraînement. Elle donnerait également plus de crédit aux protocoles de pédalage excentrique, qui font encore face à des réticences dans le milieu clinique malgré le cumul des arguments en leur faveur (LaStayo et al., 2013).

VI.2.2. Les altérations neuromusculaires après les exercices

VI.2.2.1. Aspects méthodologiques

Commençons par revenir sur l'évaluation des paramètres électromyographiques après l'exercice mono-articulaire (études 1 et 2). La technique de l'EMG de surface comprend des limites inhérentes⁴⁵, dont certaines (« cross-talk » et annulation de signal) peuvent être en partie évitées par l'utilisation d'EMG à haute densité (Germer et al., 2021). Cette dernière technique permettrait, par exemple, d'accroître la confiance dans l'absence d'un effet du mode de contraction musculaire sur la commande maximale volontaire (études 1 et 2). En outre, dans l'étude 1, l'utilisation d'une seule intensité de stimulation magnétique transcrânienne ne garantit pas que la baisse d'amplitude des MEP observée ne soit pas due à un décalage de la courbe stimulus-réponse. Certains auteurs (Devanne et al., 1997), ont recommandé d'utiliser au moins 6 intensités de stimulation et de calculer la pente de la courbe stimulus-réponse. Néanmoins, la durée importante nécessaire au recueil des MEP (36 stimulations au minimum) permettrait aux effets des exercices fatigants de se dissiper. De plus, cette approche s'exposerait tout de même à une limite, présente dans l'étude 1 : l'investigation de l'excitabilité corticospinale sous-maximale (intensité de stimulation transcrânienne permettant d'évoquer 50% de l'amplitude maximale de MEP avant l'exercice fatigant) et durant des contractions sous-maximales (20% de du moment maximal volontaire) rend difficile l'interprétation des changements d'excitabilité corticospinale au regard d'une diminution du moment maximal volontaire. En effet, la population d'unités motrices pour laquelle l'excitabilité corticospinale a été testée ne représente qu'une partie de celles recrutées pendant une contraction maximale volontaire (Place et Millet, 2019). L'approche de l'étude 1 a l'avantage de limiter l'inconfort que la répétition de stimulations à intensité maximale causerait, et de permettre un nombre de stimulations plus important que si l'excitabilité corticospinale avait été testée durant des contractions maximales volontaires (dont le nombre est limité par la fatigue). Or, l'amplitude des MEP étant un paramètre variable et les 10 MEP enregistrés dans l'étude 1 constituent un nombre sous-optimal pour mesurer l'excitabilité corticospinale vers les muscles extenseurs du genou (Brownstein et al., 2018). Par

⁴⁵ voir partie VI.2.1., « Limites et perspectives », « La fatigabilité », « Modalité et intensité d'exercice »

ailleurs, une perspective consiste à dissocier les processus spinaux et supra-spinaux participant à la baisse d'excitabilité corticospinale⁴⁶ (Gandevia, 2001).

Enfin, dans l'étude 2, la comparaison des effets du pédalage concentrique et excentrique à une même perception de l'effort a été novatrice mais comprend des limites qu'il convient de mentionner. La condition « ECC_{EFFORT} » a conduit à une puissance et une perception de l'effort fluctuantes en excentrique et à des variabilités interindividuelles importantes. Les résultats sont par conséquent difficiles à interpréter, avec notamment des modulations du niveau d'activation maximale volontaire très variables entre les participants (baisse significative malgré que 5 sujets sur 13 affichent une augmentation). Il est donc envisageable de réaliser des exercices de pédalage excentrique et concentrique à une même perception de l'effort fixe (par ex. 40 u.a.). Il faut pour ceci un ergocycle concentrique disposant de la fonction « iso-cadence », afin de laisser l'individu réguler sa puissance pour pédaler à la perception de l'effort cible. De plus, il conviendrait de porter une attention particulière à l'effet du domaine d'intensité d'exercice concentrique, qui semble largement influencer la nature des altérations neuromusculaires subséquentes (Thomas et al., 2016). Par conséquent, il serait pertinent de mettre en place un protocole comprenant au moins deux intensités de pédalage concentrique distinctes, par exemple 30 u.a. et 50 u.a. (intensités de perception de l'effort respectivement inférieure et supérieure à celle correspondant au pédalage concentrique dans l'étude 2 – 41.6 ± 15.4 u.a.).

VI.2.2.2. Des mécanismes de potentialisation à explorer

Des phénomènes de potentialisation neuroplastique à long terme (Nitsche et al., 2012) seraient bénéfiques pour l'apprentissage moteur (Alibazi et al., 2020). Ils recouvrent une hausse de l'excitabilité corticospinale ou une diminution de l'inhibition intracorticale pendant les minutes, voire les heures, après une intervention (Mellow et al., 2020). Garnier et al. (2019) ont montré une augmentation de l'excitabilité corticospinale vers le muscle vastus lateralis (durant une contraction isométrique à 20% du moment maximal volontaire) jusqu'à 30 min après un exercice de marche en descente, mais pas après un exercice effectué en montée à la même

⁴⁶ voir partie VI.2.2.2, « Limites et perspectives », « Les altérations neuromusculaires après l'exercice », « Des mécanismes de potentialisation à explorer »

vitesse. L'activité des réseaux intra-corticaux liée aux GABA_A n'était pas modulée au repos (un invariant de l'apprentissage moteur ; Floyer-Lea et al., 2006 ; Rosenkranz et al., 2007). Malgré cela, l'augmentation de la taille des MEP suggère que les exercices locomoteurs excentriques pourraient être efficaces dans le cadre d'une neuro-réhabilitation (après un accident vasculaire cérébral par exemple ; Dancause et Nudo, 2011). Ils pourraient ainsi constituer une alternative aux exercices conventionnels pour des patients atteints de troubles cardiorespiratoires (Clos et al., 2021). Par ailleurs, une vigilance accrue a été notée après un exercice de pédalage excentrique en comparaison d'un exercice de pédalage concentrique à la même puissance (Kan et al., 2019), ce qui suggère une baisse de l'inhibition intra-corticale liée aux GABA_A (au repos ; Greenhouse et al., 2017). Cette dernière peut être évaluée à l'aide de doubles stimulations magnétiques transcrâniennes avec une intensité et un intervalle de temps inter-stimulation appropriés (Ortu et al., 2008). L'application de cette technique après un exercice de pédalage excentrique constitue donc une perspective de recherche, et d'autant plus après un programme d'entraînement (Clos et al., 2021).

Afin d'identifier le(s) mécanisme(s) compensant les dommages causés par les contractions excentriques mono-articulaires effectuées à intensité maximale (donnant un moment évoqué par stimulation du nerf moteur stable ; voir VI.2.1.), il conviendrait d'évaluer les processus typiquement cités comme contribuant à un effet de potentialisation post-activation (Prieske et al., 2020). Parmi eux, la raideur musculaire, ou de façon plus probable, une augmentation de l'angle de pennation du muscle (Tillin et Bishop, 2009). Le mécanisme qui expliquerait en premier lieu le phénomène de potentialisation post-activation est une phosphorylation des chaînes légères de myosine, mais ce processus est difficile à investiguer chez l'homme (Tillin et Bishop, 2009).

VI.2.3. Le contrôle nerveux d'un exercice de pédalage fatigant

Tout comme envisagé pour après l'exercice, il conviendrait de préciser les mécanismes supra-spinaux et/ou spinaux sollicités (et éventuellement modulés) durant des exercices de pédalage excentrique et concentrique, à la même puissance. Une telle démarche est particulièrement justifiée par le fait que les contractions excentriques mono-articulaires requièrent un contrôle nerveux spécifique, avec une excitabilité supra-spinale et une inhibition

spinale supérieures (Duchateau et Enoka, 2016). En outre, la plus faible excitabilité et la plus grande inhibition de la voie corticospinale relevées pour les muscles extenseurs du genou (vastus lateralis et vastus medialis – matériel supplémentaire – et rectus femoris) pendant le pédalage excentrique en comparaison du pédalage concentrique à la même puissance, suggèrent une spécificité du contrôle de ces muscles lors d'un exercice locomoteur comparé à un exercice mono-articulaire (Ganier et al., 2018b). Etudier l'excitabilité motoneuronale nécessite de stimuler la voie pyramidale (Ugawa et al., 1991), comme déjà réalisé lors d'exercices de pédalage conventionnel (par ex. Sidhu et al., 2012a). Sonder les mécanismes responsables de la période de silence relative plus prononcée lors du pédalage excentrique est réalisable par le biais de doubles stimulations – la deuxième stimulation (transcrânienne ou pyramidale) étant envoyée dans la période de silence déclenchée par une première stimulation magnétique transcrânienne (Sidhu et al., 2018). L'utilisation de stimulations dans la période de silence peut également mettre en évidence des modulations de processus contribuant à l'excitabilité intra-corticale. Après 9 min de pédalage conventionnel épuisant⁴⁷, Sidhu et al. (2018) ont observé une diminution de la taille des MEP conditionnés malgré une stabilité des potentiels évoqués par stimulation de la voie pyramidale (cervico-médullaire) – comparé à avant l'exercice au même niveau d'EMG. Il est par conséquent vraisemblable que des phénomènes inhibiteurs intra-corticaux liés aux réseaux GABAergiques B participent à la baisse d'excitabilité corticospinale observée (non observée en l'absence de conditionnement pas une première stimulation magnétique transcrânienne) immédiatement après un exercice de pédalage concentrique épuisant. Afin de donner suite à l'étude 3, ces résultats sont à confirmer pour un exercice de pédalage conventionnel sur vélo semi-allongé à une intensité plus faible. Ces mécanismes sont également à tester pour le pédalage excentrique, exercice lors duquel l'inhibition corticospinale relative était plus grande qu'en concentrique. Il faut d'ailleurs remarquer qu'une période de silence plus longue par quantité de MEP (en excentrique en comparaison du concentrique) ne signifie pas nécessairement que les MEP seront plus inhibés à un moment donné pendant celle-ci (durée vs. magnitude du phénomène). Les mesures de la durée de la période de silence et de l'inhibition d'une stimulation envoyée pendant celle-ci sont deux mesures complémentaires.

Il apparaît difficile d'investiguer plus précisément les mécanismes spinaux pendant un exercice de pédalage, étant donné la difficulté d'évoquer des réflexes H dans les muscles

⁴⁷ Réalisé à 80% de la puissance atteinte lors d'un test incrémental ; +25 W/min

quadriceps, ou dans le soleus lors d'un exercice dynamique (McNeil et al., 2013). En revanche, il est vraisemblable que des générateurs centraux de rythme, localisés au niveau spinal (Forssberg et al., 1977) soient impliqués dans le pédalage concentrique (Sidhu et al., 2012b), ce qui amoindrirait le rôle des structures corticales. En effet, ces générateurs centraux de rythme contrôleraient partie les mouvements rythmiques automatisés tels que la marche et, peut-être, le pédalage (Minassian et al., 2017). Par conséquent, ces structures seraient plus impliquées durant le pédalage concentrique en comparaison du pédalage excentrique dont la coordination motrice est plus complexe. Ainsi, bien qu'il s'agisse de spéculations, l'excitabilité intra-corticale serait supérieure durant le pédalage excentrique, palliant la moindre contribution des générateurs centraux de rythme à la commande motrice. Notons qu'une plus grande excitabilité intra-corticale est généralement observée lors d'exercices non-rythmiques mono-articulaires excentriques par rapport à des exercices concentriques (Grosprêtre et al., 2020 – fléchisseurs du carpe). L'excitabilité intra-corticale serait, selon notre conjecture, accentuée pendant un exercice locomoteur.

L'analyse de la commande volontaire au cours du pédalage, dans les études 2 et 3, s'est heurtée à plusieurs limites. Dans l'étude 2, elle comprenait 10 cycles de pédalage, ne dissociant pas le travail agoniste et antagoniste des muscles scrutés, et dans l'étude 3 elle ne reflétait qu'une partie de la bouffée EMG (100 ms avant les MEP). Il se trouve que les modes de pédalage concentrique et excentrique requièrent une activité musculaire aux caractéristiques différentes (LaStayo et al., 2008), avec des bouffées plus longues et moins amples en excentrique. Il est possible que ces bouffées soient également modulées de façon distincte au cours d'un exercice fatigant. Une perspective est donc l'étude approfondie du niveau d'EMG pendant des exercices de pédalage excentrique et concentrique fatigants, en analysant les paramètres suivants : la durée et l'amplitude moyenne des bouffées, la durée et l'amplitude d'EMG inter-bouffées, et la quantité de commande totale envoyée au muscle dans chacune des phases (produit de la durée et de l'amplitude du signal EMG) – chaque valeur étant exprimée en pourcentage de l'amplitude de l'onde M_{MAX} correspondante. Bien que les recommandations les plus récentes indiquent de ne pas normaliser l'amplitude d'un signal EMG volontaire par celle d'un potentiel évoqué, les deux étant sujets à des niveaux d'annulation d'amplitude différents (Besomi et al., 2020), nous défendons la normalisation du niveau d'EMG par M_{MAX} . Comme déjà mentionné, cette méthode permet de tenir compte d'éventuelles modulations d'excitabilité sarcolemmale et de la nature

dynamique de l'exercice (contrairement à une normalisation par le niveau d'EMG obtenu lors d'une contraction maximale volontaire isométrique).

VI.3. Conclusion

Les travaux de cette thèse ont montré que des exercices concentriques et excentriques isocinétiques, conduisant à la réalisation d'un même travail mécanique total, affectent de la même manière le moment maximal volontaire isométrique. Les perturbations de la fonction neuromusculaire semblent dépendre des caractéristiques de l'exercice. En particulier, des contractions mono-articulaires excentriques réalisées à intensité maximale affectaient la fonction nerveuse mais pas contractile, alors que des contractions concentriques avaient l'effet inverse. En revanche, des exercices de pédalage excentrique et concentrique sous-maximaux donnaient lieu à une même perte de moment maximal isométrique et à des altérations nerveuses et contractiles semblables. En comparant ces résultats à la littérature, il semble que, pour une même quantité de travail, le mode de contraction musculaire n'affecte les altérations neuromusculaires que pour des exercices maximaux et indépendamment de la modalité d'exercice (mono-articulaire vs. locomoteur). Ces deux études ont également soulevé la difficulté de préciser les mécanismes (par ex. excitabilité corticospinale, baisse de la commande maximale volontaire, excitabilité sarcolemmale) à l'origine des altérations neuromusculaires observées. Comparant les deux modalités de pédalage à un même niveau de difficulté subjective (perception de l'effort), l'étude 2 a mis en évidence une plus grande baisse du moment maximal volontaire isométrique après le pédalage excentrique – modalité dans laquelle plus de travail mécanique était réalisé. Les perturbations neuromusculaires ne différaient pas de celles induites par un exercice de pédalage concentrique perçu aussi difficile, à l'exception d'une altération du couplage excitation-contraction qui apparaissant après le pédalage excentrique seulement. Enfin, à défaut de mettre en évidence des changements du contrôle nerveux (c.-à-d. l'excitabilité corticospinale et les paramètres associés) du pédalage concentrique ou excentrique au cours d'un exercice fatigant, la troisième étude de cette thèse a rapporté des différences entre les deux modalités de pédalage à la même puissance. L'excitabilité corticospinale et l'inhibition relative associée (enregistrée pour les muscles vastus lateralis, vastus medialis et rectus femoris), étaient respectivement moindre et supérieure lors du pédalage excentrique en comparaison du

pédalage concentrique. Ce résultat confirme ce qui est globalement rapporté lors d'exercices mono-articulaires, mais n'a pas été confirmé pour les muscles extenseurs du genou.

Ces travaux offrent des perspectives de travail stimulantes. Tout d'abord, il conviendrait de compléter la mesure de la chute du moment maximal volontaire isométrique par d'autres indices de fatigabilité fonctionnelle, notamment des évaluations dynamiques de la force. Il serait tout aussi intéressant d'investiguer le(s) mécanisme(s) compensatoire(s) du maintien du moment évoqué par stimulation du nerf moteur immédiatement après des contractions excentriques (étude 1), connues pour causer des dommages musculaires. Parmi les pistes à explorer figurent une augmentation de la raideur musculaire ou de l'angle de pennation. En outre, le fait que l'excitabilité corticospinale après un exercice mono-articulaire ne soit pas influencée par le mode de contraction musculaire (étude 1) ne garantit pas qu'elle ne le soit pas après un exercice locomoteur – puisqu'elle augmente après un exercice de course à pied de 45 min en descente à intensité modérée (Garnier et al., 2019). En ce qui concerne le contrôle nerveux du geste de pédalage, stimuler la voie pyramidale permettrait de préciser la moindre excitabilité de la voie corticospinale en excentrique à une puissance donnée, en dissociant l'excitabilité motoneuronale et supra-spinale. Utiliser ces mêmes techniques de stimulation dans la période de silence suivant un MEP permettrait d'investiguer les mécanismes de la plus grande inhibition corticospinale relative pendant le pédalage excentrique. Enfin, une analyse détaillée de la bouffée EMG au début et à la fin d'un exercice de pédalage excentrique fatigant offrirait une meilleure compréhension du contrôle nerveux des muscles extenseurs de genou dans leurs rôles d'agoniste et d'antagoniste.

VII. Bibliographie

- Aagaard, P., 2018. Spinal and supraspinal control of motor function during maximal eccentric muscle contraction: Effects of resistance training. *J. Sport Health Sci.* 7, 282–293. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2018.06.003>
- Aagaard, P., Simonsen, E.B., Andersen, J.L., Magnusson, S.P., Bojsen-Møller, F., Dyhre-Poulsen, P., 2000. Antagonist muscle coactivation during isokinetic knee extension. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 10, 58–67. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0838.2000.010002058.x>
- Aagaard, P., Simonsen, E., Andersen, J., Magnusson, S., Halkjær-Kristensen, J., Dyhre-Poulsen, P., 1998. NEURAL INHIBITION DURING ECCENTRIC AND CONCENTRIC QUADRICEPS CONTRACTION: EFFECTS OF RESISTANCE TRAINING. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30.
- Abbott, B.C., Bigland, B., Ritchie, J.M., 1952. The physiological cost of negative work. *J. Physiol.* 117, 380–390. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004755>
- Aboodarda, S. J., Fan, S., Coates, K., & Millet, G. Y. 2019. The short-term recovery of corticomotor responses in elbow flexors. *BMC neuroscience*, 20(1), 1-12.
- Abbruzzese, G., Morena, M., Spadavecchia, L., Schieppati, M., 1994. Response of arm flexor muscles to magnetic and electrical brain stimulation during shortening and lengthening tasks in man. *J. Physiol.* 481 (Pt 2), 499–507.
- Adrian, E.D., Bronk, D.W., 1928. The discharge of impulses in motor nerve fibres: Part I. Impulses in single fibres of the phrenic nerve. *J. Physiol.* 66, 81–101. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1928.sp002509>
- Alibazi, R. J., Pearce, A. J., Rostami, M., Frazer, A. K., Brownstein, C., & Kidgell, D. J., 2021. Determining the intracortical responses after a single session of aerobic exercise in young healthy individuals: a systematic review and best evidence synthesis. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 35(2), 562-575.
- Akima, H., Saito, A., 2013. Inverse activation between the deeper vastus intermedius and superficial muscles in the quadriceps during dynamic knee extensions. *Muscle Nerve* 47, 682–690. <https://doi.org/10.1002/mus.23647>
- Alkner, B.A., Tesch, P.A., Berg, H.E., 2000. Quadriceps EMG/force relationship in knee extension and leg press. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32, 459–463. <https://doi.org/10.1097/00005768-200002000-00030>
- Allen, T. J., Leung, M., & Proske, U. 2010. The effect of fatigue from exercise on human limb position sense. *The Journal of physiology*, 588(8), 1369-1377.
- Allen, D.G., Lamb, G.D., Westerblad, H., 2008. Skeletal Muscle Fatigue: Cellular Mechanisms. *Physiol. Rev.* 88, 287–332. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2007>
- Allen, D.G., 2001. Eccentric muscle damage: mechanisms of early reduction of force. *Acta Physiol. Scand.* 171, 311–319. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201x.2001.00833.x>
- Amann, M., 2011. Central and Peripheral Fatigue: Interaction during Cycling Exercise in Humans. *Med. Sci. Sports Exerc.* 43, 2039–2045. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31821f59ab>
- Amann, M., Romer, L.M., Subudhi, A.W., Pegelow, D.F., Dempsey, J.A., 2007. Severity of arterial hypoxaemia affects the relative contributions of peripheral muscle fatigue to exercise

performance in healthy humans. *J. Physiol.* 581, 389–403. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.129700>

Amann, M., Wan, H.-Y., Thurston, T.S., Georgescu, V.P., Weavil, J.C., 2020. On the Influence of Group III/IV Muscle Afferent Feedback on Endurance Exercise Performance. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 48, 209–216. <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000233>

Amiridis, I.G., Martin, A., Morlon, B., Martin, L., Cometti, G., Pousson, M., van Hoecke, J., 1996. Co-activation and tension-regulating phenomena during isokinetic knee extension in sedentary and highly skilled humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* 73, 149–156. <https://doi.org/10.1007/BF00262824>

Asmussen, E., 1956. Observations on experimental muscular soreness. *Acta Rheumatol. Scand.* 2, 109–116. <https://doi.org/10.3109/rhe1.1956.2.issue-1-4.12>

Aymard, C., Katz, R., Lafitte, C., Le Bozec, S., & Penicaud, A., 1995. Changes in reciprocal and transjoint inhibition induced by muscle fatigue in man. *Experimental brain research*, 106(3), 418-424.

Babault, N., Pousson, M., Ballay, Y., Van Hoecke, J., 2001. Activation of human quadriceps femoris during isometric, concentric, and eccentric contractions. *J. Appl. Physiol.* 91, 2628–2634. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.6.2628>

Baker, S.N., 2011. The primate reticulospinal tract, hand function and functional recovery. *J. Physiol.* 589, 5603–5612. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.215160>

Bangsbo, J., Johansen, L., Graham, T., Saltin, B., 1993. Lactate and H⁺ effluxes from human skeletal muscles during intense, dynamic exercise. *J. Physiol.* 462, 115–133. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1993.sp019546>

Barreto, R.V., de Lima, L.C.R., Denadai, B.S., 2020. Moving forward with backward pedaling: a review on eccentric cycling. *Eur. J. Appl. Physiol.* <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04548-6>

Barrué-Belou, S., Marque, P., Duclay, J., 2019. Supraspinal Control of Recurrent Inhibition during Anisometric Contractions. *Med. Sci. Sports Exerc.* 51, 2357–2365. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002042>

Barrué-Belou, S., Marque, P., Duclay, J., 2018. Recurrent inhibition is higher in eccentric compared to isometric and concentric maximal voluntary contractions. *Acta Physiol. Oxf. Engl.* 223, e13064. <https://doi.org/10.1111/apha.13064>

Baudry, S., & Duchateau, J., 2004. Postactivation potentiation in human muscle is not related to the type of maximal conditioning contraction. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 30(3), 328-336.

Behrens, M., Husmann, F., Gube, M., Felser, S., Weippert, M., Bruhn, S., ... & Mau-Moeller, A. 2017. Intersession reliability of the interpolated twitch technique applied during isometric, concentric, and eccentric actions of the human knee extensor muscles. *Muscle & nerve*, 56(2), 324-327.

Beltman, J.G.M., Sargeant, A.J., van Mechelen, W., de Haan, A., 2004. Voluntary activation level and muscle fiber recruitment of human quadriceps during lengthening contractions. *J. Appl. Physiol.* 97, 619–626. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01202.2003>

- Besomi, M., Hodges, P. W., Clancy, E. A., Van Dieën, J., Hug, F., Lowery, M., ... & Tucker, K. 2020. Consensus for experimental design in electromyography (CEDE) project: Amplitude normalization matrix. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 53, 102438.
- Besomi, M., Hodges, P. W., Van Dieën, J., Carson, R. G., Clancy, E. A., Disselhorst-Klug, C., ... & Wrigley, T. 2019. Consensus for experimental design in electromyography (CEDE) project: Electrode selection matrix. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 48, 128-144.
- Besson, D., Jousain, C., Gremeaux, V., Morisset, C., Laurent, Y., Casillas, J.-M., Laroche, D., 2013. Eccentric training in chronic heart failure: Feasibility and functional effects. Results of a comparative study. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 56, 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2013.01.003>
- Bherer, L., Erickson, K.I., Liu-Ambrose, T., 2013. A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J. Aging Res.* 2013, 657508. <https://doi.org/10.1155/2013/657508>
- Bigland-Ritchie, B. R. E. N. D. A., & Woods, J. J. 1976. Integrated electromyogram and oxygen uptake during positive and negative work. *The Journal of physiology*, 260(2), 267-277.
- Bigland-Ritchie, B., 1981. EMG and fatigue of human voluntary and stimulated contractions. *Ciba Found. Symp.* 82, 130–156. <https://doi.org/10.1002/9780470715420.ch9>
- Black, M.I., Jones, A.M., Blackwell, J.R., Bailey, S.J., Wylie, L.J., McDonagh, S.T.J., Thompson, C., Kelly, J., Sumners, P., Mileva, K.N., Bowtell, J.L., Vanhatalo, A., 2017. Muscle metabolic and neuromuscular determinants of fatigue during cycling in different exercise intensity domains. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 122, 446–459. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00942.2016>
- Blazevich, A. J., & Babault, N., 2019. Post-activation potentiation versus post-activation performance enhancement in humans: historical perspective, underlying mechanisms, and current issues. *Frontiers in Physiology*, 10, 1359.
- Borg, E. 2007. On perceived exertion and its measurement (Doctoral dissertation, Psykologiska institutionen).
- Borot, L., Vergotte, G., Perrey, S., 2018. Different Hemodynamic Responses of the Primary Motor Cortex Accompanying Eccentric and Concentric Movements: A Functional NIRS Study. *Brain Sci.* 8. <https://doi.org/10.3390/brainsci8050075>
- Bottinelli, R., Reggiani, C., 2000. Human skeletal muscle fibres: molecular and functional diversity. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 73, 195–262. [https://doi.org/10.1016/s0079-6107\(00\)00006-7](https://doi.org/10.1016/s0079-6107(00)00006-7)
- Brown, P., Rothwell, J.C., Thompson, P.D., Britton, T.C., Day, B.L., Marsden, C.D., 1991. New observations on the normal auditory startle reflex in man. *Brain J. Neurol.* 114 (Pt 4), 1891–1902. <https://doi.org/10.1093/brain/114.4.1891>
- Brown, S.J., Child, R.B., Day, S.H., Donnelly, A.E., 1997. Exercise-induced skeletal muscle damage and adaptation following repeated bouts of eccentric muscle contractions. *J. Sports Sci.* 15, 215–222. <https://doi.org/10.1080/026404197367498>
- Brownstein, C.G., Espeit, L., Royer, N., Lapole, T., Millet, G.Y., 2020a. Fatigue-induced changes in short-interval intracortical inhibition and the silent period using stimulus intensities evoking

maximal versus submaximal responses. *J. Appl. Physiol.*
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00282.2020>

Brownstein, C.G., Millet, G.Y., Thomas, K., 2020b. Neuromuscular responses to fatiguing locomotor exercise. *Acta Physiol.* n/a, e13533. <https://doi.org/10.1111/apha.13533>

Brownstein, C. G., Ansdell, P., Škarabot, J., Howatson, G., Goodall, S., & Thomas, K. 2018. An optimal protocol for measurement of corticospinal excitability, short intracortical inhibition and intracortical facilitation in the rectus femoris. *Journal of the neurological sciences*, 394, 45-56.

Bulbulian, R., Bowles, D.K., 1992. Effect of downhill running on motoneuron pool excitability. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 73, 968–973. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.1992.73.3.968>

Burke, R.E., Levine, D.N., Salcman, M., Tsairis, P., 1974. Motor units in cat soleus muscle: physiological, histochemical and morphological characteristics. *J. Physiol.* 238, 503–514. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1974.sp010540>

Burnley, M., Vanhatalo, A., Jones, A.M., 2012. Distinct profiles of neuromuscular fatigue during muscle contractions below and above the critical torque in humans. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 113, 215–223. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00022.2012>

Butler, J.E., Taylor, J.L., Gandevia, S.C., 2003. Responses of human motoneurons to corticospinal stimulation during maximal voluntary contractions and ischemia. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 10224–10230.

Byrne, C., Eston, R., 2002. Maximal-intensity isometric and dynamic exercise performance after eccentric muscle actions. *J. Sports Sci.* 20, 951–959. <https://doi.org/10.1080/026404102321011706>

Carroll, T.J., Baldwin, E.R.L., Collins, D.F., Zehr, E.P., 2006. Corticospinal excitability is lower during rhythmic arm movement than during tonic contraction. *J. Neurophysiol.* 95, 914–921. <https://doi.org/10.1152/jn.00684.2005>

Casillas, J. M., Besson, D., Hannequin, A., Gremeaux, V., Morisset, C., Tordi, N., Laurent, Y., Laroche, D., 2015. Effects of an eccentric training personalized by a low rate of perceived exertion on the maximal capacities in chronic heart failure. *Eur J Phys Rehabil Med*, 52, 159-168.

Cavaleri, R., Schabrun, S. M., & Chipchase, L. S. 2017. The number of stimuli required to reliably assess corticomotor excitability and primary motor cortical representations using transcranial magnetic stimulation (TMS): a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*, 6(1), 1-11.

Cefis, M., Prigent-Tessier, A., Quirié, A., Pernet, N., Marie, C., Garnier, P., 2019. The effect of exercise on memory and BDNF signaling is dependent on intensity. *Brain Struct. Funct.* 224, 1975–1985. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01889-7>

Chen, R., 2004. Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp. Brain Res.* 154, 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1684-1>

Chen, T. C., Nosaka, K., & Sacco, P., 2007. Intensity of eccentric exercise, shift of optimum angle, and the magnitude of repeated-bout effect. *Journal of applied physiology*, 102(3), 992-999.

- Chen, T.C., Lin, K.-Y., Chen, H.-L., Lin, M.-J., Nosaka, K., 2011. Comparison in eccentric exercise-induced muscle damage among four limb muscles. *Eur. J. Appl. Physiol.* 111, 211–223. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1648-7>
- Chen, T. C., Chen, H. L., Lin, M. J., Chen, C. H., Pearce, A. J., & Nosaka, K., 2013. Effect of two maximal isometric contractions on eccentric exercise-induced muscle damage of the elbow flexors. *European journal of applied physiology*, 113(6), 1545-1554.
- Cheng, A. J., & Rice, C. L., 2005. Fatigue and recovery of power and isometric torque following isotonic knee extensions. *Journal of Applied Physiology*, 99(4), 1446-1452.
- Cheng, A.J., Jude, B., Lanner, J.T., 2020. Intramuscular mechanisms of overtraining. *Redox Biol.* 101480. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101480>
- Chung, F., Dean, E., & Ross, J., 1999. Cardiopulmonary responses of middle-aged men without cardiopulmonary disease to steady-rate positive and negative work performed on a cycle ergometer. *Physical therapy*, 79(5), 476-487.
- Clos, P., Mater, A., Laroche, D., Lepers, R. 2021. Concentric versus eccentric cycling at equal power output or effort perception: neuromuscular changes and muscle pain. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. Sept 00: 1– 15.
- Clos, P., Lepers, R., Garnier, Y.M., 2021. Locomotor activities as a way of inducing neuroplasticity: insights from conventional approaches and perspectives on eccentric exercises. *Eur. J. Appl. Physiol.* <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04575-3>
- Clos, P., & Garnier, Y. M., Lepers, R. 2021. Eccentric exercise is powerful but can be painful. *Frontiers for Young Minds*, 8:566235
- Clos, P., Garnier, Y., Martin, A., Lepers, R. 2020. Corticospinal excitability is altered similarly following concentric and eccentric maximal contractions. *European Journal of Applied Physiology*. Jun;120(6):1457-1469.
- Clos, P., & Lepers, R., 2020. Leg Muscle Activity and Perception of Effort before and after Four Short Sessions of Submaximal Eccentric Cycling. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(21), 7702.
- Clos P., Lepers R. 2019. Commentaries on Viewpoint: Distinct modalities of eccentric exercise: different recipes, not the same dish “Eccentric cycling exercise: another recipe”, *Journal of Applied Physiology*, 127(3), 884-91.
- Clos, P., Laroche, D., Stapley, P.J., Lepers, R., 2019. Neuromuscular and Perceptual Responses to Sub-Maximal Eccentric Cycling. *Front. Physiol.* 10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00354>
- Coratella, G., Longo, S., Cè, E., Esposito, F., de Almeida Costa Campos, Y., Pereira Guimarães, M., Fernandes da Silva, S., Dufour, S.P., Hureau, T.J., Lemire, M., Favret, F., Elmer, S.J., LaStayo, P.C., Wernbom, M., Seynnes, O., Paulsen, G., Bontemps, B., Vercruyssen, F., Gruet, M., Louis, J., Mourot, L., Rakobowchuk, M., Pageaux, B., Tremblay, J., Peñailillo, L., Nosaka, K., Hahn, D., Raiteri, B.J., Škarabot, J., Valenzuela, P.L., Walsh, J.A., McAndrew, D.J., Lepers, R., Stapley, P.J., Baumert, P., Erskine, R.M., Clos, P., 2019. Commentaries on Viewpoint: Distinct modalities of eccentric exercise: different recipes, not the same dish. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 127, 884–891. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00496.2019>

- Cox, D.M., Cafarelli, E., 1999. The mixed nerve silent period is prolonged during a submaximal contraction sustained to failure. *Muscle Nerve* 22, 320–328. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199903\)22:3;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199903)22:3;2-1)
- Dancause, N., & Nudo, R. J., 2011. Shaping plasticity to enhance recovery after injury. *Progress in brain research*, 192, 273-295.
- Da Silva, F., Monjo, F., Zghal, F., Chorin, F., Guérin, O., & Colson, S. S. 2020. Altered Position Sense after Submaximal Eccentric Exercise-inducing Central Fatigue. *Medicine and Science in Sports and Exercise*.
- Decorte, N., Lafaix, P.A., Millet, G.Y., Wuyam, B., Verges, S., 2012. Central and peripheral fatigue kinetics during exhaustive constant-load cycling. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 22, 381–391. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2010.01167.x>
- Del Vecchio, A., Holobar, A., Falla, D., Felici, F., Enoka, R.M., Farina, D., 2020. Tutorial: Analysis of motor unit discharge characteristics from high-density surface EMG signals. *J. Electromyogr. Kinesiol.* 53, 102426. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2020.102426>
- Desmedt, J.E., Godaux, E., 1978. Mechanism of the vibration paradox: excitatory and inhibitory effects of tendon vibration on single soleus muscle motor units in man. *J. Physiol.* 285, 197–207. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1978.sp012567>
- Deyhle, M.R., Gier, A.M., Evans, K.C., Eggett, D.L., Nelson, W.B., Parcell, A.C., Hyldahl, R.D., 2015. Skeletal Muscle Inflammation Following Repeated Bouts of Lengthening Contractions in Humans. *Front. Physiol.* 6, 424. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00424>
- Devanne, H., Lavoie, B. A., & Capaday, C., 1997. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Experimental brain research*, 114(2), 329-338.
- Dewolf, A. H., Peñailillo, L. E., & Willems, P. A. (2016). The rebound of the body during uphill and downhill running at different speeds. *Journal of Experimental Biology*, 219(15), 2276-2288.
- Dick, R.W., Cavanagh, P.R., 1987. An explanation of the upward drift in oxygen uptake during prolonged sub-maximal downhill running. *Med. Sci. Sports Exerc.* 19, 310–317.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Saturno, E., Pilato, F., Insola, A., Mazzone, P., ... & Rothwell, J. 2001. The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Experimental brain research*, 138(2), 268-273.
- Doguet, V., Nosaka, K., Guével, A., Thickbroom, G., Ishimura, K., Jubeau, M., 2017. Muscle length effect on corticospinal excitability during maximal concentric, isometric and eccentric contractions of the knee extensors. *Exp. Physiol.* 102, 1513–1523. <https://doi.org/10.1113/EP086480>
- Douglas, J., Pearson, S., Ross, A., McGuigan, M., 2017a. Chronic Adaptations to Eccentric Training: A Systematic Review. *Sports Med.* 47, 917–941. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0628-4>
- Douglas, J., Pearson, S., Ross, A., McGuigan, M., 2017b. Eccentric Exercise: Physiological Characteristics and Acute Responses. *Sports Med.* 47, 663–675. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0624-8>

- Duchateau, J., Baudry, S., 2014. Maximal discharge rate of motor units determines the maximal rate of force development during ballistic contractions in human. *Front. Hum. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00234>
- Duchateau, J., Baudry, S., 2013. Insights into the neural control of eccentric contractions. *J. Appl. Physiol.* 116, 1418–1425. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00002.2013>
- Duchateau, J., Enoka, R.M., 2016. Neural control of lengthening contractions. *J. Exp. Biol.* 219, 197–204. <https://doi.org/10.1242/jeb.123158>
- Duchateau, J., Enoka, R.M., 2011. Human motor unit recordings: origins and insight into the integrated motor system. *Brain Res.* 1409, 42–61. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.06.011>
- Duchateau, J., Enoka, R.M., 2008. Neural control of shortening and lengthening contractions: influence of task constraints. *J. Physiol.* 586, 5853–5864. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.160747>
- Duchateau, J., Hainaut, K., 1993. Behaviour of short and long latency reflexes in fatigued human muscles. *J. Physiol.* 471, 787–799. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1993.sp019928>
- Duclay, J., Martin, A., 2005. Evoked H-reflex and V-wave responses during maximal isometric, concentric, and eccentric muscle contraction. *J. Neurophysiol.* 94, 3555–3562. <https://doi.org/10.1152/jn.00348.2005>
- Duclay, J., Martin, A., Robbe, A., Pousson, M., 2008. Spinal reflex plasticity during maximal dynamic contractions after eccentric training. *Med. Sci. Sports Exerc.* 40, 722–734. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31816184dc>
- Duclay, J., Pasquet, B., Martin, A., Duchateau, J., 2014. Specific modulation of spinal and cortical excitabilities during lengthening and shortening submaximal and maximal contractions in plantar flexor muscles. *J. Appl. Physiol.* 117, 1440–1450. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00489.2014>
- Duclay, J., Pasquet, B., Martin, A., Duchateau, J., 2011. Specific modulation of corticospinal and spinal excitabilities during maximal voluntary isometric, shortening and lengthening contractions in synergist muscles. *J. Physiol.* 589, 2901–2916. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.207472>
- Ekkekakis, P., Parfitt, G., Petruzzello, S.J., 2011. The pleasure and displeasure people feel when they exercise at different intensities: decennial update and progress towards a tripartite rationale for exercise intensity prescription. *Sports Med. Auckl. NZ* 41, 641–671. <https://doi.org/10.2165/11590680-000000000-00000>
- Elmer, S. J., & Martin, J. C., 2013. Construction of an isokinetic eccentric cycle ergometer for research and training. *Journal of applied biomechanics*, 29(4), 490-495.
- Elmer, S., Hahn, S., McAllister, P., Leong, C., & Martin, J. 2012. Improvements in multi-joint leg function following chronic eccentric exercise. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 22(5), 653-661.
- Elmer, S.J., McDaniel, J., Martin, J.C., 2010. Alterations in neuromuscular function and perceptual responses following acute eccentric cycling exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 110, 1225–1233. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1619-z>

- English, K.L., Loehr, J.A., Lee, S.M.C., Smith, S.M., 2014. Early-phase musculoskeletal adaptations to different levels of eccentric resistance after 8 weeks of lower body training. *Eur. J. Appl. Physiol.* 114, 2263–2280. <https://doi.org/10.1007/s00421-014-2951-5>
- Enoka, R.M., 1996. Eccentric contractions require unique activation strategies by the nervous system. *J. Appl. Physiol.* 81, 2339–2346. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.6.2339>
- Enoka, R.M., Duchateau, J., 2016. Translating Fatigue to Human Performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 48, 2228–2238. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000929>
- Enoka, R.M., Stuart, D.G., 1992. Neurobiology of muscle fatigue. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 72, 1631–1648. <https://doi.org/10.1152/jappl.1992.72.5.1631>
- Ericson, M. (1986). On the biomechanics of cycling. A study of joint and muscle load during exercise on the bicycle ergometer. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine. Supplement*, 16, 1-43.
- Fang, Y., Siemionow, V., Sahgal, V., Xiong, F., Yue, G.H., 2004. Distinct brain activation patterns for human maximal voluntary eccentric and concentric muscle actions. *Brain Res.* 1023, 200–212. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.07.035>
- Fang, Y., Siemionow, V., Sahgal, V., Xiong, F., Yue, G.H., 2001. Greater movement-related cortical potential during human eccentric versus concentric muscle contractions. *J. Neurophysiol.* 86, 1764–1772. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.4.1764>
- Farina, D., Holobar, A., Merletti, R., Enoka, R.M., 2010. Decoding the neural drive to muscles from the surface electromyogram. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 121, 1616–1623. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.10.040>
- Farina, D., Merletti, R., & Enoka, R. M., 2004. The extraction of neural strategies from the surface EMG. *Journal of applied physiology*, 96(4), 1486-1495.
- Farzan F, Barr MS, Hoppenbrouwers SS, Fitzgerald PB, Chen R, Pascual-Leone A, Daskalakis ZJ (2013) The EEG correlates of the TMS-induced EMG silent period in humans. *NeuroImage* 83:120–134. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.059>
- Floyer-Lea, A., Wylezinska, M., Kincses, T., & Matthews, P. M., 2006. Rapid modulation of GABA concentration in human sensorimotor cortex during motor learning. *Journal of neurophysiology*, 95(3), 1639-1644.
- Finn, H.T., Rouffet, D.M., Kennedy, D.S., Green, S., Taylor, J.L., 2018. Motoneuron excitability of the quadriceps decreases during a fatiguing submaximal isometric contraction. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 124, 970–979. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00739.2017>
- Fitts, R.H., 1994. Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiol. Rev.* 74, 49–94. <https://doi.org/10.1152/physrev.1994.74.1.49>
- Forsberg, H., Grillner, S., Rossignol, S., 1977. Phasic gain control of reflexes from the dorsum of the paw during spinal locomotion. *Brain Res.* 132, 121–139. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(77\)90710-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(77)90710-7)
- Franchi, M. V., & Maffiuletti, N. A. 2019. Distinct modalities of eccentric exercise: different recipes, not the same dish. *Journal of Applied Physiology*, 127(3), 881-883.

- Fridén, J., Sjöström, M., Ekblom, B., 1983. Myofibrillar damage following intense eccentric exercise in man. *Int. J. Sports Med.* 4, 170–176.
- Fridén, J., Sjöström, M., Ekblom, B., 1981. A morphological study of delayed muscle soreness. *Experientia* 37, 506–507. <https://doi.org/10.1007/BF01986165>
- Gandevia, S.C., 2001. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol. Rev.* 81, 1725–1789. <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. *J. Physiol.* 490 (Pt 2), 529–536. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021164>
- Garber, C.E., Blissmer, B., Deschenes, M.R., Franklin, B.A., Lamonte, M.J., Lee, I.-M., Nieman, D.C., Swain, D.P., American College of Sports Medicine, 2011. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 43, 1334–1359. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213fefb>
- Garnier, Y.M., Lepers, R., Dubau, Q., Pageaux, B., Paizis, C., 2018a. Neuromuscular and perceptual responses to moderate-intensity incline, level and decline treadmill exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 118, 2039–2053. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3934-8>
- Garnier, Y.M., Lepers, R., Stapley, P.J., Papaxanthis, C., Paizis, C., 2017. Changes in cortico-spinal excitability following uphill versus downhill treadmill exercise. *Behav. Brain Res.* 317, 242–250. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.051>
- Garnier, Y.M., Paizis, C., Lepers, R., 2018b. Corticospinal changes induced by fatiguing eccentric versus concentric exercise. *Eur. J. Sport Sci.* 0, 1–11. <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1497090>
- Garnier, Y.M., Paizis, C., Martin, A., Lepers, R., 2019. Corticospinal excitability changes following downhill and uphill walking. *Exp. Brain Res.* 237, 2023–2033. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05576-1>
- Gejl, K.D., Andersson, E.P., Nielsen, J., Holmberg, H.-C., Ørtenblad, N., 2020. Effects of Acute Exercise and Training on the Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ Release and Uptake Rates in Highly Trained Endurance Athletes. *Front. Physiol.* 11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00810>
- Germer, C. M., Farina, D., Elias, L. A., Nuccio, S., Hug, F., & Del Vecchio, A., 2021. Surface EMG crosstalk quantified at the motor unit population level for muscles of the hand, thigh, and calf. *Journal of Applied Physiology*.
- Gordon, A.M., Huxley, A.F., Julian, F.J., 1966. The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J. Physiol.* 184, 170–192. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1966.sp007909>
- Green, D.J., Thomas, K., Howatson, G., 2020. Greater decrements in neuromuscular function following interval compared to continuous eccentric cycling. *Eur. J. Sport Sci.* 0, 1–22. <https://doi.org/10.1080/17461391.2020.1858174>

- Green, D. J., Thomas, K., Ross, E. Z., Green, S. C., Pringle, J. S., & Howatson, G., 2018. Torque, power and muscle activation of eccentric and concentric isokinetic cycling. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 40, 56-63.
- Green, D. J., Thomas, K., Ross, E., Pringle, J., & Howatson, G., 2017. Familiarisation to maximal recumbent eccentric cycling. *Isokinetics and Exercise Science*, 25(1), 17-24.
- Greenhouse, I., King, M., Noah, S., Maddock, R. J., & Ivry, R. B., 2017. Individual differences in resting corticospinal excitability are correlated with reaction time and GABA content in motor cortex. *Journal of Neuroscience*, 37(10), 2686-2696.
- Groppa, S., Oliviero, A., Eisen, A., Quartarone, A., Cohen, L.G., Mall, V., Kaelin-Lang, A., Mima, T., Rossi, S., Thickbroom, G.W., Rossini, P.M., Ziemann, U., Valls-Solé, J., Siebner, H.R., 2012. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 123, 858–882. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>
- Grosprêtre, S., Papaxanthis, C., & Martin, A., 2020. Corticospinal modulations during motor imagery of concentric, eccentric, and isometric actions. *Medicine and science in sports and exercise*, 52(5), 1031-1040.
- Grosprêtre, S., 2019. On the loop again: understanding human spinal circuitry through the study of its reflex pathway. *J. Physiol.* JP278837. <https://doi.org/10.1113/JP278837>
- Grosprêtre, S., Papaxanthis, C., Martin, A., 2014. Modulation of spinal excitability by a sub-threshold stimulation of M1 area during muscle lengthening. *Neuroscience* 263, 60–71. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.01.013>
- Gruber, M., Linnamo, V., Strojnik, V., Rantalainen, T., Avela, J., 2009. Excitability at the Motoneuron Pool and Motor Cortex Is Specifically Modulated in Lengthening Compared to Isometric Contractions. *J. Neurophysiol.* 101, 2030–2040. <https://doi.org/10.1152/jn.91104.2008>
- Guilhem, G., Cornu, C., Guével, A., 2010. Neuromuscular and muscle-tendon system adaptations to isotonic and isokinetic eccentric exercise. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 53, 319–341. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2010.04.003>
- Hahn, D., 2018. Stretching the limits of maximal voluntary eccentric force production in vivo. *J. Sport Health Sci.* 7, 275–281. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2018.05.003>
- Halperin, I., & Emanuel, A. 2020. Rating of perceived effort: methodological concerns and future directions. *Sports Medicine*, 50(4), 679-687.
- Harari, Y.N., 2015, *Sapiens, A brief history of humankind*, Harper, New York
- Haskell, W.L., Lee, I.-M., Pate, R.R., Powell, K.E., Blair, S.N., Franklin, B.A., Macera, C.A., Heath, G.W., Thompson, P.D., Bauman, A., 2007. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med. Sci. Sports Exerc.* 39, 1423–1434. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3180616b27>
- Heckman, C.J., Enoka, R.M., 2012. Motor unit. *Compr. Physiol.* 2, 2629–2682. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100087>

- Henneman, E., Somjen, G., Carpenter, D.O., 1965. Excitability and inhibitability of motoneurons of different sizes. *J. Neurophysiol.* 28, 599–620. <https://doi.org/10.1152/jn.1965.28.3.599>
- Herzog, W., 2018. Why are muscles strong, and why do they require little energy in eccentric action? *J. Sport Health Sci.* 7, 255–264. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2018.05.005>
- Herzog, W., 2014. Mechanisms of enhanced force production in lengthening (eccentric) muscle contractions. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 116, 1407–1417. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00069.2013>
- Hesser, C. M., Linnarsson, D., & Bjurstedt, H. (1977). Cardiorespiratory and metabolic responses to positive, negative and minimum-load dynamic leg exercise. *Respiration physiology*, 30(1-2), 51-67.
- Hill, A.V., 1953. The mechanics of active muscle. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 141, 104–117. <https://doi.org/10.1098/rspb.1953.0027>
- Hill, C.A., Thompson, M.W., Ruell, P.A., Thom, J.M., White, M.J., 2001. Sarcoplasmic reticulum function and muscle contractile character following fatiguing exercise in humans. *J. Physiol.* 531, 871–878. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0871h.x>
- Hody, S., Croisier, J.-L., Bury, T., Rogister, B., Leprince, P., 2019. Eccentric Muscle Contractions: Risks and Benefits. *Front. Physiol.* 10, 536. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00536>
- Höllge, J., Kunkel, M., Ziemann, U., Tergau, F., Geese, R., Reimers, C.D., 1997. Central fatigue in sports and daily exercises. A magnetic stimulation study. *Int. J. Sports Med.* 18, 614–617. <https://doi.org/10.1055/s-2007-972691>
- Hoppeler, H., 2016. Moderate Load Eccentric Exercise; A Distinct Novel Training Modality. *Front. Physiol.* 7. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00483>
- Hornby, T.G., McDonagh, J.C., Reinking, R.M., Stuart, D.G., 2002. Motoneurons: A preferred firing range across vertebrate species? *Muscle Nerve* 25, 632–648. <https://doi.org/10.1002/mus.10105>
- Hortobágyi, T., Hill, J.P., Houmard, J.A., Fraser, D.D., Lambert, N.J., Israel, R.G., 1996. Adaptive responses to muscle lengthening and shortening in humans. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 80, 765–772. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.80.3.765>
- Hortobágyi, T., Lambert, N.J., Hill, J.P., 1997. Greater cross education following training with muscle lengthening than shortening. *Med. Sci. Sports Exerc.* 29, 107–112. <https://doi.org/10.1097/00005768-199701000-00015>
- Howatson, G., Taylor, M.B., Rider, P., Motawar, B.R., McNally, M.P., Solnik, S., DeVita, P., Hortobágyi, T., 2011. Ipsilateral motor cortical responses to TMS during lengthening and shortening of the contralateral wrist flexors. *Eur. J. Neurosci.* 33, 978–990. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07567.x>
- Howell, J.N., Chleboun, G., Conatser, R., 1993. Muscle stiffness, strength loss, swelling and soreness following exercise-induced injury in humans. *J. Physiol.* 464, 183–196. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1993.sp019629>
- Hultborn, H., & Pierrot-Deseilligny, E., 1979. Changes in recurrent inhibition during voluntary soleus contractions in man studied by an H-reflex technique. *The Journal of physiology*, 297(1), 229-251.

- Hutton, R. S., & Nelson, D. L., 1986. Stretch sensitivity of Golgi tendon organs in fatigued gastrocnemius muscle. *Medicine and science in sports and exercise*, 18(1), 69-74.
- Huxley, A.F., 1998. Biological motors: energy storage in myosin molecules. *Curr. Biol.* CB 8, R485-488. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(98\)70313-6](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(98)70313-6)
- Huxley, H.E., 2000. Past, present and future experiments on muscle. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 355, 539–543. <https://doi.org/10.1098/rstb.2000.0595>
- Hyl Dahl, R.D., Chen, T.C., Nosaka, K., 2017. Mechanisms and Mediators of the Skeletal Muscle Repeated Bout Effect. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 45, 24–33. <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000095>
- Illich. I., 1973. *Tools for conviviality*, Marion Boyars Publishers, London
- Impellizzeri, F.M., Marcora, S.M., Coutts, A.J., 2019. Internal and External Training Load: 15 Years On. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 14, 270–273. <https://doi.org/10.1123/ijsp.2018-0935>
- Isner-Horobeti, M.-E., Dufour, S.P., Vautravers, P., Geny, B., Coudeyre, E., Richard, R., 2013. Eccentric exercise training: modalities, applications and perspectives. *Sports Med. Auckl. NZ* 43, 483–512. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0052-y>
- Jacquet, T., Lepers, R., Poulin-Charronnat, B., Bard, P., Pfister, P., & Pageaux, B., 2021. Mental fatigue induced by prolonged motor imagery increases perception of effort and the activity of motor areas. *Neuropsychologia*, 150, 107701.
- Johnson, M.A., Polgar, J., Weightman, D., Appleton, D., 1973. Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J. Neurol. Sci.* 18, 111–129. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(73\)90023-3](https://doi.org/10.1016/0022-510x(73)90023-3)
- Jones, A.M., Wilkerson, D.P., DiMenna, F., Fulford, J., Poole, D.C., 2008. Muscle metabolic responses to exercise above and below the “critical power” assessed using 31P-MRS. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 294, R585-593. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00731.2007>
- Jones, D.A., 1996. High- and low-frequency fatigue revisited. *Acta Physiol. Scand.* 156, 265–270. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.1996.192000.x>
- Julian, V., Thivel, D., Miguët, M., Pereira, B., Costes, F., Coudeyre, E., Duclos, M., Richard, R., 2018. Eccentric cycling is more efficient in reducing fat mass than concentric cycling in adolescents with obesity. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 0. <https://doi.org/10.1111/sms.13301>
- Kaufman, K. R., An, K. N., & Chao, E. Y. 1989. Incorporation of muscle architecture into the muscle length-tension relationship. *Journal of biomechanics*, 22(8-9), 943-948.
- Kennedy, D.S., McNeil, C.J., Gandevia, S.C., Taylor, J.L., 2016. Effects of fatigue on corticospinal excitability of the human knee extensors. *Exp. Physiol.* 101, 1552–1564. <https://doi.org/10.1113/EP085753>
- Kluger, B.M., Krupp, L.B., Enoka, R.M., 2013. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 80, 409–416. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f07be>

- Knaepen, K., Goekint, M., Heyman, E. M., & Meeusen, R., 2010. Neuroplasticity—exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor. *Sports medicine*, 40(9), 765-801.
- Koral, J., Fanget, M., Imbert, L., Besson, T., Kennouche, D., Parent, A., Foschia, C., Rossi, J., Millet, G. Y., 2021. Fatigue Measured in Dynamic Versus Isometric Modes After Trail Running Races of Various Distances. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 1(aop), 1-11.
- Kraemer, W.J., Fleck, S.J., Deschenes, M.R., 2011. *Exercise Physiology: Integrating Theory and Application*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Kuypers, H.G., 1964. THE DESCENDING PATHWAYS TO THE SPINAL CORD, THEIR ANATOMY AND FUNCTION. *Prog. Brain Res.* 11, 178–202. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)64048-0](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)64048-0)
- Lakens, D., Scheel, A. M., & Isager, P. M., 2018. Equivalence testing for psychological research: A tutorial. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*, 1(2), 259-269.
- Laroche, D., Jousain, C., Espagnac, C., Morisset, C., Tordi, N., Gremeaux, V., Casillas, J.-M., 2013. Is It Possible to Individualize Intensity of Eccentric Cycling Exercise From Perceived Exertion on Concentric Test? *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 94, 1621-1627.e1. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.12.012>
- LaStayo, P., Marcus, R., Dibble, L., Frajacom, F., Lindstedt, S., 2013. Eccentric exercise in rehabilitation: safety, feasibility, and application. *J. Appl. Physiol.* 116, 1426–1434. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00008.2013>
- LaStayo, P., Pifer, J., Pierotti, D., Lindstedt, S., 2008. Electromyographic Adaptations Elicited by Submaximal Exercise in Those Naive to and in Those Adapted to Eccentric Exercise: A descriptive Report. *J. Strength Cond. Res.* 22, 833. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31816a5825>
- LaStayo, P.C., Pierotti, D.J., Pifer, J., Hoppeler, H., Lindstedt, S.L., 2000. Eccentric ergometry: increases in locomotor muscle size and strength at low training intensities. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* 278, R1282–R1288. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.5.R1282>
- Latella, C., Goodwill, A.M., Muthalib, M., Hendy, A.M., Major, B., Nosaka, K., Teo, W.P., 2018. Effects of eccentric versus concentric contractions of the biceps brachii on intracortical inhibition and facilitation. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* <https://doi.org/10.1111/sms.13334>
- Lemon, R.N., 2008. Descending pathways in motor control. *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 195–218. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125547>
- Lechauve, J. B., Perrault, H., Aguilaniu, B., Isner-Horobeti, M. E., Martin, V., Coudeyre, E., & Richard, R. (2014). Breathing patterns during eccentric exercise. *Respiratory physiology & neurobiology*, 202, 53-58.
- Lee, R. H., & Heckman, C. J. 2001. Essential role of a fast persistent inward current in action potential initiation and control of rhythmic firing. *Journal of neurophysiology*, 85(1), 472-475.
- Lewis, M.C., Peoples, G.E., Groeller, H., Brown, M.A., 2018. Eccentric cycling emphasising a low cardiopulmonary demand increases leg strength equivalent to workload matched concentric cycling in middle age sedentary males. *J. Sci. Med. Sport* 21, 1238–1243. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2018.05.009>

- Lieber, R.L., Friden, J., 1993. Muscle damage is not a function of muscle force but active muscle strain. *J. Appl. Physiol.* 74, 520–526. <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.74.2.520>
- Linari, M., Lucii, L., Reconditi, M., Casoni, M.E., Amenitsch, H., Bernstorff, S., Piazzesi, G., Lombardi, V., 2000. A combined mechanical and X-ray diffraction study of stretch potentiation in single frog muscle fibres. *J. Physiol.* 526 Pt 3, 589–596. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00589.x>
- Linnamo, V., Moritani, T., Nicol, C., Komi, P.V., 2003. Motor unit activation patterns during isometric, concentric and eccentric actions at different force levels. *J. Electromyogr. Kinesiol.* 13, 93–101. [https://doi.org/10.1016/S1050-6411\(02\)00063-9](https://doi.org/10.1016/S1050-6411(02)00063-9)
- Lipski, M., Abbiss, C. R., & Nosaka, K., 2018. Cardio-pulmonary responses to incremental eccentric and concentric cycling tests to task failure. *European Journal of Applied Physiology*, 118(5), 947–957. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3826-y>
- Lixandrão, M.E., Ugrinowitsch, C., Berton, R., Vechin, F.C., Conceição, M.S., Damas, F., Libardi, C.A., Roschel, H., 2018. Magnitude of Muscle Strength and Mass Adaptations Between High-Load Resistance Training Versus Low-Load Resistance Training Associated with Blood-Flow Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med. Auckl. NZ* 48, 361–378. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0795-y>
- Lockyer, E. J., Compton, C. T., Forman, D. A., Pearcey, G. E., Button, D. C., & Power, K. E., 2021. Moving forward: methodological considerations for assessing corticospinal excitability during rhythmic motor output in humans. *Journal of Neurophysiology*, 126(1), 181-194.
- Löscher, W.N., Nordlund, M.M., 2002. Central fatigue and motor cortical excitability during repeated shortening and lengthening actions: Central Fatigue in Dynamic Actions. *Muscle Nerve* 25, 864–872. <https://doi.org/10.1002/mus.10124>
- Löscher, W. N., Cresswell, A. G., & Thorstensson, A., 1996. Recurrent inhibition of soleus α -motoneurons during a sustained submaximal plantar flexion. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, 101(4), 334-338.
- Lucas, K. 1909. The “all or none” contraction of the amphibian skeletal muscle fibre. *The Journal of physiology*, 38(2-3), 113.
- Mackey, A.L., Brandstetter, S., Schjerling, P., Bojsen-Moller, J., Qvortrup, K., Pedersen, M.M., Doessing, S., Kjaer, M., Magnusson, S.P., Langberg, H., 2011. Sequenced response of extracellular matrix deadhesion and fibrotic regulators after muscle damage is involved in protection against future injury in human skeletal muscle. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 25, 1943–1959. <https://doi.org/10.1096/fj.10-176487>
- MacMillan, N.J., Kapchinsky, S., Konokhova, Y., Gouspillou, G., de Sousa Sena, R., Jagoe, R.T., Baril, J., Carver, T.E., Andersen, R.E., Richard, R., Perrault, H., Bourbeau, J., Hepple, R.T., Taivassalo, T., 2017. Eccentric Ergometer Training Promotes Locomotor Muscle Strength but Not Mitochondrial Adaptation in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front. Physiol.* 8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00114>
- Maffiuletti, N.A., Aagaard, P., Blazevich, A.J., Folland, J., Tillin, N., Duchateau, J., 2016. Rate of force development: physiological and methodological considerations. *Eur. J. Appl. Physiol.* 116, 1091–1116. <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3346-6>

- Malliaras, P., Kamal, B., Nowell, A., Farley, T., Dhamu, H., Simpson, V., Morrissey, D., Langberg, H., Maffulli, N., Reeves, N.D., 2013. Patellar tendon adaptation in relation to load-intensity and contraction type. *J. Biomech.* 46, 1893–1899. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.04.022>
- Mang, C.S., Snow, N.J., Campbell, K.L., Ross, C.J.D., Boyd, L.A., 2014. A single bout of high-intensity aerobic exercise facilitates response to paired associative stimulation and promotes sequence-specific implicit motor learning. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 117, 1325–1336. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00498.2014>
- Marcora, S. M. 2010. Effort: perception of.
- Marcora, S., 2016. Can Doping be a Good Thing? Using Psychoactive Drugs to Facilitate Physical Activity Behaviour. *Sports Med.* 46, 1–5. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0412-x>
- Margaritelis, N. V., Theodorou, A. A., Chatzinikolaou, P. N., Kyparos, A., Nikolaidis, M. G., & Paschalis, V. 2021. Eccentric exercise per se does not affect muscle damage biomarkers: Early and late phase adaptations. *European Journal of Applied Physiology*, 121(2), 549-559.
- Martin, P.G., Smith, J.L., Butler, J.E., Gandevia, S.C., Taylor, J.L., 2006. Fatigue-Sensitive Afferents Inhibit Extensor but Not Flexor Motoneurons in Humans. *J. Neurosci.* 26, 4796–4802. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5487-05.2006>
- Marshall, P. W., Finn, H. T., & Enoka, R. M., 2021. Declines in muscle contractility and activation during isometric contractions of the knee extensors vary with contraction intensity and exercise volume. *Experimental Physiology*.
- Mater, A., Clos, P., & Lepers, R., 2021. Effect of Cycling Cadence on Neuromuscular Function: A Systematic Review of Acute and Chronic Alterations. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(15), 7912.
- Mathis, J., De Quervain, D., & Hess, C. W. 1998. Dependence of the transcranially induced silent period on the instruction set and the individual reaction time. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, 109(5), 426-435.
- Matkowski, B., Place, N., Martin, A., Lepers, R., 2011. Neuromuscular fatigue differs following unilateral vs bilateral sustained submaximal contractions. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 21, 268–276. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.01040.x>
- Mavropalias, G., Koeda, T., Barley, O.R., Poon, W.C.K., Fisher, A.J., Blazeovich, A.J., Nosaka, K., 2020. Comparison between high- and low-intensity eccentric cycling of equal mechanical work for muscle damage and the repeated bout effect. *Eur. J. Appl. Physiol.* 120, 1015–1025. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04341-5>
- McDonnell, M.N., Orekhov, Y., Ziemann, U., 2006. The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp. Brain Res.* 173, 86–93. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0365-2>
- McHugh, M.P., 2003. Recent advances in the understanding of the repeated bout effect: the protective effect against muscle damage from a single bout of eccentric exercise. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 13, 88–97.
- McNeil, C.J., Butler, J.E., Taylor, J.L., Gandevia, S.C., 2013. Testing the excitability of human motoneurons. *Front. Hum. Neurosci.* 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00152>

- McNeil, C.J., Giesebrecht, S., Gandevia, S.C., Taylor, J.L., 2011. Behaviour of the motoneurone pool in a fatiguing submaximal contraction. *J. Physiol.* 589, 3533–3544. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.207191>
- McNeil, C.J., Martin, P.G., Gandevia, S.C., Taylor, J.L., 2009. The response to paired motor cortical stimuli is abolished at a spinal level during human muscle fatigue. *J. Physiol.* 587, 5601–5612. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.180968>
- Mellow, M.L., Goldsworthy, M.R., Coussens, S., Smith, A.E., 2020. Acute aerobic exercise and neuroplasticity of the motor cortex: A systematic review. *J. Sci. Med. Sport* 23, 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.10.015>
- Merton, P. A., & Morton, H. B. 1980. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285(5762), 227-227.
- Millet, G.Y., Bachasson, D., Temesi, J., Wuyam, B., Féasson, L., Vergès, S., Lévy, P., 2012. Potential interests and limits of magnetic and electrical stimulation techniques to assess neuromuscular fatigue. *Neuromuscul. Disord. NMD* 22 Suppl 3, S181-186. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2012.10.007>
- Millet, G.Y., Lepers, R., 2004. Alterations of neuromuscular function after prolonged running, cycling and skiing exercises. *Sports Med. Auckl. NZ* 34, 105–116. <https://doi.org/10.2165/00007256-200434020-00004>
- Milner-Brown, H.S., Stein, R.B., Yemm, R., 1973. Changes in firing rate of human motor units during linearly changing voluntary contractions. *J. Physiol.* 230, 371–390. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010193>
- Minassian, K., Hofstoetter, U. S., Dzeladini, F., Guertin, P. A., & Ijspeert, A., 2017. The human central pattern generator for locomotion: Does it exist and contribute to walking?. *The Neuroscientist*, 23(6), 649-663.
- Morgan, D.L., 1990. New insights into the behavior of muscle during active lengthening. *Biophys. J.* 57, 209–221. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(90\)82524-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(90)82524-8)
- Myers, J., Prakash, M., Froelicher, V., Do, D., Partington, S., Atwood, J.E., 2002. Exercise Capacity and Mortality among Men Referred for Exercise Testing. *N. Engl. J. Med.* 346, 793–801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011858>
- Nardone, A., Romanò, C., Schieppati, M., 1989. Selective recruitment of high-threshold human motor units during voluntary isotonic lengthening of active muscles. *J. Physiol.* 409, 451–471.
- Netter, F.H., 2014. *Atlas of Human Anatomy, Professional Edition E-Book: including NetterReference.com Access with Full Downloadable Image Bank.* Elsevier Health Sciences.
- Nitsche, M.A., Müller-Dahlhaus, F., Paulus, W., Ziemann, U., 2012. The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs. *J. Physiol.* 590, 4641–4662. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.232975>
- Nosaka, K., Clarkson, P.M., 1995. Muscle damage following repeated bouts of high force eccentric exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 27, 1263–1269.

- Nosaka, K., Newton, M., Sacco, P., Chapman, D., Lavender, A., 2005. Partial protection against muscle damage by eccentric actions at short muscle lengths. *Med. Sci. Sports Exerc.* 37, 746–753. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000162691.66162.00>
- Nybo, L., Secher, N.H., 2004. Cerebral perturbations provoked by prolonged exercise. *Prog. Neurobiol.* 72, 223–261. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.03.005>
- O’connor, P.J., Cook, D.B., 1999. 5 Exercise and Pain: The Neurobiology, Measurement, and Laboratory Study of Pain in Relation to Exercise in Humans. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 27, 119–166.
- O’Leary, T.J., Morris, M.G., Collett, J., Howells, K., 2016. Central and peripheral fatigue following non-exhaustive and exhaustive exercise of disparate metabolic demands. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 26, 1287–1300. <https://doi.org/10.1111/sms.12582>
- Orth, M., Rothwell, J.C., 2004. The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 115, 1076–1082. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.025>
- Ortu, E., Deriu, F., Suppa, A., Tolu, E., Rothwell, J.C., 2008. Effects of volitional contraction on intracortical inhibition and facilitation in the human motor cortex. *J. Physiol.* 586, 5147–5159. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.158956>
- Pageaux, B., 2016. Perception of effort in Exercise Science: Definition, measurement and perspectives. *Eur. J. Sport Sci.* 16, 885–894. <https://doi.org/10.1080/17461391.2016.1188992>
- Pageaux, B., Besson, D., Casillas, J.-M., Lepers, R., Gremeaux, V., Ornetti, P., Gouteron, A., Laroche, D., 2019. Progressively increasing the intensity of eccentric cycling over four training sessions: A feasibility study in coronary heart disease patients. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 63, 241–244. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.09.007>
- Pageaux, B., Lepers, R., Casillas, J.-M., Laroche, D., 2017. It is time to investigate acute and chronic perceptual responses to eccentric cycling. *J. Appl. Physiol.* 123, 1416–1417. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00507.2017>
- Pageaux, B., Clos, P., Impellizzeri, F., Audiffren, M., Stapley, P., Grémeaux, V., ... & Laroche, D. 2020. Towards Standardized Instructions For Measuring Perception Of Effort And Muscle Pain During Physical Exercise: 1850 Board# 5 May 28 1: 30 PM-3: 30 PM. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 52(7S), 499.
- Pedersen, T. H., Nielsen, O. B., Lamb, G. D., & Stephenson, D. G. (2004). Intracellular acidosis enhances the excitability of working muscle. *Science*, 305(5687), 1144-1147.
- Peñailillo, L., Mackay, K., Abbiss, C.R., 2018. Rating of Perceived Exertion During Concentric and Eccentric Cycling: Are We Measuring Effort or Exertion? *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 13, 517–523. <https://doi.org/10.1123/ijsp.2017-0171>
- Peñailillo, L., Blazevich, A. J., & Nosaka, K. 2017. Factors contributing to lower metabolic demand of eccentric compared with concentric cycling. *Journal of Applied Physiology*, 123(4), 884-893.
- Peñailillo, L., Blazevich, A., Numazawa, H., Nosaka, K., 2015a. Rate of force development as a measure of muscle damage. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 25, 417–427. <https://doi.org/10.1111/sms.12241>

- Penailillo, L., Blazevich, A. J., & Nosaka, K. 2015b. Muscle fascicle behavior during eccentric cycling and its relation to muscle soreness. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 47(4), 708-717.
- Peñailillo, L., Blazevich, A., Numazawa, H., Nosaka, K., 2013. Metabolic and Muscle Damage Profiles of Concentric versus Repeated Eccentric Cycling: *Med. Sci. Sports Exerc.* 45, 1773–1781. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31828f8a73>
- Perrey, S., 2018. Brain activation associated with eccentric movement: A narrative review of the literature. *Eur. J. Sport Sci.* 18, 75–82. <https://doi.org/10.1080/17461391.2017.1391334>
- Perrey, S., Betik, A., Candau, R., Rouillon, J.D., Hughson, R.L., 2001. Comparison of oxygen uptake kinetics during concentric and eccentric cycle exercise. *J. Appl. Physiol.* 91, 2135–2142. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.5.2135>
- Pinniger, G.J., Steele, J.R., Thorstensson, A., Cresswell, A.G., 2000. Tension regulation during lengthening and shortening actions of the human soleus muscle. *Eur. J. Appl. Physiol.* 81, 375–383. <https://doi.org/10.1007/s004210050057>
- Piitulainen, H., Komi, P., Linnamo, V., & Avela, J. 2008. Sarcolemmal excitability as investigated with M-waves after eccentric exercise in humans. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 18(4), 672-681.
- Place, N., Millet, G.Y., 2019. Quantification of Neuromuscular Fatigue: What Do We Do Wrong and Why? *Sports Med.* <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01203-9>
- 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 & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 35(4), 486-495.
- Poole, D.C., Burnley, M., Vanhatalo, A., Rossiter, H.B., Jones, A.M., 2016. Critical Power: An Important Fatigue Threshold in Exercise Physiology. *Med. Sci. Sports Exerc.* 48, 2320–2334. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000939>
- Popper, K., 1934, *The logic of scientific discovery*, Routledge, London
- Preston, J., & Wegner, D. M., 2009. Elbow grease: When action feels like work. *Social cognition and social neuroscience*. Oxford handbook of human action, 569-586.
- Prieske, O., Behrens, M., Chaabene, H., Granacher, U., & Maffiuletti, N. A., 2020. Time to differentiate postactivation “potentiation” from “performance enhancement” in the strength and conditioning community. *Sports Medicine*, 50, 1559-1565.
- Proske, U., Morgan, D.L., 2001. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *J. Physiol.* 537, 333–345. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00333.x>
- Rakobowchuk, M., Isacco, L., Ritter, O., Represas, A.G., Bouhaddi, M., Degano, B., Tordi, N., Mourot, L., 2018. Muscle Oxygenation Responses to Low-intensity Steady Rate Concentric and Eccentric Cycling. *Int. J. Sports Med.* 39, 173–180. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121272>
- Renshaw, B., 1941. Influence of discharge of motoneurons upon excitation of neighboring motoneurons. *J. Neurophysiol.* 4, 167–183. <https://doi.org/10.1152/jn.1941.4.2.167>

- Rocha Vieira, D. S., Baril, J., Richard, R., Perrault, H., Bourbeau, J., & Taivassalo, T., 2011. Eccentric cycle exercise in severe COPD: feasibility of application. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 8(4), 270-274.
- 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. *Eur. J. Appl. Physiol.* 118, 501–521. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3788-5>
- Rodriguez-Falces, J., & Place, N. 2017. Muscle excitability during sustained maximal voluntary contractions by a separate analysis of the M-wave phases. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 27(12), 1761-1775.
- Romano, C., & Schieppati, M. 1987. Reflex excitability of human soleus motoneurons during voluntary shortening or lengthening contractions. *The Journal of physiology*, 390(1), 271-284.
- Rosenkranz K, Kacar A, Rothwell JC. 2007. Differential modulation of motor cortical plasticity and excitability in early and late phases of human motor learning. *J Neurosci* 27:12058–12066. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2663-07.2007>
- Rossman, M. J., Garten, R. S., Venturelli, M., Amann, M., & Richardson, R. S. 2014. The role of active muscle mass in determining the magnitude of peripheral fatigue during dynamic exercise. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 306(12), R934-R940.
- Sandow, A., 1952. Excitation-Contraction Coupling in Muscular Response. *Yale J. Biol. Med.* 25, 176–201.
- Sangari, S., Perez, M.A., 2020. Distinct Corticospinal and Reticulospinal Contributions to Voluntary Control of Elbow Flexor and Extensor Muscles in Humans with Tetraplegia. *J. Neurosci.* JN-RM-1107-20. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1107-20.2020>
- Sekiguchi, H., Kimura, T., Yamanaka, K., Nakazawa, K., 2001. Lower excitability of the corticospinal tract to transcranial magnetic stimulation during lengthening contractions in human elbow flexors. *Neurosci. Lett.* 312, 83–86.
- Sekiguchi, H., Nakazawa, K., Suzuki, S., 2003. Differences in recruitment properties of the corticospinal pathway between lengthening and shortening contractions in human soleus muscle. *Brain Res.* 977, 169–179.
- Selye, H., 1951. The general-adaptation-syndrome. *Annu. Rev. Med.* 2, 327–342. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.02.020151.001551>
- Sidhu, S.K., Cresswell, A.G., Carroll, T.J., 2013. Corticospinal responses to sustained locomotor exercises: moving beyond single-joint studies of central fatigue. *Sports Med. Auckl. NZ* 43, 437–449. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0020-6>
- Sidhu, S.K., Cresswell, A.G., Carroll, T.J., 2012a. Motor cortex excitability does not increase during sustained cycling exercise to volitional exhaustion. *J. Appl. Physiol.* 113, 401–409. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00486.2012>
- Sidhu, S.K., Hoffman, B.W., Cresswell, A.G., Carroll, T.J., 2012b. Corticospinal contributions to lower limb muscle activity during cycling in humans. *J. Neurophysiol.* 107, 306–314. <https://doi.org/10.1152/jn.00212.2011>

- Sidhu, S.K., Weavil, J.C., Mangum, T.S., Jessop, J.E., Richardson, R.S., Morgan, D.E., Amann, M., 2017. Group III/IV locomotor muscle afferents alter motor cortical and corticospinal excitability and promote central fatigue during cycling exercise. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 128, 44–55. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.008>
- Sidhu, S.K., Weavil, J.C., Thurston, T.S., Rosenberger, D., Jessop, J.E., Wang, E., Richardson, R.S., McNeil, C.J., Amann, M., 2018. Fatigue-related group III/IV muscle afferent feedback facilitates intracortical inhibition during locomotor exercise. *J. Physiol.* 596, 4789–4801. <https://doi.org/10.1113/JP276460>
- Škarabot, J., Brownstein, C.G., Casolo, A., Del Vecchio, A., Ansdell, P., 2020. The knowns and unknowns of neural adaptations to resistance training. *Eur. J. Appl. Physiol.* <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04567-3>
- Škarabot, J., Mesquita, R.N.O., Brownstein, C.G., Ansdell, P., 2019. Myths and Methodologies: How loud is the story told by the transcranial magnetic stimulation-evoked silent period? *Exp. Physiol.* 104, 635–642. <https://doi.org/10.1113/EP087557>
- Škarabot, J., Tallent, J., Goodall, S., Durbaba, R., & Howatson, G. 2018. Corticospinal excitability during shortening and lengthening actions with incremental torque output. *Experimental physiology*, 103(12), 1586-1592.
- Søgaard, K., Gandevia, S.C., Todd, G., Petersen, N.T., Taylor, J.L., 2006. The effect of sustained low-intensity contractions on supraspinal fatigue in human elbow flexor muscles. *J. Physiol.* 573, 511–523. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.103598>
- Souron, R., Baudry, S., Millet, G.Y., Lapole, T., 2019. Vibration-induced depression in spinal loop excitability revisited. *J. Physiol.* 597, 5179–5193. <https://doi.org/10.1113/JP278469>
- Souron, R., Nosaka, K., Jubeau, M., 2018. Changes in central and peripheral neuromuscular fatigue indices after concentric versus eccentric contractions of the knee extensors. *Eur. J. Appl. Physiol.* 118, 805–816. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3816-0>
- Strojnik, V., Komi, P.V., 1998. Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 84, 344–350. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.1.344>
- Stuckenschneider, T., Askew, C.D., Meneses, A.L., Baake, R., Weber, J., Schneider, S., 2019. The Effect of Different Exercise Modes on Domain-Specific Cognitive Function in Patients Suffering from Parkinson’s Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J. Park. Dis.* 9, 73–95. <https://doi.org/10.3233/JPD-181484>
- Taylor, J.L., Allen, G.M., Butler, J.E., Gandevia, S.C., 2000. Supraspinal fatigue during intermittent maximal voluntary contractions of the human elbow flexors. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 89, 305–313. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.305>
- 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. *Med. Sci. Sports Exerc.* 48, 2294–2306. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000923>
- Taylor, J.L., Butler, J.E., Allen, G.M., Gandevia, S.C., 1996. Changes in motor cortical excitability during human muscle fatigue. *J. Physiol.* 490, 519–528. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021163>

- Taylor, J.L., Gandevia, S.C., 2008. A comparison of central aspects of fatigue in submaximal and maximal voluntary contractions. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 104, 542–550. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01053.2007>
- Tazoe, T., Perez, M.A., 2017. Cortical and reticular contributions to human precision and power grip. *J. Physiol.* 595, 2715–2730. <https://doi.org/10.1113/JP273679>
- Temesi, J., Rupp, T., Martin, V., Arnal, P.J., Féasson, L., Verges, S., Millet, G.Y., 2014. Central fatigue assessed by transcranial magnetic stimulation in ultratrail running. *Med. Sci. Sports Exerc.* 46, 1166–1175. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000207>
- Temesi, J., Vernillo, G., Martin, M., Krüger, R.L., McNeil, C.J., Millet, G.Y., 2019. Sustained Maximal Voluntary Contractions Elicit Different Neurophysiological Responses in Upper- and Lower-Limb Muscles in Men. *Neuroscience* 422, 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.09.029>
- Tesch, P.A., Dudley, G.A., Duvoisin, M.R., Hather, B.M., Harris, R.T., 1990. Force and EMG signal patterns during repeated bouts of concentric or eccentric muscle actions. *Acta Physiol. Scand.* 138, 263–271. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1990.tb08846.x>
- Thomas, K., Elmeua, M., Howatson, G., Goodall, S., 2016. Intensity-dependent Contribution of Neuromuscular Fatigue after Constant-Load Cycling. *Med. Sci. Sports Exerc.* 48, 1751–1760.
- Tillin, N. A., & Bishop, D., 2009. Factors modulating post-activation potentiation and its effect on performance of subsequent explosive activities. *Sports medicine*, 39(2), 147-166.
- Bobbert, M. F., Gerritsen, K. G., Litjens, M. C., & Van Soest, A. J., 1996. Why is countermovement jump height greater than squat jump height?. *Medicine and science in sports and exercise*, 28, 1402-1412.
- Touron, J., Costes, F., Coudeyre, E., Perrault, H., & Richard, R., 2021. Aerobic metabolic adaptations in endurance eccentric exercise and training: from whole body to mitochondria. *Frontiers in Physiology*, 11, 1788.
- Tsai, C.-L., Pai, M.-C., Ukropec, J., Ukropcová, B., 2019. Distinctive Effects of Aerobic and Resistance Exercise Modes on Neurocognitive and Biochemical Changes in Individuals with Mild Cognitive Impairment. *Curr. Alzheimer Res.* 16, 316–332. <https://doi.org/10.2174/1567205016666190228125429>
- Ugawa, Y., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Marsden, C.D., 1991. Percutaneous electrical stimulation of corticospinal pathways at the level of the pyramidal decussation in humans. *Ann. Neurol.* 29, 418–427. <https://doi.org/10.1002/ana.410290413>
- Upton, A. R. M., McComas, A. J., & Sica, R. E. P., 1971. Potentiation of late responses evoked in muscles during effort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 34(6), 699-711.
- Vagg, R., Mogyoros, I., Kiernan, M.C., Burke, D., 1998. Activity-dependent hyperpolarization of human motor axons produced by natural activity. *J. Physiol.* 507 (Pt 3), 919–925. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.919bs.x>
- Valle, A.D., Thomas, C.K., 2005. Firing rates of motor units during strong dynamic contractions. *Muscle Nerve* 32, 316–325. <https://doi.org/10.1002/mus.20371>
- Valls-Solé, J., Pascual-Leone, A., Wassermann, E.M., Hallett, M., 1992. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 85, 355–364. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90048-g](https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90048-g)

- Vecchio, A.D., Negro, F., Holobar, A., Casolo, A., Folland, J.P., Felici, F., Farina, D., 2019. You are as fast as your motor neurons: speed of recruitment and maximal discharge of motor neurons determine the maximal rate of force development in humans. *J. Physiol.* 597, 2445–2456. <https://doi.org/10.1113/JP277396>
- Vernillo, G., Temesi, J., Martin, M., Krüger, R. L., & Millet, G. Y., 2020. Spinal contribution to neuromuscular recovery differs between elbow-flexor and knee-extensor muscles after a maximal sustained fatiguing task. *Journal of Neurophysiology*, 124(3), 763-773.
- Vernillo, G., Giandolini, M., Edwards, W.B., Morin, J.-B., Samozino, P., Horvais, N., Millet, G.Y., 2017. Biomechanics and Physiology of Uphill and Downhill Running. *Sports Med. Auckl. NZ* 47, 615–629. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0605-y>
- Vucic, S., & Kiernan, M. C., 2017. Transcranial magnetic stimulation for the assessment of neurodegenerative disease. *Neurotherapeutics*, 14(1), 91-106.
- Wang, D., De Vito, G., Ditroilo, M., & Delahunt, E., 2017. Different effect of local and general fatigue on knee joint stiffness. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 49(1), 173-182.
- Warburton, D.E.R., Nicol, C.W., Bredin, S.S.D., 2006. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 174, 801–809. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051351>
- Warren, G.L., Ingalls, C.P., Lowe, D.A., Armstrong, R.B., 2001. Excitation-Contraction Uncoupling: Major Role in Contraction-Induced Muscle Injury: *Exerc. Sport Sci. Rev.* 29, 82–87. <https://doi.org/10.1097/00003677-200104000-00008>
- Watanabe, K., Akima, H., 2011. Effect of knee joint angle on neuromuscular activation of the vastus intermedius muscle during isometric contraction. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 21, e412-420. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2011.01347.x>
- Weavil, J.C., Amann, M., 2018. Corticospinal excitability during fatiguing whole body exercise. *Prog. Brain Res.* 240, 219–246. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.07.011>
- Weavil, J.C., Sidhu, S.K., Mangum, T.S., Richardson, R.S., Amann, M., 2016. Fatigue diminishes motoneuronal excitability during cycling exercise. *J. Neurophysiol.* 116, 1743–1751. <https://doi.org/10.1152/jn.00300.2016>
- Weavil, J.C., Sidhu, S.K., Mangum, T.S., Richardson, R.S., Amann, M., 2015. Intensity-dependent alterations in the excitability of cortical and spinal projections to the knee extensors during isometric and locomotor exercise. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* 308, R998–R1007. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00021.2015>
- Weerakkody, N., Percival, P., Morgan, D.L., Gregory, J.E., Proske, U., 2003. Matching different levels of isometric torque in elbow flexor muscles after eccentric exercise. *Exp. Brain Res.* 149, 141–150. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1341-0>
- Westing, S.H., Cresswell, A.G., Thorstensson, A., 1991. Muscle activation during maximal voluntary eccentric and concentric knee extension. *Eur. J. Appl. Physiol.* 62, 104–108. <https://doi.org/10.1007/BF00626764>
- Whitehead, N.P., Allen, T.J., Morgan, D.L., Proske, U., 1998. Damage to human muscle from eccentric exercise after training with concentric exercise. *J. Physiol.* 512 (Pt 2), 615–620. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.615be.x>

Whitehead, N.P., Weerakkody, N.S., Gregory, J.E., Morgan, D.L., Proske, U., 2001. Changes in passive tension of muscle in humans and animals after eccentric exercise. *J. Physiol.* 533, 593–604. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0593a.x>

Yacyshyn, A.F., Woo, E.J., Price, M.C., McNeil, C.J., 2016. Motoneuron responsiveness to corticospinal tract stimulation during the silent period induced by transcranial magnetic stimulation. *Exp. Brain Res.* 234, 3457–3463. <https://doi.org/10.1007/s00221-016-4742-1>

Yamaguchi, T., Fujiwara, T., Liu, W., & Liu, M., 2012. Effects of pedaling exercise on the intracortical inhibition of cortical leg area. *Experimental brain research*, 218(3), 401-406.

Yamazaki, Y., Sato, D., Yamashiro, K., Nakano, S., Onishi, H., & Maruyama, A., 2019. Acute low-intensity aerobic exercise modulates intracortical inhibitory and excitatory circuits in an exercised and a non-exercised muscle in the primary motor cortex. *Frontiers in physiology*, 10, 1361.

Ziemann, U. 2020. I-waves in motor cortex revisited. *Experimental brain research*, 1-10

Annexes



Neuromuscular and Perceptual Responses to Sub-Maximal Eccentric Cycling

Pierre Clos^{1*}, Davy Laroche^{1,2}, Paul J. Stapley³ and Romuald Lepers¹

¹ CAPS UMR1093, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Université de Bourgogne-Franche Comté, Dijon, France, ² INSERM CIC 1432, Plateforme d'Investigation Technologique, University Hospital of Dijon, Dijon, France, ³ Neural Control of Movement Group, Faculty of Science, Medicine and Health, School of Medicine, Illawarra Health and Medical Research Institute, University of Wollongong, Wollongong, NSW, Australia

OPEN ACCESS

Edited by:

Davide Malatesta,
Université de Lausanne, Switzerland

Reviewed by:

Tom Ward,
Loughborough University,
United Kingdom
Luis E. Penailillo,
Universidad Finis Terrae, Chile

*Correspondence:

Pierre Clos
clos pierre@gmail.com
orcid.org/0000-0002-9435-9991

Specialty section:

This article was submitted to
Exercise Physiology,
a section of the journal
Frontiers in Physiology

Received: 11 December 2018

Accepted: 14 March 2019

Published: 28 March 2019

Citation:

Clos P, Laroche D, Stapley PJ and
Lepers R (2019) Neuromuscular
and Perceptual Responses
to Sub-Maximal Eccentric Cycling.
Front. Physiol. 10:354.
doi: 10.3389/fphys.2019.00354

Objective: Eccentric (ECC) cycle-ergometers have recently become commercially-available, offering a novel method for rehabilitation training. Many studies have reported that ECC cycling enables the development of higher levels of muscular force at lower cardiorespiratory and metabolic loads, leading to greater force enhancements after a training period. However, fewer studies have focused on the specific perceptual and neuromuscular changes. As the two latter aspects are of major interest in clinical settings, this review aimed to present an overview of the current literature centered on the neuromuscular and perceptual responses to submaximal ECC cycling in comparison to concentric (CON) cycling.

Design: Narrative review of the literature.

Results: At a given mechanical workload, muscle activation is lower in ECC than in CON while the characteristics of the musculo-articular system (i.e., muscle-tendon unit, fascicle, and tendinous tissue length) are quite similar. At a given heart rate or oxygen consumption, ECC cycling training results in greater muscular hypertrophy and strength gains than CON cycling. On the contrary, CON cycling training seems to enhance more markers of muscle aerobic metabolism than ECC cycling performed at the same heart rate intensity. Data concerning perceptual responses, and neuromuscular mechanisms leading to a lower muscle activation (i.e., neural commands from cortex to muscular system) at a given mechanical workload are scarce.

Conclusion: Even though ECC cycling appears to be a very useful tool for rehabilitation purposes the perceptual and neural commands from cortex to muscular system during exercise need to be further studied.

Keywords: negative work, pedaling, perception, corticospinal, rehabilitation

INTRODUCTION

Traditional rehabilitation programs have mainly comprised aerobic submaximal exercise (e.g., walking on a treadmill, concentric ergocycles, etc.). Stationary cycling is often used as it enables activities to be performed at very low intensities, isolating the mode of muscle contraction to a purely concentric (CON) one. CON muscle actions are characterized by the shortening of muscles

in order to generate a force, while eccentric (ECC) contractions are an active lengthening of the muscle (e.g., walking downhill). One limit of locomotor CON exercise in patients with cardio-respiratory diseases, for example chronic obstructive pulmonary disease (Vieira et al., 2011) or chronic heart failure (Ritter et al., 2016; Chasland et al., 2017), is that it causes dyspnea and excessive fatigue. Interestingly, ECC exercise allows the production of similar muscle force to CON at a lower oxygen consumption, metabolic load, or $\dot{V}O_2$ - (Abbott et al., 1952; Perrey et al., 2001) and perceived exertion (Besson et al., 2013). Moreover, it is now admitted that ECC training can be performed safely with limited muscle damage by increasing the exercise intensity very progressively and keeping it submaximal (LaStayo et al., 2013; Lovering and Brooks, 2013; Hoppeler, 2016). Consequently, the recent development of commercially available ECC cycle-ergometers has enabled new approaches to rehabilitation methods.

Published literature on ECC training has focused largely on cardiorespiratory, hemodynamic, and metabolic aspects. When exercising at a given mechanical workload, one bout of ECC cycling exercise induces lower increases in cardio-respiratory parameters (e.g., $\dot{V}O_2$, breathing frequency, heart rate) compared to CON cycling (Abbott et al., 1952; Bigland-Ritchie and Woods, 1976; Hesser et al., 1977; Plante and Houston, 1984; Chung et al., 1999; Dufour et al., 2004; Laroche et al., 2013; Peñailillo et al., 2013, 2017a, 2018c; Lechauve et al., 2014; Chasland et al., 2017), as well as lower energy expenditure and glucose utilization but with greater fat utilization (Peñailillo et al., 2014). Moreover, at a given $\dot{V}O_2$, an ECC bout cycling is known to elicit a higher heart rate (Hesser et al., 1977; Lipski et al., 2018). Regarding training effects, 8 weeks of ECC cycling did not improve $\dot{V}O_{2peak}$ while CON cycling at the same mechanical workload did (Besson et al., 2013; Lewis et al., 2018).

Recent studies have identified a lack of understanding of the neuromuscular (MacMillan et al., 2017) and perceptual (Pageaux et al., 2017) responses to ECC cycling. This is however, rarely the principal goal of applicable studies, but rather constitutes their secondary findings. Hence, the aim of this review was to gather and summarize the neuromuscular and perceptual responses to submaximal ECC in comparison to CON cycling.

METHODS

The search was carried-out in MEDLINE, Google Scholar, and Embase with filters set for articles written in English, using human studies and that were not reviews. The following search terms were used: “(eccentric OR lengthening contraction OR negative work) AND (pedaling OR pedalling OR cycling).” The search was restricted to papers from 1950 to October 1st 2018. Studies were included if they met the following criteria: (i) Reporting findings related to ECC cycling using the lower limbs, and (ii) Using protocols that consisted of submaximal exercise. Studies were excluded if they met the following exclusion criteria: (i) reporting only adaptations to exercises that were not neuromuscular or perceptual, and (ii) if the study did not compare results between ECC and CON cycling. The results

were further divided into two subsections: (1) subjects’ responses during the exercise and resulting from one to two bouts of ECC cycling- deemed acute, and (2) subjects’ adaptations to several weeks of ECC training- deemed chronic. To increase the likelihood that all relevant studies were identified, electronic database searching was supplemented by examining the reference lists of all relevant retrieved articles.

RESULTS

The literature search provided a total of 637 results including duplicates. **Figure 1** details the flow followed to sort the articles. Fifty-seven articles from 1952 to October 1st 2018 included ECC cycling, among which 20 remained based on the inclusion and exclusion criteria (including 1 for which only an abstract was accessible). Seventeen out of the 20 remaining studies used recumbent cycle-ergometers. Unless specifically mentioned, the populations of the studies were constituted of healthy subjects, and results are written as mean \pm SD unless stated.

Acute Responses to ECC Cycling

Table 1 summarizes the neuromuscular and perceptual responses during and after one or two bouts or ECC cycling in comparison to CON cycling.

Muscle Activation

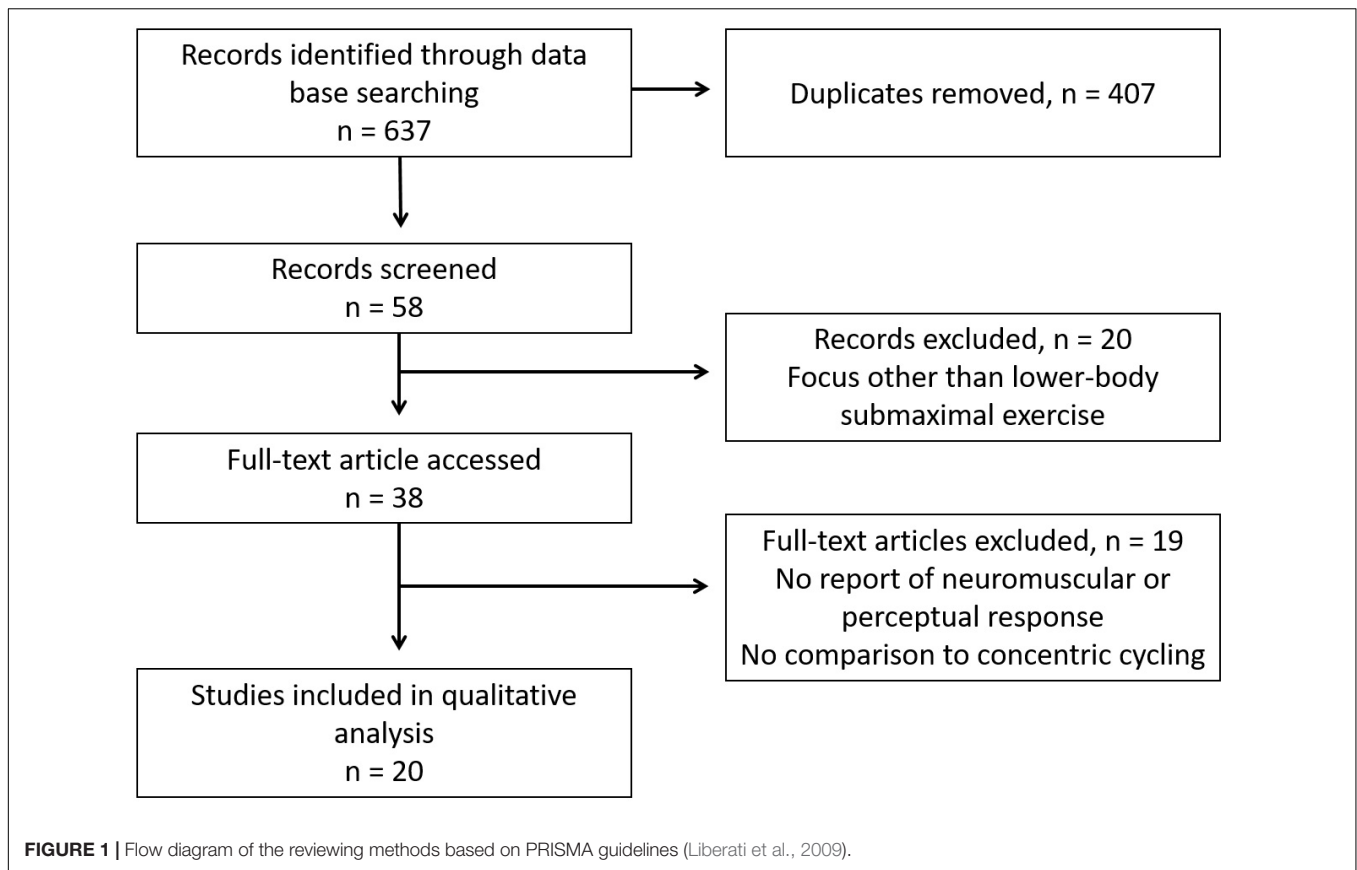
At a given mechanical workload, the activation of the main muscles involved in pedaling (such as the vastus lateralis) during ECC was approximately half that of CON cycling (Bigland-Ritchie and Woods, 1976; Perrey et al., 2001; Peñailillo et al., 2013, 2017a; Lechauve et al., 2014). In contrast, at a given metabolic load, Lechauve et al. (2014) found no difference between the two contraction regimes. This study also described the electromyographic activity (EMG) of upper body muscles during the two activities, and reported three-times more important integrated EMG from the biceps brachii muscle during ECC cycling compared to CON cycling at the same metabolic load, even though this muscle was not directly involved in the pedaling action.

Biomechanical Features

At a given mechanical workload, muscle-tendon unit, fascicle, and tendinous tissue length (Peñailillo et al., 2017a), did not differ between ECC and CON. A similar increase in internal work with cadence was found in the two contraction regimes (Wells et al., 1986). Negative and positive peak crank torques within pedaling cycles were greater in ECC compared to CON cycling (32 and 48%, respectively) at the same average torque (Peñailillo et al., 2015a).

Muscle Metabolism

At a given mechanical workload, blood lactate was reported to be around 50% lower in ECC than in CON cycling (Plante and Houston, 1984; Dufour et al., 2004; Ward et al., 2018), and similar in the two contraction modes when pedaling at the same heart rate (Rakobowchuk et al., 2018). At a given mechanical workload,



near-infrared spectroscopy measures showed a similar decrease of total myoglobin in ECC and CON while tissue oxygenation index was 16% greater in ECC cycling (Peñailillo et al., 2017a).

Neuromuscular Performance

At the same mechanical workload, post-exercise force, measured by maximal voluntary isometric contraction (MVIC), showed a twofold decrease in ECC compared to CON cycling, and remained lower for 2 days. Similarly, the rate of force development was altered to a greater extent after ECC than CON cycling (Peñailillo et al., 2015b). Indeed, Peñailillo et al. (2013) found a larger diminution of force during an MVIC, and of squat jump and counter movement jump height, after a bout of ECC than CON cycling performed at the same mechanical power.

Perceptual Responses

At a given mechanical workload, muscle soreness was reported to be above baseline during and immediately after CON as opposed to ECC cycling, while it was higher 24 h after the end of the exercise (4.5 on a visual analog scale from 0 to 10) and 48 h (4.7) in healthy subjects (Elmer et al., 2010; Besson et al., 2013; Ward et al., 2018), and in patients with chronic heart failure (3 and 2.1 after 24 and 48 h, respectively) (Chasland et al., 2017).

At a given mechanical workload, ECC cycling resulted in a 37% lower rate of perceived exertion (Perrey et al., 2001; Elmer et al., 2010; Besson et al., 2013; Laroche et al., 2013; Lewis et al., 2018; Peñailillo et al., 2018b), and almost

two times lower at a given heart rate in COPD patients (MacMillan et al., 2017). In the study of Elmer et al. (2010), participants pedaled in CON with one leg and in ECC at the same mechanical power with the contralateral leg before completing 90 s of submaximal CON cycling, at the end of which perceived exertion was reported. Muscle soreness was measured during a bilateral squat. Ratings in the two perceptual variables were similar immediately after CON and ECC cycling, while they were rated higher 24 and 48 h after the ECC bout.

At a given metabolic load, the rate of perceived exertion was found to be similar (Julian et al., 2018) or higher (Perrey et al., 2001) in ECC compared to CON cycling in obese adolescents (Julian et al., 2018).

Adaptations to Training in ECC Cycling

Table 2 summarizes the neuromuscular and perceptual adaptations to a training period (i.e., several bouts during several weeks) in ECC in comparison to CON cycling.

Muscle Activation

LaStayo et al. (2008) tested vastus lateralis muscle activation in subjects who had participated in an 8 weeks either ECC or CON cycling training program at a fixed mechanical workload. Vastus lateralis EMG burst duration per pedaling cycle was lower in eccentrically adapted than in eccentrically naïve subjects when pedaling in ECC but similar when

TABLE 1 | Summary of the acute neuromuscular and perceptual responses during and after one or two bouts ECC cycling in comparison to CON cycling.

References	Sample	Methods	Main findings (in ECC compared to CON)
Bigland-Ritchie and Woods, 1976	2 trained subjects	50 rpm; 50–150 W Standard cycle-ergometer	- Lower VL integrated EMG
Chasland et al., 2017	11 chronic heart failure patients	40 rpm; 70% CON peak power Recumbent cycle-ergometer	- Similar muscle soreness, higher 24 and 48 h post
Dufour et al., 2004	8 healthy males	80 rpm; Incremental test (50 W +50 W/3 min) Recumbent cycle-ergometer	At a given workload: - Lower blood lactate
Elmer et al., 2010	18 recreational male cyclists	40 rpm; 5 min of one-leg ECC cycling at 40% of maximal CON power; Idem in CON with the contralateral leg; RPE measured during submaximal CON cycling, muscle pain during a squat Recumbent cycle-ergometer	- Similar perceived effort and muscle soreness, both higher 24 and 48 h post
Lechauve et al., 2014	8 healthy males	60 rpm; Incremental test (40 W + 40 W/2 min) Recumbent cycle-ergometer	At a given workload: - Lower VL integrated EMG - Similar BB integrated EMG At a given $\dot{V}O_2$: - Similar VL EMG - Higher BB integrated EMG
Peñailillo et al., 2013	10 healthy men	1 bout of CON, 2 bouts of ECC (ECC1 and ECC2) 60 rpm, 30 min 60% CON peak power Recumbent cycle-ergometer	- Lower blood lactate, EMG, and perceived effort in ECC 1, but higher muscle pain - Larger decrease in MVC, SJ, and CMJ post-ECC 1 - No difference in increase in CK - Blood lactate was lower in ECC2 than ECC1 - No decrease in MVC, SJ, and CMJ post-ECC2 - No difference in perceived effort between ECC1 and ECC2
Peñailillo et al., 2015b	10 healthy males	1 bout of CON, 2 bouts of ECC (ECC1 and ECC2) 60 rpm, 30 min; 60% peak CON power Recumbent cycle-ergometer	- Larger $\dot{V}O_2$ in MVIC post-ECC but same RFD, and peak RFD post-exercise - RFD at 100–200 ms interval $\dot{V}O_2$ after ECC1 and immediately after ECC2, but did not change after CON
Peñailillo et al., 2017a	11 healthy males	60 rpm 65% peak CON power Recumbent cycle-ergometer	- VL, VM, RF, and BF integrated EMG were smaller
Peñailillo et al., 2018b	10 healthy males	60 rpm, 5 min of CON or ECC at 30, 60, 80, and 100% maximal CON power Recumbent cycle-ergometer	- Perceived effort and exertions showed distinct kinetics - Lower perception of effort and exertion in ECC at a given mechanical work rate
Perrey et al., 2001	6 healthy males	60 rpm 6 min bouts, 3 CON workloads (steady $\dot{V}O_2$, 90% of VT, VT + 0.7 ($\dot{V}O_{2peak} + VT$)), 1 ECC workload at the power of the highest CON load Standard cycle-ergometer	- Lower perceived exertion - Lower rectus femoris and vastus lateralis EMG At a given $\dot{V}O_2$: - Higher perceived exertion
Rakobowchuk et al., 2018	12 healthy males	30 rpm, 45 min 54% peak heart rate at 5 min of exercise Recumbent cycle-ergometer	At a similar $\dot{V}O_2$ - No difference in blood lactate
Ward et al., 2018	11 healthy males	60 rpm, 4 min per load 3 submaximal workloads Upright cycle-ergometer	- Lower blood lactate - Lower muscle soreness immediately post-ECC, but larger 24 and 48 h after
Wells et al., 1986	3 healthy male students	Estimation of the internal mechanical work rate via cinematography at 30, 60, 90 rpm and 4 resistances Standard cycle-ergometer	- Similar increase in internal work with cadence

ECC, eccentric; CON, concentric; KE, knee extensors; MVC, maximal voluntary isometric contraction; MVIC, maximal voluntary isometric contraction; VL, vastus lateralis; VM, vastus medialis, RF, rectus femoris; BF, biceps femoris; EMG, electromyography; RM, maximal repetition; RFD, rate of force development; rpm, revolution per minute; W, watts.

pedaling in CON conditions. Both groups decreased their integrated EMG per burst by similar proportions when ECC or CON cycling. Finally, eccentrically adapted subjects displayed lower integrated EMG levels per pedal cycle than their eccentrically naïve peers, both when performing ECC and CON cycling.

TABLE 2 | Comparison of adaptation to training in ECC and CON cycling.

References	Sample	Methods	Main findings (in ECC compared to CON)
Besson et al., 2013	30 CHF patients	Three 30-min sessions/week for 7 weeks at a moderate perceived effort 15 rpm in ECC vs. 60 in CON Semi-recumbent vs. standard bike	- Perceived effort and muscle pain did not differ between the two groups
Elmer et al., 2012	12 healthy individuals	60 rpm, ECC 3 times a week for 7 weeks HR from 54 to 66% of max; from 10 to 30 min Or CON cycling at the maximal intensity until the work of CON group was matched Semi-recumbent bike	- Mechanical power output was doubled at a given HR post ECC, while it remained steady during maximal CON cycling - RPE was greater and exercise duration doubled in CON - Leg stiffness and jumping power increased post ECC only
Julian et al., 2018	24 obese adolescents including 12 males and 12 females (12 CON and 12 ECC)	60–70 rpm 3 sessions of 30/week for 12 weeks 2 weeks habituation, 5 at 50% $\dot{V}O_{2peak}$, 5 at 70% $\dot{V}O_{2peak}$ Recumbent cycle-ergometer	- \searrow in leg fat mass and greater in leg \nearrow lean mass - KE MVIC and 3-rep isokinetic ECC MVC \nearrow more 3-rep isokinetic CON MVC \nearrow post ECC only - Similar RPE
LaStayo et al., 2000	14 healthy males (7 CON and 6 ECC)	50–70 rpm 8 weeks 54–65% of peak heart rate Twice 15 min/week to 5 times/week for 30 min Recumbent cycle-ergometer	- Leg pain \searrow gradually vs. no \nearrow post CON - Larger \nearrow in MVIC - \nearrow in fiber size post ECC only - Leg pain increased gradually vs. no increase in CON and was higher in average
LaStayo et al., 2008	13 healthy males (7 CON and 6 ECC)	50–70 rpm 8 weeks 54–65% of peak heart rate Twice 15 min/week to 5 times/week for 30 min Recumbent cycle-ergometer	- VL EMG burst during ECC \searrow 10% more compared to baseline, and its activation was 90% shorter during each pedaling cycle
Lewis et al., 2018	17 sedentary males (8 CON and 9 ECC)	Cadence not reported Twice 10–30 min/week for 8 weeks 60% CON peak power Recumbent cycle-ergometer	- No difference in KE MVIC nor in 6RM leg press - Lower perceived exertion during the sessions
MacMillan et al., 2017	15 adult males with severe chronic obstructive pulmonary disease adults	60 rpm, 10 weeks 3 times 30 min/week for 10 weeks 60–80% of CON peak power in CON, similar hear rate intensity in ECC Recumbent cycle-ergometer	- Larger \nearrow in total 5-rep isokinetic work - \nearrow in thigh mass and \searrow in fat thigh mass post ECC only - No global \nearrow in CSA post both modalities - \nearrow in type I CSA post CON - PGC-1 α and electron transport were enhanced post CON only - Lower perceived exertion during the sessions

ECC, eccentric; CON, concentric; KE, knee extensors; MVIC, maximal voluntary isometric contraction; VL, vastus lateralis; EMG, electromyography; RM, maximal repetition; CSA, cross sectional area; rpm, revolution per minute; W, watts.

Muscle Constitution

Two studies have reported that ECC cycling induces higher muscle hypertrophy than CON cycling at a similar heart rate intensity. Compared to CON cycling, ECC cycling resulted in a 52% increase in muscle fibers cross-sectional area after 8 weeks (LaStayo et al., 2000). MacMillan et al. (2017) reported improved thigh mass (2.8%) with a loss of fat thigh mass (7%) after 10 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In the latter study, no global cross-sectional area increase for both exercise modalities was reported, but discrepancies concerning the impact on fiber typology were documented. Co-expressor cross sectional area (fibers with more than one myosin heavy chain signal) tended to augment by 13% (not significant) as a result of ECC cycling training whereas type I fiber cross-sectional area increased by 26%, and type IIa also tended to increase (15%, but not significantly) due to CON cycling.

Myofibril density remained unaffected by both cycling regimes (LaStayo et al., 2000).

Twelve weeks of ECC cycling elicited a decrease in leg fat mass (-6.5%) while CON cycling did not, and a greater increase in leg lean mass (3%) than CON at a given $\dot{V}O_2$, in obese adolescents (Julian et al., 2018).

MacMillan et al. (2017) reported an enhancement of PGC-1 α (a critical transcription factor for mitochondrial biogenesis) and of the electron transport chain after CON cycling training only. In comparison, other drivers of muscular aerobic adaptation due to training (i.e., capillary density, sarcoplasmic reticulum, and mitochondria density) did not change significantly in any exercise modality (LaStayo et al., 2000).

Neuromuscular Performance

Gains in MVIC peak force (36%) and in total 5-rep isokinetic work during leg extension (32%) were found post-ECC cycling

training but not post-CON cycling performed at the same heart rate intensity (LaStayo et al., 2000; MacMillan et al., 2017). No contraction type effects were shown for MVIC or for a 6RM leg press following training at the same mechanical workload (Lewis et al., 2018).

Julian et al. (2018) found improved knee extensor MVIC (+21%) during a 3-rep ECC isokinetic MVC (+28%) post-ECC compared to CON in obese patients. Three-rep concentric isokinetic MVC strength was significantly augmented (+16%) after ECC training only.

Elmer et al. (2012) trained a first group in ECC cycling at an intensity ranging from 54 to 65% of maximal heart rate, and another group in CON cycling who were instructed to complete the same mechanical work as the first group but “as quickly as possible”. Both groups trained three times per week for 7 weeks. Only the ECC group showed improvements in leg stiffness and jumping power.

Executing a single bout of ECC cycling elicits neuromuscular adaptations, called the “repeated bout effect” (McHugh, 2003). Indeed, A decrease in MVC, rate of force development, squat jump, and counter-movement jump performances has been observed after one bout of ECC cycling, but not after a second bout (Peñailillo et al., 2013, 2015b).

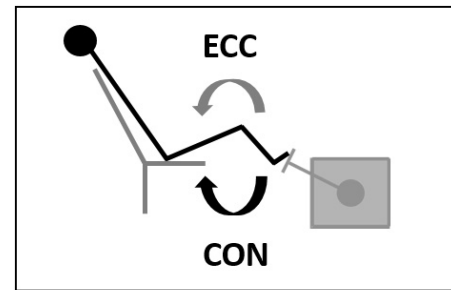
Perceptual Adaptation

Leg pain was reported as “very little” though decreased gradually throughout weeks of ECC cycling training while it was inexistent in the CON group at the same heart rate intensity (LaStayo et al., 2000). In their experiment described above, Elmer et al. (2012) reported a lower average rate of perceived effort during ECC than CON cycling training, despite having completed the same total mechanical work.

DISCUSSION

The purpose of this review was to summarize recent research findings concerning neuromuscular and perceptual responses to submaximal ECC cycling compared to CON cycling. We found that acute ECC cycling differs from CON cycling by inducing lower leg muscle activation at a given mechanical workload, a larger subsequent muscle fatigue (i.e., loss of MVIC force), different perceptual responses (i.e., lower muscle pain and rate of perceived exertion), and delayed onset of muscle soreness (see **Figure 2**).

Chronic ECC cycling was found to be more advantageous than CON cycling in terms of muscle hypertrophy, at the same heart rate intensity or metabolic load. The extent of improvement in performance primarily involving the neuromuscular system seems essentially to depend upon the mechanical workload at which the cycling exercise is performed, which itself depends on the criterion used to match exercise intensity between the two contraction regimes. Finally, the single finding concerning the chronic perceptual responses to ECC cycling indicates a gradual decrease in leg pain compared to no reported change during CON cycling at the same heart rate intensity.



At a given mechanical power output

	ECC	CON
VO ₂	<	
Heart rate	<	
Energy expenditure	<	
Fat utilization	>	
Leg EMG	<	
Arm EMG	=	
Blood lactate	<	
Perceived exertion	<	
Muscle pain	=	
Muscle-tendon elongation	=	
Peak crank torques	>	

FIGURE 2 | Main physiological and perceptual parameters during ECC pedaling in comparison to CON at the same mechanical workload.

The Singularity of Leg Muscle Command in ECC Cycling

The similar leg integrated EMG between the two modes of contraction at a given metabolic load (Lechauve et al., 2014) but lower in ECC cycling at a given mechanical workload (Bigland-Ritchie and Woods, 1976; Perrey et al., 2001; Lechauve et al., 2014; Peñailillo et al., 2017a) is coherent with intrinsic force features of ECC contraction (i.e., notably an active involvement of titin allowing a better energy yield) (Herzog, 2014). This reduced activation of leg muscles might be explained by a lower discharge rate of the motor units during ECC contractions (Pasquet et al., 2006), or by a preferential recruitment of higher-threshold motor units (Nardone et al., 1989). These peripheral neuromuscular peculiarities of ECC contractions might result from corticospinal modulations (Duchateau and Baudry, 2013). This hypothesis is coherent with studies showing lower motor evoked potentials induced by transcranial magnetic stimulation during ECC compared to CON contractions in arm flexor (Abbruzzese et al., 1994; Gruber et al., 2009) and ankle extensor muscles (Duclay et al., 2011, 2014). While the

cortical excitability seems to increase (Duclay et al., 2011), spinal mechanisms, such as weaker stretch-reflexes (Duclay and Martin, 2005), might counterbalance it, leading to the aforementioned lower EMG amplitude (Gruber et al., 2009). Potential underlying mechanisms would be presynaptic - such as an inhibition of Ia afferent fibers or a diminished release of transmitters from those fibers to the motoneuron - or post-synaptic via recurrent inhibition (Duchateau and Baudry, 2013). EMG seems to be specifically modulated in eccentrically adapted subjects compared to naïve ones, during ECC cycling as well as throughout weeks of training (LaStayo et al., 2008).

Lower muscle activation corroborates the suggestion of Peñailillo et al. (2017a) that an enhanced muscular efficiency during ECC cycling is reflected by a lower oxygen utilization by the muscle due to lower ATP production.

Perceptual Aspects

Perception of effort was found to be similar (Julian et al., 2018) or higher (Perrey et al., 2001) in ECC than CON cycling at a given metabolic load. This is coherent with the larger muscle activation of the biceps brachii in ECC compared to CON cycling at a given $\dot{V}O_2$ (Lechaue et al., 2014), which leads to higher global muscle activation by adding to the activation of the main muscles involved in pedaling. Indeed, in the absence of fatigue the integrated EMG of the main muscles involved in a task can be considered as a marker of the central motor command sent to these muscles (Siemionow et al., 2000). Because a copy of the central motor command is thought to be the sensory signal generating effort perception - according to the theory of corollary discharge (Marcora et al., 2009; Pageaux et al., 2017) - the integrated EMG of the main muscles involved in a submaximal task is correlated to ratings of perceived exertion (de Morree et al., 2012). Furthermore, the larger biceps brachii integrated EMG (at the same $\dot{V}O_2$ during ECC and CON cycling) could account for a greater need for trunk stabilization due to a larger mechanical workload, which is in turn likely to limit the inspiratory capacity and could explain the compensatory increase in respiratory frequency found during ECC cycling (Lechaue et al., 2014). Interestingly, respiratory frequency was found to be strongly correlated to perceived exertion (Nicolò et al., 2016; Nicolò et al., 2017) because the corollary discharge of the central motor command triggers medullary respiratory centers, modulating respiratory frequency (Paterson, 2014).

Muscle pain was reported to be similar in the two contraction modes at a given mechanical workload (Elmer et al., 2010; Chasland et al., 2017; Ward et al., 2018), but higher at a given heart rate intensity in ECC than in CON cycling (LaStayo et al., 2000) that is at a higher mechanical workload. As at a given pedaling cadence, a higher mechanical workload must induce a larger intramuscular pressure (Gallagher et al., 2001), it therefore may provoke intensified muscle pain (Ellingson and Cook, 2013). With regards to greater levels of muscular pain observed up to 2 days after ECC than after CON cycling at the same mechanical power (Elmer et al., 2010; Chasland et al., 2017; Ward et al., 2018), the most plausible explanation resides

in the muscle damage-induced inflammation provoked by ECC contractions (Fridén et al., 1983; Evans et al., 1986; Asp et al., 1995; Bruunsgaard et al., 1997; Klossner et al., 2007; Hameed et al., 2008; Flann et al., 2011). From a practical standpoint, using perception of effort as a tool to match exercise intensity between the two modes of cycling seems to be a viable manner to bypass the gap in either mechanical power output, or metabolic load (Besson et al., 2013).

On the Origins of Muscle Damages

Larger absorption and generation of peak crank torques in ECC than CON cycling at the same average torque (Peñailillo et al., 2017a) could be responsible for greater muscle damage as evidenced by a decrease in MVIC reported following an ECC cycling bout. However, high force *per se* does not seem to provoke muscle damage - tissue elongation with high force production seems more likely to account for this (Lieber and Friden, 1993). The 8–14% greater loss of MVIC force post-ECC cycling performed with the seat of the bike positioned forward compared to backward (based on a neutral position) supports this reasoning. Indeed, the more forward the seat is the greater the muscle stretch (Peñailillo et al., 2018a). Following this rationale, the reduction in muscle fascicle elongation that occurs when performing a second ECC bout (Peñailillo et al., 2015a) might partly explain the well-known repeated bout effect (McHugh, 2003).

Adaptations to ECC Cycling Training

ECC cycling training generates higher gains in maximal force than CON cycling does when training at the same (LaStayo et al., 2000; MacMillan et al., 2017), or a lower heart rate intensity (Elmer et al., 2012), likely due to higher training mechanical workloads. Another cause for those gains might be the development of higher torques in ECC compared to CON cycling at the same mechanical workload. In addition, ECC cycling tends toward a greater solicitation of anaerobic muscular metabolism than CON as highlighted by the enhancement of PGC-1 α and the electron transport chain along with an increased type I fibers' cross-sectional area after CON cycling training (MacMillan et al., 2017). Nevertheless, in MacMillan's study the metabolic load was lower in ECC than in CON cycling, which complicates the comparison of muscle aerobic-related adaptations between the two contraction modes. In fact, caution is required when using heart rate as a substitute for metabolic load measurement as its evolution seems to show a different pattern in ECC compared to CON cycling (Hesser et al., 1977; Lipski et al., 2018; Rakobowchuk et al., 2018). In a study of Mueller et al. (2009), elderly subjects performed either 12 weeks of ECC cycling or traditional resistance training. The former reduced their type IIX/II fiber ratio while the latter did not affect muscle constitution. Interestingly, the authors reported no differences in terms of maximal force gains between the two groups. These findings support the assumption that the aerobic solicitation induced by a typical submaximal ECC cycling bout is more important

than that of traditional resistance training, but lower than that of CON cycling.

Limits of This Review

Restrictive inclusion criteria were employed, especially when comparing ECC cycling to CON cycling and not to other types of exercise. The aim was to avoid confounding factors (e.g., the effect of a different movement and contraction mode on perceptual responses). Findings from different populations were presented, which included healthy, trained, and pathological participants. Individuals with divergent features are likely to respond differently to a given bout. For instance, COPD patients might perceive CON cycling to be more difficult than healthy subjects due to their respiratory limitations, but not ECC cycling at the same mechanical work rate. To our knowledge, no study compared the responses of pathological and healthy populations to ECC cycling.

Furthermore, even if most studies used recumbent cycle-ergometers, some utilized standard bicycles. Since cycling position affects the magnitude of muscle damage and soreness during the days following the training session (Peñailillo et al., 2018a), comparing findings from studies using different equipment is partially biased.

Perspectives

Although there does not seem to be an effect of exercise modality on the improvement of MVIC when training was performed at a given mechanical workload, as ECC cycling implies inferior ratings of perceived exertion (MacMillan et al., 2017; Lewis et al., 2018) it offers a better ratio effort-benefit to patients and is likely to generate a larger compliance among them (Ekkekakis et al., 2011). However, the investigations on the topic are quite scarce and more work is needed to better develop ECC cycling in the framework of clinical settings (Pageaux et al., 2017).

Spinal and supraspinal adjustments both contribute to the modulation of the central command during ECC contractions. However, the exact mechanisms are so far unknown, and the rationales reported above arise from studies that focused on non-locomotor ECC exercise. Few studies have investigated the modulation of corticospinal mechanisms after a submaximal locomotor task (Temesi et al., 2013; Garnier et al., 2017) and none did during the actual task. Consequently, there is a need for further research upon corticospinal modulations during as well as following a locomotor ECC training. Because there are complementary methods, both stimulation-based techniques and electroencephalography should be carried-out. Moreover, data about the effects of locomotor ECC exercise on corticospinal

modulation only include the study of downhill running, of which induced plyometric muscle contractions might constitute a bias when focusing on ECC. These activities are further complicated as they involve muscle groups (contracting concentrically) that are not involved in the force-production component of the activity (e.g., arms during walking or running). Therefore, ECC cycling appears to be a particularly relevant modality to investigate corticospinal modulations during a locomotor task.

Moreover, most studies employed semi-recumbent positions and backward ECC pedaling. Only Peñailillo et al. (2017b) implemented ECC cycling using forward pedaling, but did not compare it to CON cycling. Although this variant appears to be more demanding than backward pedaling, it could be of interest in order to strengthen the knee flexors and thus deserves to be explored.

CONCLUSION

This review focused on two much neglected but critical aspects of ECC cycling: the neuromuscular and perceptual responses. The results indicate that the most prescribed form of ECC cycling seems to be somewhere between aerobically demanding CON cycling and muscle damaging resistance training. Very few studies have explored changes in corticospinal excitability, or the effects of bike position (i.e., recumbent or standard) and pedaling direction (backward or forward) during or upon responses to ECC cycling. Finally, the perceptual responses reported are essentially limited to perceptions of pain and effort, while complementary measures such as discomfort, pleasure, or the psychological load would be relevant in order to anticipate on patient's compliance.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

PC, RL, and DL decided of the boundaries of the review, and collected data. PC analyzed the data and drafted the manuscript. PS and RL revised the figures. All authors critically revised the manuscript and approved the final manuscript prior to submission.

FUNDING

This research work was supported by the French National Research Agency: ANR-15-CE19-0023.

REFERENCES

- Abbott, B. C., Bigland, B., and Ritchie, J. M. (1952). The physiological cost of negative work. *J. Physiol.* 117, 380–390. doi: 10.1113/jphysiol.1952.sp004755
- Abbruzzese, G., Morena, M., Spadavecchia, L., and Schieppati, M. (1994). Response of arm flexor muscles to magnetic and electrical brain stimulation during shortening and lengthening tasks in man. *J. Physiol.* 481(Pt 2), 499–507. doi: 10.1113/jphysiol.1994.sp020458
- Asp, S., Dagaard, J. R., and Richter, E. A. (1995). Eccentric exercise decreases glucose transporter GLUT4 protein in human skeletal muscle. *J. Physiol.* 482(Pt 3), 705–712. doi: 10.1113/jphysiol.1995.sp020553
- Besson, D., Jousain, C., Gremeaux, V., Morisset, C., Laurent, Y., Casillas, J.-M., et al. (2013). Eccentric training in chronic heart failure: feasibility and functional effects. Results of a comparative study. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 56, 30–40. doi: 10.1016/j.rehab.2013.01.003

- Bigland-Ritchie, B., and Woods, J. J. (1976). Integrated electromyogram and oxygen uptake during positive and negative work. *J. Physiol.* 260, 267–277. doi: 10.1113/jphysiol.1976.sp011515
- Brunnsgaard, H., Galbo, H., Halkjaer-Kristensen, J., Johansen, T. L., MacLean, D. A., and Pedersen, B. K. (1997). Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *J. Physiol.* 499(Pt 3), 833–841. doi: 10.1113/jphysiol.1997.sp021972
- Chasland, L. C., Green, D. J., Maiorana, A. J., Nosaka, K., Haynes, A., Dembo, L. G., et al. (2017). Eccentric cycling: a promising modality for patients with chronic heart failure. *Med. Sci. Sports Exerc.* 49, 646–651. doi: 10.1249/MSS.0000000000001151
- Chung, F., Dean, E., and Ross, J. (1999). Cardiopulmonary responses of middle-aged men without cardiopulmonary disease to steady-rate positive and negative work performed on a cycle ergometer. *Phys. Ther.* 79, 476–487. doi: 10.1093/ptj/79.5.476
- de Morree, H. M., Klein, C., and Marcora, S. M. (2012). Perception of effort reflects central motor command during movement execution. *Psychophysiology* 49, 1242–1253. doi: 10.1111/j.1469-8986.2012.01399.x
- Duchateau, J., and Baudry, S. (2013). Insights into the neural control of eccentric contractions. *J. Appl. Physiol.* 116, 1418–1425. doi: 10.1152/jappphysiol.00002.2013
- Duclay, J., and Martin, A. (2005). Evoked H-reflex and V-wave responses during maximal isometric, concentric, and eccentric muscle contraction. *J. Neurophysiol.* 94, 3555–3562. doi: 10.1152/jn.00348.2005
- Duclay, J., Pasquet, B., Martin, A., and Duchateau, J. (2011). Specific modulation of corticospinal and spinal excitabilities during maximal voluntary isometric, shortening and lengthening contractions in synergist muscles. *J. Physiol.* 589, 2901–2916. doi: 10.1113/jphysiol.2011.207472
- Duclay, J., Pasquet, B., Martin, A., and Duchateau, J. (2014). Specific modulation of spinal and cortical excitabilities during lengthening and shortening submaximal and maximal contractions in plantar flexor muscles. *J. Appl. Physiol.* 117, 1440–1450. doi: 10.1152/jappphysiol.00489.2014
- Dufour, S. P., Lampert, E., Dautreleau, S., Lonsdorfer-Wolf, E., Billat, V. L., Piquard, F., et al. (2004). Eccentric cycle exercise: training application of specific circulatory adjustments. *Med. Sci. Sports Exerc.* 36, 1900–1906. doi: 10.1249/01.MSS.0000145441.80209.66
- Ekkekakis, P., Parfitt, G., and Petruzzello, S. J. (2011). The pleasure and displeasure people feel when they exercise at different intensities: decennial update and progress towards a tripartite rationale for exercise intensity prescription. *Sports Med.* 41, 641–671. doi: 10.2165/11590680-000000000-00000
- Ellingson, L. D., and Cook, D. B. (2013). *Physical Activity and Pain, Routledge Handbook of Physical Activity and Mental Health*. Abingdon: Routledge.
- Elmer, S., Hahn, S., McAllister, P., Leong, C., and Martin, J. (2012). Improvements in multi-joint leg function following chronic eccentric exercise. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 22, 653–661. doi: 10.1111/j.1600-0838.2011.01291.x
- Elmer, S. J., McDaniel, J., and Martin, J. C. (2010). Alterations in neuromuscular function and perceptual responses following acute eccentric cycling exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 110, 1225–1233. doi: 10.1007/s00421-010-1619-z
- Evans, W. J., Meredith, C. N., Cannon, J. G., Dinarello, C. A., Frontera, W. R., Hughes, V. A., et al. (1986). Metabolic changes following eccentric exercise in trained and untrained men. *J. Appl. Physiol.* 61, 1864–1868. doi: 10.1152/jappl.1986.61.5.1864
- Flann, K. L., LaStayo, P. C., McClain, D. A., Hazel, M., and Lindstedt, S. L. (2011). Muscle damage and muscle remodeling: no pain, no gain? *J. Exp. Biol.* 214(Pt 4), 674–679. doi: 10.1242/jeb.050112
- Fridén, J., Sjöström, M., and Eklöf, B. (1983). Myofibrillar damage following intense eccentric exercise in man. *Int. J. Sports Med.* 4, 170–176. doi: 10.1055/s-2008-1026030
- Gallagher, K. M., Fadel, P. J., Smith, S. A., Norton, K. H., Querry, R. G., Olivencia-Yurvati, A., et al. (2001). Increases in intramuscular pressure raise arterial blood pressure during dynamic exercise. *J. Appl. Physiol.* 91, 2351–2358. doi: 10.1152/jappl.2001.91.5.2351
- Garnier, Y. M., Lepers, R., Stapley, P. J., Papaxanthis, C., and Paizis, C. (2017). Changes in cortico-spinal excitability following uphill versus downhill treadmill exercise. *Behav. Brain Res.* 317, 242–250. doi: 10.1016/j.bbr.2016.09.051
- Gruber, M., Linnamo, V., Strojnik, V., Rantalainen, T., and Avela, J. (2009). Excitability at the motoneuron pool and motor cortex is specifically modulated in lengthening compared to isometric contractions. *J. Neurophysiol.* 101, 2030–2040. doi: 10.1152/jn.91104.2008
- Hameed, M., Toft, A. D., Pedersen, B. K., Harridge, S. D. R., and Goldspink, G. (2008). Effects of eccentric cycling exercise on IGF-I splice variant expression in the muscles of young and elderly people. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 18, 447–452. doi: 10.1111/j.1600-0838.2007.00714.x
- Herzog, W. (2014). Mechanisms of enhanced force production in lengthening (eccentric) muscle contractions. *J. Appl. Physiol.* 116, 1407–1417. doi: 10.1152/jappphysiol.00069.2013
- Hesser, C. M., Linnarsson, D., and Bjurstedt, H. (1977). Cardiorespiratory and metabolic responses to positive, negative and minimum-load dynamic leg exercise. *Respir. Physiol.* 30, 51–67. doi: 10.1016/0034-5687(77)90021-4
- Hoppeler, H. (2016). Moderate load eccentric exercise; a distinct novel training modality. *Front. Physiol.* 7:483. doi: 10.3389/fphys.2016.00483
- Julian, V., Thivel, D., Miguet, M., Pereira, B., Costes, F., Coudeyre, E., et al. (2018). Eccentric cycling is more efficient in reducing fat mass than concentric cycling in adolescents with obesity. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 29, 4–15. doi: 10.1111/sms.13301
- Klossner, S., Däpp, C., Schmutz, S., Vogt, M., Hoppeler, H., and Flück, M. (2007). Muscle transcriptome adaptations with mild eccentric ergometer exercise. *Pflügers Arch.* 455, 555–562. doi: 10.1007/s00424-007-0303-6
- Laroche, D., Jousain, C., Espagnac, C., Morisset, C., Tordi, N., Gremeaux, V., et al. (2013). Is it possible to individualize intensity of eccentric cycling exercise from perceived exertion on concentric test? *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 94, 1621–1627.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2012.12.012
- LaStayo, P., Marcus, R., Dibble, L., Frajacono, F., and Lindstedt, S. (2013). Eccentric exercise in rehabilitation: safety, feasibility, and application. *J. Appl. Physiol.* 116, 1426–1434. doi: 10.1152/jappphysiol.00008.2013
- LaStayo, P., Pifer, J., Pierotti, D., and Lindstedt, S. (2008). Electromyographic adaptations elicited by submaximal exercise in those naive to and in those adapted to eccentric exercise: a descriptive report. *J. Strength Cond. Res.* 22, 833–838. doi: 10.1519/JSC.0b013e31816a5825
- LaStayo, P. C., Pierotti, D. J., Pifer, J., Hoppeler, H., and Lindstedt, S. L. (2000). Eccentric ergometry: increases in locomotor muscle size and strength at low training intensities. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 278, R1282–R1288. doi: 10.1152/ajpregu.2000.278.5.R1282
- Lechavue, J. B., Perrault, H., Aguilaniu, B., Isner-Horobeti, M. E., Martin, V., Coudeyre, E., et al. (2014). Breathing patterns during eccentric exercise. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 202, 53–58. doi: 10.1016/j.resp.2014.07.007
- Lewis, M. C., Peoples, G. E., Groeller, H., and Brown, M. A. (2018). Eccentric cycling emphasising a low cardiopulmonary demand increases leg strength equivalent to workload matched concentric cycling in middle age sedentary males. *J. Sci. Med. Sport* 21, 1238–1243. doi: 10.1016/j.jsams.2018.05.009
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., et al. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 6:e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100
- Lieber, R. L., and Friden, J. (1993). Muscle damage is not a function of muscle force but active muscle strain. *J. Appl. Physiol.* 74, 520–526. doi: 10.1152/jappl.1993.74.2.520
- Lipski, M., Abbiss, C. R., and Nosaka, K. (2018). Cardio-pulmonary responses to incremental eccentric and concentric cycling tests to task failure. *Eur. J. Appl. Physiol.* 118, 947–957. doi: 10.1007/s00421-018-3826-y
- Lovering, R. M., and Brooks, S. V. (2013). Eccentric exercise in aging and diseased skeletal muscle: good or bad? *J. Appl. Physiol.* 116, 1439–1445. doi: 10.1152/jappphysiol.00174.2013
- MacMillan, N. J., Kapchinsky, S., Konokhova, Y., Gouspillou, G., de Sousa Sena, R., Jagoe, R. T., et al. (2017). Eccentric ergometer training promotes locomotor muscle strength but not mitochondrial adaptation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Physiol.* 8:114. doi: 10.3389/fphys.2017.00114
- Marcora, S. M., Staiano, W., and Manning, V. (2009). Mental fatigue impairs physical performance in humans. *J. Appl. Physiol.* 106, 857–864. doi: 10.1152/jappphysiol.91324.2008
- McHugh, M. P. (2003). Recent advances in the understanding of the repeated bout effect: the protective effect against muscle damage from a single bout of

- eccentric exercise. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 13, 88–97. doi: 10.1034/j.1600-0838.2003.02477.x
- Mueller, M., Breil, F. A., Vogt, M., Steiner, R., Lippuner, K., Popp, A., et al. (2009). Different response to eccentric and concentric training in older men and women. *Eur. J. Appl. Physiol.* 107, 145–153. doi: 10.1007/s00421-009-1108-4
- Nardone, A., Romanò, C., and Schieppati, M. (1989). Selective recruitment of high-threshold human motor units during voluntary isotonic lengthening of active muscles. *J. Physiol.* 409, 451–471. doi: 10.1113/jphysiol.1989.sp017507
- Nicolò, A., Marcora, S. M., Bazzucchi, L., and Sacchetti, M. (2017). Differential control of respiratory frequency and tidal volume during high-intensity interval training. *Exp. Physiol.* 102, 934–949. doi: 10.1113/EP086352
- Nicolò, A., Marcora, S. M., and Sacchetti, M. (2016). Respiratory frequency is strongly associated with perceived exertion during time trials of different duration. *J. Sports Sci.* 34, 1199–1206. doi: 10.1080/02640414.2015.1102315
- Pageaux, B., Lepers, R., Casillas, J.-M., and Laroche, D. (2017). It is time to investigate acute and chronic perceptual responses to eccentric cycling. *J. Appl. Physiol.* 123, 1416–1417. doi: 10.1152/jappphysiol.00507.2017
- Pasquet, B., Carpentier, A., and Duchateau, J. (2006). Specific modulation of motor unit discharge for a similar change in fascicle length during shortening and lengthening contractions in humans. *J. Physiol.* 577(Pt 2), 753–765. doi: 10.1113/jphysiol.2006.117986
- Paterson, D. J. (2014). Defining the neurocircuitry of exercise hyperpnea. *J. Physiol.* 592, 433–444. doi: 10.1113/jphysiol.2013.261586
- Peñailillo, L., Aedo, C., Cartagena, M., Contreras, A., Reyes, A., Ramirez-Campillo, R., et al. (2018a). Effects of eccentric cycling performed at long vs. short muscle lengths on heart rate, RPE and muscle damage markers. *J. Strength Cond. Res.* doi: 10.1519/JSC.0000000000002732 [Epub ahead of print].
- Peñailillo, L., Mackay, K., and Abbiss, C. R. (2018b). Rating of perceived exertion during concentric and eccentric cycling: are we measuring effort or exertion? *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 13, 517–523. doi: 10.1123/ijsp.2017-0171
- Peñailillo, L., Mackay, K., Gonzalez, R., Valladares, D., Contreras-ferrat, A., Zbinden-foncea, H., et al. (2018c). Effects of eccentric and concentric cycling on markers of oxidative stress and inflammation in elderly: 2117 June 10. *Med. Sci. Sports Exerc.* 50:518. doi: 10.1249/01.mss.0000536788.87307.6c
- Peñailillo, L., Blazevich, A., and Nosaka, K. (2014). Energy expenditure and substrate oxidation during and after eccentric cycling. *Eur. J. Appl. Physiol.* 114, 805–814. doi: 10.1007/s00421-013-2816-3
- Peñailillo, L., Blazevich, A., Numazawa, H., and Nosaka, K. (2013). Metabolic and muscle damage profiles of concentric versus repeated eccentric cycling. *Med. Sci. Sports Exerc.* 45, 1773–1781. doi: 10.1249/MSS.0b013e31828f8a73
- Peñailillo, L., Blazevich, A. J., and Nosaka, K. (2015a). Muscle fascicle behavior during eccentric cycling and its relation to muscle soreness. *Med. Sci. Sports Exerc.* 47, 708–717. doi: 10.1249/MSS.0000000000000473
- Peñailillo, L., Blazevich, A., Numazawa, H., and Nosaka, K. (2015b). Rate of force development as a measure of muscle damage. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 25, 417–427. doi: 10.1111/sms.12241
- Peñailillo, L., Blazevich, A. J., and Nosaka, K. (2017a). Factors contributing to lower metabolic demand of eccentric compared with concentric cycling. *J. Appl. Physiol.* 123, 884–893. doi: 10.1152/jappphysiol.00536.2016
- Peñailillo, L., Guzmán, N., Cangas, J., Reyes, A., and Zbinden-Foncea, H. (2017b). Metabolic demand and muscle damage induced by eccentric cycling of knee extensor and flexor muscles. *Eur. J. Sport Sci.* 17, 179–187. doi: 10.1080/17461391.2016.1217278
- Perrey, S., Betik, A., Candau, R., Rouillon, J. D., and Hughson, R. L. (2001). Comparison of oxygen uptake kinetics during concentric and eccentric cycle exercise. *J. Appl. Physiol.* 91, 2135–2142. doi: 10.1152/jappphysiol.2001.91.5.2135
- Plante, P. D., and Houston, M. E. (1984). Effects of concentric and eccentric exercise on protein catabolism in man. *Int. J. Sports Med.* 5, 174–178. doi: 10.1055/s-2008-1025900
- Rakobowchuk, M., Isacco, L., Ritter, O., Represas, A. G., Bouhaddi, M., Degano, B., et al. (2018). Muscle oxygenation responses to low-intensity steady rate concentric and eccentric cycling. *Int. J. Sports Med.* 39, 173–180. doi: 10.1055/s-0043-121272
- Ritter, O., Guillien, A., Tordi, N., Mourot, L., Bouhaddi, M., Laroche, D., et al. (2016). Ventilatory adaptation to eccentric cycling in moderate to severe COPD patients. *Eur. Respir. J.* 48(Suppl. 60):PA5030. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA5030
- Siemionow, V., Yue, G. H., Ranganathan, V. K., Liu, J. Z., and Sahgal, V. (2000). Relationship between motor activity-related cortical potential and voluntary muscle activation. *Exp. Brain Res.* 133, 303–311. doi: 10.1007/s00221000382
- Temesi, J., Arnal, P. J., Davranche, K., Bonnefoy, R., Levy, P., Verges, S., et al. (2013). Does central fatigue explain reduced cycling after complete sleep deprivation? *Med. Sci. Sports Exerc.* 45, 2243–2253. doi: 10.1249/MSS.0b013e31829ce379
- Vieira, D. S. R., Baril, J., Richard, R., Perrault, H., Bourbeau, J., and Taivassalo, T. (2011). Eccentric cycle exercise in severe COPD: feasibility of application. *COPD* 8, 270–274. doi: 10.3109/15412555.2011.579926
- Ward, T., Lindley, M. R., Bolton, C. E. R., Greenhaff, P., Evans, R., and Steiner, M. (2018). “Eccentric cycling: a potential training modality in chronic disease. A feasibility study in healthy males,” in *Paper Presented at the D51. Physiology and Physical Activity in Pulmonary Rehabilitation*, Vol. 1–307, San Diego, CA, A7063.
- Wells, R., Morrissey, M., and Hughson, R. (1986). Internal work and physiological responses during concentric and eccentric cycle ergometry. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 55, 295–301. doi: 10.1007/BF02343802

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2019 Clos, Laroche, Stapley and Lepers. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



Locomotor activities as a way of inducing neuroplasticity: insights from conventional approaches and perspectives on eccentric exercises

Pierre Clos¹ · Romuald Lepers¹ · Yoann M. Garnier²

Received: 21 August 2020 / Accepted: 30 November 2020

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH, DE part of Springer Nature 2021

Abstract

Corticospinal excitability, and particularly the balance between cortical inhibitory and excitatory processes (assessed in a muscle using single and paired-pulse transcranial magnetic stimulation), are affected by neurodegenerative pathologies or following a stroke. This review describes how locomotor exercises may counterbalance these neuroplastic alterations, either when performed under its conventional form (e.g., walking or cycling) or when comprising eccentric (i.e., active lengthening) muscle contractions. Non-fatiguing conventional locomotor exercise decreases intracortical inhibition and/or increases intracortical facilitation. These modifications notably seem to be a consequence of neurotrophic factors (e.g., brain-derived neurotrophic factor) resulting from the hemodynamic solicitation. Furthermore, it can be inferred from non-invasive brain and peripheral stimulation studies that repeated activation of neural networks can endogenously shape neuroplasticity. Such mechanisms could also occur following eccentric exercises (lengthening of the muscle), during which motor-related cortical potential (electroencephalography) is of greater magnitude and lasts longer than during concentric exercises (i.e., muscle shortening). As single-joint eccentric exercise decreased short- and long-interval intracortical inhibition and increased intracortical facilitation, locomotor eccentric exercise (e.g., downhill walking or eccentric cycling) may be even more potent by adding hemodynamic-related neuroplastic processes to endogenous processes. Besides, eccentric exercise is especially useful to develop relatively high force levels at low cardiorespiratory and perceived intensities, which can be a training goal alongside the induction of neuroplastic changes. Even though indirect evidence let us think that locomotor eccentric exercise could shape neuroplasticity in ways relevant to neurorehabilitation, its efficacy remains speculative. We provide future research directions on the neuroplastic effects and underlying mechanisms of locomotor exercise.

Keywords Transcranial magnetic stimulation · Corticospinal excitability · Cortical inhibition · Cortical facilitation · Eccentric cycling

Abbreviations

BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BOLD	Blood-oxygen-level-dependent
GABA	Gamma-aminobutyric acid
IGF1	Insulin-growth factor 1
TMS	Transcranial magnetic stimulation

Introduction

During exercise, the primary motor cortex sends electrical impulses to trigger voluntary muscle contractions. The signal travels through nerves along the spinal cord (also termed corticospinal pathway), before reaching the alpha motoneuron, and then the muscle fibers it innervates. Corticospinal excitability, tested during an exercise or after its completion (during an isometric contraction or at rest) by applying transcranial magnetic stimulation (TMS) over the primary motor cortex, refers to “the efficacy of the corticospinal pathway to relay neural signals from higher brain areas to the muscle” (Weavil and Amann 2018). For stimulation intensities higher than the motor threshold, single-pulse TMS evokes a wave-like electrophysiological response in the targeted muscle, recorded by surface electromyography and termed motor evoked potential (MEP). MEP amplitude indicates

Communicated by Michael Lindinger.

✉ Pierre Clos
pierre.clos@u-bourgogne.fr

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

² Clermont-Auvergne University, AME2P, Clermont-Ferrand, France

the level of excitation of cortical neurons mono- or transsynaptically connected to spinal motoneurons (Groppa et al. 2012). During voluntary contraction (often isometric), the MEP is followed by the absence of muscle activity -silent period-, that mirrors the duration of inhibitions located at the cortical and spinal levels (Škarabot et al. 2019b; Yacyshyn et al. 2016). Paired-pulse TMS techniques also provide evidence that the recruitment of cortical neurons is mediated by inhibitory and facilitatory processes interacting at the cortical level (for a review see Chen 2004). Particularly, the short-interval intracortical inhibition technique is thought to reflect the activity of gamma-aminobutyric acid A (GABA_A) inhibitory neurotransmitters, while the long-interval intracortical inhibition technique, as well as the silent period duration (when lasting more than 100 ms), would reflect the activity of GABA_B inhibitors (Chen 2004). The intracortical facilitation technique informs on the activity of glutamatergic facilitatory networks (Chen 2004). By merging TMS to diffusion tractography or electroencephalography, previous studies reported that MEP amplitude was representative of the structural integrity of the corticospinal tract (Condliffe et al. 2019), while the duration of the silent period reflected the magnitude of the GABAergic neurotransmission (Farzan et al. 2013).

Across the lifespan, the central nervous system undergoes neuroplastic changes under the form of a selective strengthening or weakening of neural networks, through processes known as long-term potentiation or long-term depression, respectively (Dayan and Cohen 2011). Both accompanied by structural (e.g. synaptogenesis, neurogenesis, neural sprouting; Südhof and Malenka 2008) and functional changes (e.g. change in cortical map area or MEP amplitude; Kleim and Jones 2008), making TMS a possible tool to investigate cortical plasticity and the occurrence of neuroplasticity (Hallett 2007). In particular, changes in the balance between cortical inhibition and facilitation could be a determinant of ontogenetic development (Gu 2002), and is altered along with motor executive functions in individuals with neurodegenerative diseases (for a review see Vucic and Kiernan 2017) or recovering from a stroke (e.g. Dancause and Nudo 2011; Hummel et al. 2009). Interestingly, this balance was also modified with motor learning (Rosenkranz et al. 2007).

In this context, neurorehabilitation protocols using non-invasive stimulation techniques such as repetitive TMS or paired-associative stimulation have been developed in order to counteract deleterious neuroplasticity (Nitsche et al. 2012). Despite a growing interest for these methods over the past two decades, limitations such as their expensiveness and precautions of use in certain individuals (e.g., those with epilepsy or migraine) hinder their utilization in a wide population. Physical activity has thus been considered as a promising approach to modulate neuroplasticity in rehabilitation protocols. Those modulations depend on

exercise characteristics, among which the type of muscle contraction. The latter is of primal importance as the neuroplastic effects of concentric (muscle shortening) and eccentric (muscle lengthening) exercises seem to be underlain by distinct mechanisms.

This review article focuses on locomotor exercises because they represent a non-negligible part of daily activities (e.g., walking cycling) and can be performed at a low energy cost. In addition, it is likely to trigger the release of certain neurotrophic circulating factors in greater quantity than resistance exercise, due to superior blood flow (Tsai et al. 2019), and may thus induce more pronounced neuroplastic changes. Locomotor exercises were shown to reduce low-back pain (Brumitt et al. 2013), to improve the quality of life of people with schizophrenia (Dauwan et al. 2016) and elderly (Fleg 2012), and to induce neuroplastic effects (Mellow et al. 2020) that are potentially beneficial to health (Vucic and Kiernan 2017), making of it a very convenient and versatile tool for rehabilitation. The present narrative review unfolds as follows: (1) the impact of conventional locomotor exercise on neuroplasticity assessed in non-exercised or exercised muscles; (2) likely underlying neuroplastic processes triggered in relation with the hemodynamic flow; (3) a detour by the non-invasive brain and peripheral stimulation studies to emphasize the existence of nervous mechanisms that endogenously result in neuroplastic changes; (4) a perspective as a consequence of the previous observations: eccentric exercise and more specifically locomotor exercise within this category, as a way to merge endogenous and hemodynamic-related neuroplastic mechanisms.

Physical exercise induces neuroplasticity

Physical exercise has consistently been reported as an efficient stimulus to promote neuroplasticity. Aerobic exercise notably reduces intracortical inhibition related to GABAergic concentration in a way similar to the leaning of a simple motor task (Floyer-Lea et al. 2006). This, among other phenomena such as an increase in the number of synapses in the motor cortex (Kleim and Jones 2008), could have accounted for improved motor skill retention in patients with chronic stroke (Nepveu et al. 2017) or Parkinson disease (Steib et al. 2018), when motor practice was implemented in addition to aerobic exercise.

It is nonetheless challenging to prescribe exercise for neuroplastic modulations to benefit patients, for at least five reasons: (1) corticospinal responsiveness differs between populations (e.g., corticospinal excitability is decreased and increased, in patients suffering from Huntington's and Alzheimer's diseases, respectively (Vucic et al. 2011)). Certain neuroplastic modulations could thus be beneficial to some

populations but detrimental to others; (2) a given exercise may induce distinct neuroplastic modulations in two pathological populations; (3) two facilitating paired-associative stimulation protocols applied successively had concurrent effects, depressing corticospinal excitability (Müller et al. 2007). These seem to be driven by homeostatic mechanisms, whereby the effects of physical exercise or non-invasive brain stimulation on neuroplasticity depend upon the effects induced by a precedent similar protocol (Abraham 2008). Performing an exercise could thus counterbalance the pro-excitability effect of another; (4) in addition, inducing neuroplasticity is never the only focus of a physical exercise program; rather, the prescription must aim for a compromise between several targeted outcomes (e.g., decreasing cortical inhibition, strengthening lower-limb muscles, improving respiratory fitness), (5) finally, the influence of exercise characteristics (e.g., duration, intensity) on neuroplasticity remain unclear (Mellow et al. 2020).

Despite this last point, modulations of corticospinal excitability by exercise are not region- or muscle-specific and were reported in both exercised and remote (non-exercised) muscles.

Transient changes in the excitability of the corticospinal pathway have also been reported for muscles involved in the exercise, yet they seem to depend on the features of the exercise performed. In most studies, corticospinal excitability increased following submaximal single-joint exercise performed with the upper- or lower-limb (Kotan et al. 2015; Pitman and Semmler 2012; Williams et al. 2014). Nonetheless, similar exercises have led to unchanged (Finn et al. 2018), or depressed corticospinal excitability when exercise was carried-out until exhaustion (Brasil-Neto et al. 1993). Single-joint exercises have consistently depressed corticospinal excitability and increased silent period duration, when conducted at maximal intensity (e.g. Goodall et al. 2018; Kennedy et al. 2016).

Locomotor exercise, because it involves large muscle masses and leads to an important hemodynamic solicitation, has the potential to significantly modulate corticospinal excitability of exercised muscles (Sidhu et al. 2013). It was indeed found that both a maximal (Fernandez-del-Olmo et al. 2013) and submaximal (Jubeau et al. 2014; Temesi et al. 2013) cycling exercise (from 30-s to 80-min) can increase corticospinal excitability, assessed in exercised muscles. Findings are however very heterogeneous: corticospinal excitability was depressed at the end of an exercise at supra-maximal intensity, but unchanged at submaximal intensity (80% peak power output, Sidhu et al. 2012). Despite unchanged corticospinal excitability, short-interval intracortical inhibition either decreased immediately following self-selected low-intensity pedaling (Yamaguchi et al. 2012; Yamazaki et al. 2019), increased after exhaustive cycling at severe intensity—although the silent period was

shorter—(92% peak oxygen uptake; O’Leary et al. 2016), or decreased after pedaling until exhaustion at moderate intensity (52% peak oxygen uptake; O’Leary et al. 2016).

Corticospinal excitability, assessed in a remote hand muscle was unchanged following cycling (Morris et al. 2019; Singh et al. 2014a; Smith et al. 2014; Walsh et al. 2019), but increased after running (Garnier et al. 2017). It thus seems that the mode of exercise—cycling vs running—might affect corticospinal excitability, yet more evidence is needed. All cycling studies, reported reduced short-interval intracortical inhibition (Singh et al. 2014a; Smith et al. 2014), and increased intracortical facilitation (Morris et al. 2019; Singh et al. 2014a) examined by paired-pulse TMS. Such modifications in the balance between cortical facilitation and inhibition for a remote muscle make the case that locomotor exercise is a promising strategy to modulate neuroplasticity for motor learning purposes.

As recently emphasized (Mellow et al. 2020), the diversity of experimental protocols makes it difficult to highlight any exercise characteristic primary influencing exercise-induced neuroplasticity. For instance, an exercise causing significant fatigue typically diminishes corticospinal excitability by reducing motoneurons responsiveness and increasing inhibitory nociceptive afferent feedback to the brain (Gandevia 2001), masking the effects of other characteristics such as exercise intensity may have following a shorter exercise (i.e., too short to cause significant fatigue and feedback firing). It however seems that cardiorespiratory intensity is a key parameter that influences neuroplastic changes following locomotor exercise (see Fig. 1 for an overview of the effects of locomotor exercise intensity on resulting neuroplastic changes).

Exercise intensity affects hemodynamic-related processes underlying neuroplasticity

Mechanisms by which exercise triggers neuroplasticity may be linked with the increase in circulating neurotrophic factors (e.g. the brain-derived neurotrophic factor; BDNF) and hormones (e.g. insulin-growth factor 1) in the systemic circulation, known to enhance cellular stress resistance in the brain (van Praag et al. 2014). BDNF and Insulin-growth factor 1 is released in the systemic blood circulation in response to muscle contraction (Berg and Bang 2004; Matthews et al. 2009). BDNF can also be secreted directly by neurons in response to an increase in their activity, yet whether peripheral BDNF somehow passes the brain-blood barrier or if the brain produces all the BDNF concentrated in its tissues remains unclear (Marie et al. 2018).

Similar to corticospinal excitability modulations, the greatest increases in muscle BDNF levels were reported

Changes in corticospinal and intracortical excitability following conventional or locomotor eccentric exercise

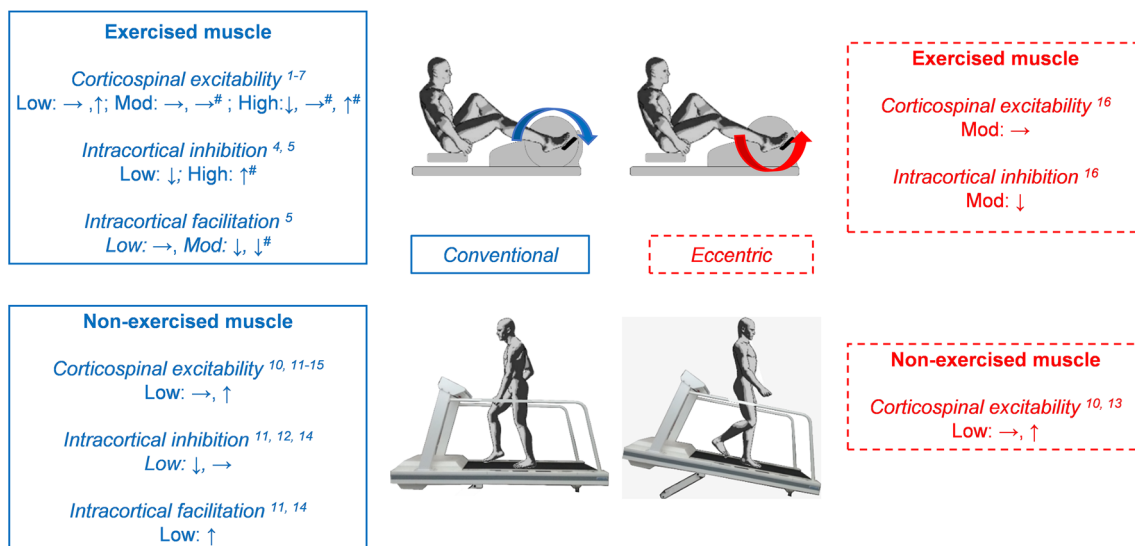


Fig. 1 Overview of the neuroplastic effects (assessed via changes in corticospinal intracortical networks responsiveness in response to transcranial magnetic stimulation) of locomotor exercises. Data related to conventional (i.e., concentric) and eccentric exercise are in blue and red font, respectively. Superscript numbers refer to the studies that provided the results featured below. Locomotor exercises were conducted at low, moderate (mod) or high cardiorespiratory intensity. [#]Indicates that exercises were carried-out until exhaustion. Reference numbers: 1: Fernandez-del-Olmo et al. (2013), Scand J Med Sci Sports; 2: Jubeau et al. (2014), PLoS One; 3: Temesi et al.

(2013), Med Sci Sports Exerc; 4: Sidhu et al. (2012), J Neurophysiol; 5: Yamaguchi et al. (2012), Exp Brain Res; 6: Yamazaki et al. (2019), Front Physiol; 7: O’Leary et al. (2016), Scand J Med Sci Sports; 8: Pitman and Semmler (2012), J Appl Physiol; 9: Williams et al. (2014), PLoS One; 10: Garnier et al. (2017), Brain Behav Res; 11: Singh et al. (2014a, b), BMC Sports Sci Med Rehabil; 12: Smith et al. (2014), Exp Brain Res; 13: Walsh et al. (2019), Sci Rep; 14: Morris et al. (2019), Eur J Neurosci; 15: Mang et al. (2016); 16: Garnier et al. (2019), Exp Brain Res

following high-intensity exercises (Knaepen et al. 2010). A likely explanation is that high-intensity exercise is accompanied by a proportional important blood flow and endothelial shear stress, responsible for BDNF release (Cefis et al. 2019). While high-intensity exercise could prompt neuroplasticity in healthy subjects, it can also increase circulating levels of cortisol (Rojas Vega et al. 2006), a hormone known to impair neuroplasticity (Sale et al. 2008) and hinder the effects of BDNF. This might explain why pedaling intensity was shown to have no influence on post-exercise corticospinal excitability of a remote hand muscle (McDonnell et al. 2013; Smith et al. 2014). Consequently, it seems that in order to promote neuroplasticity, exercise intensity should be high enough to increase BDNF levels, yet not too high to limit the release of cortisol. Even so, only high exercise intensities (80% of heart rate reserve) decreased short-interval intracortical inhibition immediately after exercise cessation (Smith et al. 2014). Symptom-limited individuals are unable to exercise at a sufficient intensity to achieve a relatively high blood flow (Barak et al. 2017), but they seem to release significant amounts of BDNF at low-intensity levels (Knaepen et al. 2010). Even if correlations were found between concentrations in circulating factors following

aerobic exercise and changes in corticospinal excitability (McDonnell et al. 2013), or functional outcomes such as an enhanced cognition are typically underlain by neuroplasticity (Nilsson et al. 2020), the causality relationship between the two remains somewhat elusive.

It is possible to induce neuroplastic changes directly via endogenous mechanisms (i.e., resulting from repeated activation of neural networks), at low cardiorespiratory intensities. The presence of such mechanisms is evidenced by non-invasive stimulation studies (see Sect. “[Non-invasive stimulation studies highlight endogenous mechanisms of neuroplasticity](#)”), and it may be possible to take advantage of them using eccentric exercise, which is already employed as a rehabilitation tool for other reasons (see Sect. “[Eccentric exercise as an alternative to trigger endogenous neuroplastic processes](#)”).

Non-invasive stimulation studies highlight endogenous mechanisms of neuroplasticity

Moderate intensity pedaling has been shown to promote neuroplasticity when preceding non-invasive brain stimulation protocols. For example, the effects of paired-associative stimulation (Mang et al. 2014; Singh et al. 2014b) or theta-burst stimulation (McDonnell et al. 2013) on corticospinal excitability assessed in a remote hand muscle were enhanced when preceded by low (~60% predicted maximal heart rate) or moderate (65–70% predicted maximal heart rate) pedaling exercise. Other research groups demonstrated the influence muscle afferent feedback exerts on acute neuroplasticity, namely it increased corticospinal excitability after the application of peripheral electrical stimulation designed to imitate muscular contraction (Chipchase et al. 2011; Schabrun et al. 2012). Authors have proposed reduced cortical inhibition or unmasked silent synaptic connections to explain this modification (Chipchase et al. 2011). In addition, the connectivity between the primary sensory and the primary motor cortex was likely increased, due to afferent inputs elicited by the mixed influence of voluntary muscle contraction and electrical stimulation (Schabrun et al. 2012). On the other hand, protocols that elicited nociceptive sensory stimulation without voluntary contraction, depressed corticospinal excitability of the stimulated muscle (Chipchase et al. 2011; Mang et al. 2010; Schabrun et al. 2012), irrespective of stimulation

frequency. In addition, Veniero and colleagues (2013) demonstrated that the increase in MEP amplitude observed following a facilitating paired-associative stimulation protocol was accompanied by a strengthened communication between the parietal and the motor cortical areas stimulated during the protocol.

Altogether, these results seem to indicate that locomotor exercise and non-invasive stimulation mainly trigger neuroplasticity via hemodynamic-related processes or repeated activation of exercise-related neural networks, respectively (see Fig. 2 for a synthesis of possible mechanisms triggering neuroplastic modulations following locomotor exercise). Even though combining the two methods allowed neuroplastic changes at moderate exercise intensities, the aforementioned drawbacks of stimulation techniques restrict the applicability of this approach. It is thus of greatest importance to find a readily implementable method providing similar benefits. Eccentric exercise (i.e., an active lengthening of the muscle), especially when locomotor, may prove efficient.

Eccentric exercise as an alternative to trigger endogenous neuroplastic processes

Eccentric exercise may be an alternative to conventional exercise, inducing neuroplasticity through endogenous mechanisms. It is known to elicit a lower cardiorespiratory demand (Abbott et al. 1952; Garnier et al. 2019; Lemire

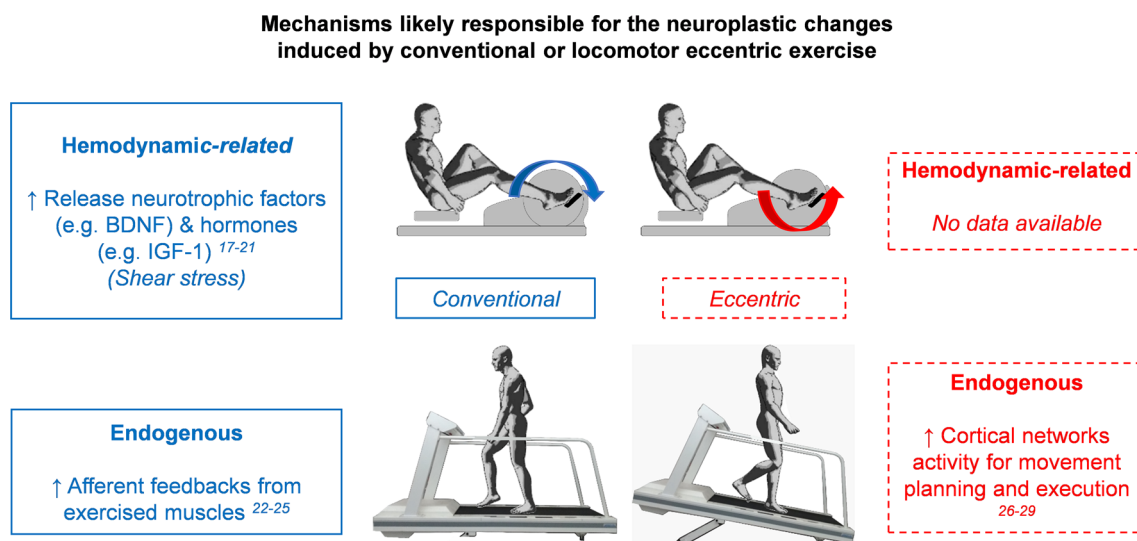


Fig. 2 Summary of the mechanisms (endogenous and/or hemodynamic-related) suggested to induce neuroplasticity after each type of locomotor exercise. Data related to conventional (i.e., concentric) and eccentric exercise are in blue and red font, respectively. Superscript numbers refer to the studies that provided the results featured below. Reference numbers: Neural Plast; 17: Berg and Bang (2004), Horm Res; 18: Matthews et al. (2009), Diabetologia; 19: Marie et al.

(2018), J Cereb Blood Flow Metab; 20: Knaepen et al. (2010), Sports Med; 21: Céfis et al. (2019), Brain Struct Funct; 22: Mang et al. (2014), JAP; 23: Singh et al. (2014a, b), Exp Brain Res; 24: Chipchase et al. (2011), Arch Phys Med Rehabil; 25: Schabrun et al. (2012), PLoS One; Exp Brain Res; 26: Fang et al. (2004), Brain Res; 27: Olsson et al. (2012), Front Hum Neurosci; 28: Fang et al. (2001), J Neurophysiol; 29: Borot et al. (2018), Brain Sci

et al. 2019) and perceived effort (Clos et al. 2019; Elmer and Martin 2010) than conventional exercise at the same work rate. It has also been shown to induce limited muscle damage in pathological populations, such as individuals suffering from the chronic obstructive pulmonary disease (Pageaux et al. 2019; Vieira et al. 2011) or obesity (Julian et al. 2018; Thomazo et al. 2019), while exercising at high-to-moderate force levels. Given the “challenging” brain control of eccentric contractions (Perrey 2018), such an exercise could foster neuroplasticity. Indeed, when executing eccentric contractions, the movement-related cortical potential, as assessed using electroencephalography, was of greater magnitude and started earlier before the movement (Fang et al. 2001, 2004) than when performing concentric contractions. Other studies reported greater rises in blood-oxygen-level-dependent (BOLD) signal in the primary sensory cortex (Yue et al. 2000) and in the supplementary motor area (Kwon and Park 2011) during wrist flexion movement, or in pre-frontal cortex during imagined eccentric than concentric elbow flexions (Olsson et al. 2012). Finally, near-infrared spectroscopy revealed a greater activation of the contralateral primary motor cortex during eccentric than concentric elbow flexions (Borot et al. 2018). These specific cortical activations before the onset of the movement were proposed to have a role in limiting the mechanical strain exerted on the muscle–tendon complex in order to preserve it from damage (Fang et al. 2004; Olsson et al. 2012).

As for conventional exercise, the features (e.g., volume, intensity) of eccentric exercise likely influence the way it modulates corticospinal excitability, notably whether the exercise involves a single joint or is locomotor.

Short-interval intracortical inhibition was lower during eccentric than concentric index finger abduction (Opie and Semmler 2016). Consistent findings also reported lower corticospinal excitability in eccentric compared with concentric single-joint contractions (Fang et al. 2004; Sekiguchi et al. 2003). Greater spinal inhibition, mediated by supraspinal mechanisms, was thus proposed to regulate the motor command, again to preserve the integrity of the muscle–tendon complex (Sekiguchi et al. 2001, 2003).

The mode of muscle contraction did not affect corticospinal excitability changes evaluated after elbow flexions (Latella et al. 2018; Löscher and Nordlund 2002) or knee extensions (Clos et al. 2020; Garnier et al. 2018). Some authors nevertheless reported reductions in short-interval intracortical inhibition (lasting 2 h, Pitman and Semmler 2012), long-interval intracortical inhibition and silent period duration (Škarabot et al. 2019a), and increases in intracortical facilitation (lasting 1 h, Latella et al. 2018). These changes were suggested to be the consequence of impaired motor control resulting from muscle damage (Pitman and Semmler 2012; Škarabot et al. 2019a). The long-lasting influence of eccentric contractions on cortical processes

might also result from the complexity of the motor control required to perform these exercises—greater than for concentric contractions (Latella et al. 2018). This shift in the inhibition-excitation balance at the cortical level seems to exceed the brain hemisphere of the primary motor cortex controlling the active limb (i.e., the left hemisphere if the right limb is active). Magnetically stimulating the ipsilateral motor cortex during strong unilateral eccentric flexor carpi contractions, Howatson et al. (2011) found lower short-interval intracortical and inter-hemispheric inhibitions along with greater intra-cortical facilitation, than during same-torque concentric contractions. These phenomena may be amplified during a locomotor eccentric exercise as both limbs contract. From a rehabilitation point of view, the specific neural responses to eccentric contractions, related to the cross-education effect, could promote gains in the neuromuscular function of immobilized limbs. For instance, studies reported greater isometric and eccentric- but not concentric- strength gains in forearm flexors (Kidgell et al. 2015) and knee extensors (Hortobágyi et al. 1997) following an eccentric than concentric unilateral resistance training program with the contralateral homologous muscle. Using TMS pulses and surface EMG recordings, these authors suggested that eccentric strength training increases the excitability of the ipsilateral corticospinal tract (Kidgell et al. 2015) and enhances voluntary drive to untrained muscles (Hortobágyi et al. 1997).

Little is known about how the mode of muscle contraction affects neuroplastic changes following locomotor eccentric exercise (Fig. 1), which should combine a longer and more pronounced activation of motor and sensory cortical networks than its concentric counterpart (as shown in single-joint exercises), with a low—but potentially significant—hemodynamic solicitation. Despite this rationale, the model of muscle contraction does not seem to affect the global changes in corticospinal excitability measured in exercised lower limb or remote upper limb muscles, regardless of whether corticospinal excitability increased (Garnier et al. 2017, 2019) or remained unaffected (Walsh et al. 2019). Locomotor eccentric exercise may nevertheless have the potential to stimulate brain plasticity in a way partly similar to motor learning (Floyer-Lea et al. 2006; Rosenkranz et al. 2007). In fact, studies from our laboratory suggested that decline walking could specifically modulate the excitability of transcerebellar sensory pathway when associated with paired-associative stimulation (Garnier et al. 2017), and decrease short-interval intracortical inhibition assessed in an exercised muscle when implemented alone (Garnier et al. 2019).

Furthermore, eccentric cycling, whose effects on neuroplasticity are mostly unknown (Clos et al. 2019; Walsh et al. 2019), is increasingly available in rehabilitation centers. This exercise modality allows those unable to walk due

to joint pathologies or obesity to complete locomotor eccentric exercises. In addition to allowing force gains (Hoppeler 2016), and decreasing fat mass and increasing lean mass (Julian et al. 2018) while being well-tolerated in patients (LaStayo et al. 2013; Pageaux et al. 2019), eccentric cycling might enhance neuroplasticity and thus deserves its own set of investigations.

Research perspectives

The potential of locomotor exercises to shape neuroplasticity in ways beneficial to patients (Fig. 1) and several likely underlying mechanisms (Figs. 2) provide new research perspectives. First, studies are required to further describe the influence of conventional and locomotor eccentric exercise characteristics such as intensity, duration, induced-fatigue (related to training status), or movement frequency (e.g., pedaling cadence—Sidhu and Lauber 2020), to optimize clinical exercise protocols. Second, locomotor exercise-induced neuroplasticity should be assessed along with functional outcomes (e.g., cognitive or motor task), which has seldom been the case thus far (Alibazi et al. 2020). Third, there is a need to move beyond acute responses to test the influence of a locomotor exercise program alone (i.e., without an associated stimulation protocol) on the plasticity of brain neural networks. Fourth, investigations should focus on populations specificities (i.e., pathologies and age) both in relation to the most appropriate type(s) of exercise for each population and to the mechanisms underlying neuroplasticity-mediated functional outcomes. Fifth and final, one way of testing the endogenous hypothesis behind the neuroplastic effects of eccentric exercise is to try to fathom the influence of muscle afferent feedback. Solutions may include the use of paired-pulse TMS following locomotor eccentric exercise performed under pharmacological blockade of type III/IV afferences, or during mental imagery of eccentric exercise. Either downhill walking/running or eccentric cycling can be used to carry out these perspectives, yet eccentric cycling seems more suited to the use of TMS during exercise provided the relative stability of the participant's head it allows.

Conclusion

Conventional and eccentric locomotor exercises can both lead to decreases in intracortical inhibition and increases in intracortical facilitation, which is also the case of the learning of a basic motor task. The changes induced by conventional exercise seem to originate mainly from hemodynamic mechanisms causing the release of neurotrophic factors, while those triggered by locomotor eccentric exercise seem

to be the result of repeated activation of neural networks, and maybe of hemodynamic processes as well. Furthermore, the low cardiorespiratory response to eccentric contractions adds to the relevance of this exercise modality as an alternative to conventional rehabilitation protocols in weak patients.

In short, we believe it is time for clinical science to widen its focus to scrutinize eccentric exercise-induced neuroplasticity.

Author contributions All the authors decided of the review boundaries. PC and YG drafted the manuscript. YG and RL drew the figures. PC finalized the manuscript. All the authors critically revised and approved the final version of the manuscript.

Funding This research work was supported by the French National Research Agency (ANR-15-CE19-0023) and the Région Bourgogne Franche-Comté (2018-BFCO-SR-P51).

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare no conflict of interest.

References

- Abbott BC, Bigland B, Ritchie JM (1952) The physiological cost of negative work. *J Physiol* 117:380–390. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004755>
- Abraham WC (2008) Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat Rev Neurosci* 9:387. <https://doi.org/10.1038/nrn2356>
- Alibazi RJ, Pearce AJ, Rostami M, Frazer AK, Brownstein C, Kidgell DJ (2020) Determining the intracortical responses after a single session of aerobic exercise in young healthy individuals: a systematic review and best evidence synthesis. *J Strength Cond Res*. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000003884> (**Publish Ahead of Print**)
- Barak OF, Mladinov S, Hoiland RL, Tremblay JC, Thom SR, Yang M, Mijacika T, Dujic Z (2017) Disturbed blood flow worsens endothelial dysfunction in moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep* 7:16929. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17249-6>
- Berg U, Bang P (2004) Exercise and circulating insulin-like growth factor I. *Horm Res* 62(Suppl 1):50–58. <https://doi.org/10.1159/000080759>
- Borot L, Vergotte G, Perrey S (2018) Different hemodynamic responses of the primary motor cortex accompanying eccentric and concentric movements: a functional NIRS study. *Brain Sci*. <https://doi.org/10.3390/brainsci8050075>
- Brasil-Neto JP, Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Cammarota A, Cohen LG, Hallett M (1993) Postexercise depression of motor evoked potentials: a measure of central nervous system fatigue. *Exp Brain Res* 93:181–184
- Brumitt J, Matheson JW, Meira EP (2013) Core stabilization exercise prescription, part 2: a systematic review of motor control and general (global) exercise rehabilitation approaches for patients with low back pain. *Sports Health* 5:510–513. <https://doi.org/10.1177/1941738113502634>

- Cefis M, Prigent-Tessier A, Quirié A, Pernet N, Marie C, Garnier P (2019) The effect of exercise on memory and BDNF signaling is dependent on intensity. *Brain Struct Funct* 224:1975–1985. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01889-7>
- Chen R (2004) Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 154:1–10. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1684-1>
- Chipchase LS, Schabrun SM, Hodges PW (2011) Corticospinal excitability is dependent on the parameters of peripheral electric stimulation: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil* 92:1423–1430. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.01.011>
- Clos P, Laroche D, Stapley PJ, Lepers R (2019) Neuromuscular and perceptual responses to sub-maximal eccentric cycling. *Front Physiol*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00354>
- Clos P, Garnier Y, Martin A, Lepers R (2020) Corticospinal excitability is altered similarly following concentric and eccentric maximal contractions. *Eur J Appl Physiol*. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04377-7>
- Condliffe EG, Jeffery DT, Emery DJ, Treit S, Beaulieu C, Gorassini MA (2019) Full activation profiles and integrity of corticospinal pathways in adults with bilateral spastic cerebral palsy. *Neurorehabil Neural Repair* 33:59–69. <https://doi.org/10.1177/1545968318818898>
- Dancause N, Nudo RJ (2011) Shaping plasticity to enhance recovery after injury. *Prog Brain Res* 192:273–295. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53355-5.00015-4>
- Dauwan M, Begemann MJH, Heringa SM, Sommer IE (2016) Exercise improves clinical symptoms, quality of life, global functioning, and depression in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 42:588–599. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv164>
- Dayan E, Cohen LG (2011) Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron* 72:443–454. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.10.008>
- Elmer SJ, Martin JC (2010) Joint-specific power loss after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc* 42:1723–1730. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181d60ead>
- Fang Y, Siemionow V, Sahgal V, Xiong F, Yue GH (2001) Greater movement-related cortical potential during human eccentric versus concentric muscle contractions. *J Neurophysiol* 86:1764–1772. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.4.1764>
- Fang Y, Siemionow V, Sahgal V, Xiong F, Yue GH (2004) Distinct brain activation patterns for human maximal voluntary eccentric and concentric muscle actions. *Brain Res* 1023:200–212. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.07.035>
- Farzan F, Barr MS, Hoppenbrouwers SS, Fitzgerald PB, Chen R, Pascual-Leone A, Daskalakis ZJ (2013) The EEG correlates of the TMS-induced EMG silent period in humans. *NeuroImage* 83:120–134. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.059>
- Fernandez-del-Olmo M, Rodriguez FA, Marquez G, Iglesias X, Marina M, Benitez A, Vallejo L, Acero RM (2013) Isometric knee extensor fatigue following a Wingate test: peripheral and central mechanisms. *Scand J Med Sci Sports* 23:57–65. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2011.01355.x>
- Finn HT, Rouffet DM, Kennedy DS, Green S, Taylor JL (2018) Motoneuron excitability of the quadriceps decreases during a fatiguing submaximal isometric contraction. *J Appl Physiol* 1985(124):970–979. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00739.2017>
- Fleg JL (2012) Aerobic exercise in the elderly: a key to successful aging. *Discov Med* 13:223–228
- Floyer-Lea A, Wylezinska M, Kincses T, Matthews PM (2006) Rapid modulation of GABA concentration in human sensorimotor cortex during motor learning. *J Neurophysiol* 95:1639–1644. <https://doi.org/10.1152/jn.00346.2005>
- Gandevia SC (2001) Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 81:1725–1789. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1725>
- Garnier YM, Lepers R, Stapley PJ, Papaxanthis C, Paizis C (2017) Changes in cortico-spinal excitability following uphill versus downhill treadmill exercise. *Behav Brain Res* 317:242–250. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.051>
- Garnier YM, Paizis C, Lepers R (2018) Corticospinal changes induced by fatiguing eccentric versus concentric exercise. *Eur J Sport Sci*. <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1497090>
- Garnier YM, Paizis C, Martin A, Lepers R (2019) Corticospinal excitability changes following downhill and uphill walking. *Exp Brain Res* 237:2023–2033. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05576-1>
- Goodall S, Howatson G, Thomas K (2018) Modulation of specific inhibitory networks in fatigued locomotor muscles of healthy males. *Exp Brain Res* 236:463–473. <https://doi.org/10.1007/s00221-017-5142-x>
- Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thieckbroom GW, Rossini PM, Ziemann U, Valls-Solé J, Siebner HR (2012) A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 123:858–882. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>
- Gu Q (2002) Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience* 111:815–835. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00026-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00026-X)
- Hallett M (2007) Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 55:187–199. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Hoppeler H (2016) Moderate load eccentric exercise; a distinct novel training modality. *Front Physiol*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00483>
- Hortobágyi T, Lambert NJ, Hill JP (1997) Greater cross education following training with muscle lengthening than shortening. *Med Sci Sports Exerc* 29:107–112
- Howatson G, Taylor MB, Rider P, Motawar BR, McNally MP, Solnik S, DeVita P, Hortobágyi T (2011) Ipsilateral motor cortical responses to TMS during lengthening and shortening of the contralateral wrist flexors. *Eur J Neurosci* 33:978–990. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07567.x>
- Hummel FC, Steven B, Hoppe J, Heise K, Thomalla G, Cohen LG, Gerloff C (2009) Deficient intracortical inhibition (SICI) during movement preparation after chronic stroke. *Neurology* 72:1766–1772. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a609c5>
- Jubeau M, Rupp T, Perrey S, Temesi J, Wuyam B, Levy P, Verges S, Millet GY (2014) Changes in voluntary activation assessed by transcranial magnetic stimulation during prolonged cycling exercise. *PLoS ONE* 9:e89157. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089157>
- Julian V, Thivel D, Miguet M, Pereira B, Costes F, Coudeyre E, Duclos M, Richard R (2018) Eccentric cycling is more efficient in reducing fat mass than concentric cycling in adolescents with obesity. *Scand J Med Sci Sports*. <https://doi.org/10.1111/sms.13301>
- Kennedy DS, McNeil CJ, Gandevia SC, Taylor JL (2016) Effects of fatigue on corticospinal excitability of the human knee extensors. *Exp Physiol* 101:1552–1564. <https://doi.org/10.1113/EP085753>
- Kidgell DJ, Frazer AK, Daly RM, Rantalainen T, Ruotsalainen I, Ahtainen J, Avela J, Howatson G (2015) Increased cross-education of muscle strength and reduced corticospinal inhibition following eccentric strength training. *Neuroscience* 300:566–575. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.057>
- Kleim JA, Jones TA (2008) Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. *J Speech Lang Hear Res*. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2008\)018](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2008)018)
- Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R (2010) Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived

- neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Med* 40:765–801. <https://doi.org/10.2165/11534530-000000000-00000>
- Kotan S, Kojima S, Miyaguchi S, Sugawara K, Onishi H (2015) Depression of corticomotor excitability after muscle fatigue induced by electrical stimulation and voluntary contraction. *Front Hum Neurosci* 9:363. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00363>
- Kwon Y-H, Park J-W (2011) Different cortical activation patterns during voluntary eccentric and concentric muscle contractions: an fMRI study. *NeuroRehabilitation* 29:253–259. <https://doi.org/10.3233/NRE-2011-0701>
- LaStayo P, Marcus R, Dibble L, Frajacomo F, Lindstedt S (2013) Eccentric exercise in rehabilitation: safety, feasibility, and application. *J Appl Physiol* 116:1426–1434. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00008.2013>
- Latella C, Goodwill AM, Muthalib M, Hendy AM, Major B, Nosaka K, Teo WP (2018) Effects of eccentric versus concentric contractions of the biceps brachii on intracortical inhibition and facilitation. *Scand J Med Sci Sports*. <https://doi.org/10.1111/sms.13334>
- Lemire M, Hureau TJ, Remetter R, Geny B, Kouassi BYL, Lonsdorfer E, Isner-Horobeti M-E, Favret F, Dufour SP (2019) Trail runners cannot reach V[Combining Dot Above]O₂max during a maximal incremental downhill test. *Med Sci Sports Exerc*. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002240>
- Löscher WN, Nordlund MM (2002) Central fatigue and motor cortical excitability during repeated shortening and lengthening actions: central fatigue in dynamic actions. *Muscle Nerve* 25:864–872. <https://doi.org/10.1002/mus.10124>
- Mang CS, Lagerquist O, Collins DF (2010) Changes in corticospinal excitability evoked by common peroneal nerve stimulation depend on stimulation frequency. *Exp Brain Res* 203:11–20. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2202-x>
- Mang CS, Snow NJ, Campbell KL, Ross CJD, Boyd LA (2014) A single bout of high-intensity aerobic exercise facilitates response to paired associative stimulation and promotes sequence-specific implicit motor learning. *J Appl Physiol* 116:1325–1336. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00498.2014>
- Mang CS, Brown KE, Neva JL, Snow NJ, Campbell KL, Boyd LA (2016) Promoting motor cortical plasticity with acute aerobic exercise: a role for cerebellar circuits. *Neural Plast*. 2016:6797928. <https://doi.org/10.1155/2016/6797928>
- Marie C, Pedard M, Quirié A, Tessier A, Garnier P, Totson P, Demougeot C (2018) Brain-derived neurotrophic factor secreted by the cerebral endothelium: a new actor of brain function? *J Cereb Blood Flow Metab* 38:935–949. <https://doi.org/10.1177/0271678X18766772>
- Matthews VB, Aström M-B, Chan MHS, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, Akerström T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, Bruunsgaard H, Pedersen BK, Febbraio MA (2009) Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia* 52:1409–1418. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1364-1>
- McDonnell MN, Buckley JD, Opie GM, Ridding MC, Semmler JG (2013) A single bout of aerobic exercise promotes motor cortical neuroplasticity. *J Appl Physiol* 114:1174–1182. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01378.2012>
- Mellow ML, Goldsworthy MR, Coussens S, Smith AE (2020) Acute aerobic exercise and neuroplasticity of the motor cortex: a systematic review. *J Sci Med Sport* 23:408–414. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.10.015>
- Morris TP, Fried PJ, Macone J, Stillman A, Gomes-Osman J, Costa-Miserachs D, Tormos Muñoz JM, Santarnecchi E, Pascual-Leone A (2019) Light aerobic exercise modulates executive function and cortical excitability. *Eur J Neurosci*. <https://doi.org/10.1111/ejn.14593>
- Müller JFM, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U (2007) Homeostatic plasticity in human motor cortex demonstrated by two consecutive sessions of paired associative stimulation. *Eur J Neurosci* 25:3461–3468. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05603.x>
- Nepveu J-F, Thiel A, Tang A, Fung J, Lundbye-Jensen J, Boyd LA, Roig M (2017) A single bout of high-intensity interval training improves motor skill retention in individuals with stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 31:726–735. <https://doi.org/10.1177/1545968317718269>
- Nilsson J, Ekblom Ö, Ekblom M, Lebedev A, Tarassova O, Moberg M, Lövdén M (2020) Acute increases in brain-derived neurotrophic factor in plasma following physical exercise relates to subsequent learning in older adults. *Sci Rep* 10:4395. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60124-0>
- Nitsche MA, Müller-Dahlhaus F, Paulus W, Ziemann U (2012) The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs. *J Physiol* 590:4641–4662. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.232975>
- O’Leary TJ, Morris MG, Collett J, Howells K (2016) Central and peripheral fatigue following non-exhaustive and exhaustive exercise of disparate metabolic demands. *Scand J Med Sci Sports* 26:1287–1300. <https://doi.org/10.1111/sms.12582>
- Olsson C-J, Hedlund M, Sojka P, Lundström R, Lindström B (2012) Increased prefrontal activity and reduced motor cortex activity during imagined eccentric compared to concentric muscle actions. *Front Hum Neurosci* 6:255. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00255>
- Opie GM, Semmler JG (2016) Intracortical inhibition assessed with paired-pulse transcranial magnetic stimulation is modulated during shortening and lengthening contractions in young and old adults. *Brain Stimul* 9:258–267. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.12.005>
- Pageaux B, Besson D, Casillas J-M, Lepers R, Gremeaux V, Ornetti P, Gouteron A, Laroche D (2019) Progressively increasing the intensity of eccentric cycling over four training sessions: a feasibility study in coronary heart disease patients. *Ann Phys Rehabil Med*. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.09.007>
- Perrey S (2018) Brain activation associated with eccentric movement: a narrative review of the literature. *Eur J Sport Sci* 18:75–82. <https://doi.org/10.1080/17461391.2017.1391334>
- Pitman BM, Semmler JG (2012) Reduced short-interval intracortical inhibition after eccentric muscle damage in human elbow flexor muscles. *J Appl Physiol* 113:929–936. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00361.2012>
- Rojas Vega S, Strüder HK, Vera Wahrmann B, Schmidt A, Bloch W, Hollmann W (2006) Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *Brain Res* 1121:59–65. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.105>
- Rosenkranz K, Kacar A, Rothwell JC (2007) Differential modulation of motor cortical plasticity and excitability in early and late phases of human motor learning. *J Neurosci* 27:12058–12066. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2663-07.2007>
- Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA (2008) Cortisol inhibits neuroplasticity induction in human motor cortex. *J Neurosci* 28:8285–8293. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1963-08.2008>
- Schabrun SM, Ridding MC, Galea MP, Hodges PW, Chipchase LS (2012) Primary sensory and motor cortex excitability are co-modulated in response to peripheral electrical nerve stimulation. *PLoS ONE* 7:e51298. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051298>
- Sekiguchi H, Kimura T, Yamanaka K, Nakazawa K (2001) Lower excitability of the corticospinal tract to transcranial magnetic

- stimulation during lengthening contractions in human elbow flexors. *Neurosci Lett* 312:83–86
- Sekiguchi H, Nakazawa K, Suzuki S (2003) Differences in recruitment properties of the corticospinal pathway between lengthening and shortening contractions in human soleus muscle. *Brain Res* 977:169–179
- Sidhu S, Lauber B (2020) Freely chosen cadence during cycling attenuates intracortical inhibition and increases intracortical facilitation compared to a similar fixed cadence. *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.06.021>
- Sidhu SK, Hoffman BW, Cresswell AG, Carroll TJ (2012) Corticospinal contributions to lower limb muscle activity during cycling in humans. *J Neurophysiol* 107:306–314. <https://doi.org/10.1152/jn.00212.2011>
- Sidhu SK, Cresswell AG, Carroll TJ (2013) Corticospinal responses to sustained locomotor exercises: moving beyond single-joint studies of central fatigue. *Sports Med* 43:437–449. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0020-6>
- Singh AM, Duncan RE, Neva JL, Staines WR (2014a) Aerobic exercise modulates intracortical inhibition and facilitation in a nonexercised upper limb muscle. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 6:23. <https://doi.org/10.1186/2052-1847-6-23>
- Singh AM, Neva JL, Staines WR (2014b) Acute exercise enhances the response to paired associative stimulation-induced plasticity in the primary motor cortex. *Exp Brain Res* 232:3675–3685. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-4049-z>
- Škarabot J, Ansdell P, Temesi J, Howatson G, Goodall S, Durbaba R (2019a) Neurophysiological responses and adaptation following repeated bouts of maximal lengthening contractions in young and older adults. *J Appl Physiol*. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00494.2019>
- Škarabot J, Mesquita RNO, Brownstein CG, Ansdell P (2019b) Myths and methodologies: How loud is the story told by the transcranial magnetic stimulation-evoked silent period? *Exp Physiol* 104:635–642. <https://doi.org/10.1113/EP087557>
- Smith AE, Goldsworthy MR, Garside T, Wood FM, Ridding MC (2014) The influence of a single bout of aerobic exercise on short-interval intracortical excitability. *Exp Brain Res* 232:1875–1882. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-3879-z>
- Steib S, Wanner P, Adler W, Winkler J, Klucken J, Pfeifer K (2018) A single bout of aerobic exercise improves motor skill consolidation in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 10:328. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00328>
- Südhof TC, Malenka RC (2008) Understanding synapses: past, present, and future. *Neuron* 60:469–476. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.011>
- Temesi J, Arnal PJ, Davranche K, Bonnefoy R, Levy P, Verges S, Millet GY (2013) Does central fatigue explain reduced cycling after complete sleep deprivation? *Med Sci Sports Exerc* 45:2243–2253. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31829ce379>
- Thomazo J-B, Contreras Pastenes J, Pipe CJ, Le Révérend B, Wandersman E, Prevost AM (2019) Probing in-mouth texture perception with a biomimetic tongue. *J R Soc Interface* 16:20190362. <https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0362>
- Tsai C-L, Pai M-C, Ukropec J, Ukropcová B (2019) Distinctive effects of aerobic and resistance exercise modes on neurocognitive and biochemical changes in individuals with mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res* 16:316–332. <https://doi.org/10.2174/1567205016666190228125429>
- van Praag H, Fleshner M, Schwartz MW, Mattson MP (2014) Exercise, energy intake, glucose homeostasis, and the brain. *J Neurosci* 34:15139–15149. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2814-14.2014>
- Veniero D, Ponzio V, Koch G (2013) Paired associative stimulation enforces the communication between interconnected areas. *J Neurosci* 33:13773–13783. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1777-13.2013>
- Vieira DSR, Baril J, Richard R, Perrault H, Bourbeau J, Taivassalo T (2011) Eccentric cycle exercise in severe COPD: feasibility of application. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis* 8:270–274. <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.579926>
- Vucic S, Kiernan MC (2017) Transcranial magnetic stimulation for the assessment of neurodegenerative disease. *Neurotherapeutics* 14:91–106. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0487-6>
- Vucic S, Cheah BC, Kiernan MC (2011) Dissecting the mechanisms underlying short-interval intracortical inhibition using exercise. *Cereb Cortex* 19(12):1639–1644. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq235>
- Walsh JA, Stapley PJ, Shemmell JBH, Lepers R, McAndrew DJ (2019) Global corticospinal excitability as assessed in a non-exercised upper limb muscle compared between concentric and eccentric modes of leg cycling. *Sci Rep* 9:19212. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55858-5>
- Weavil JC, Amann M (2018) Corticospinal excitability during fatiguing whole body exercise. *Prog Brain Res* 240:219–246. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.07.011>
- Williams PS, Hoffman RL, Clark BC (2014) Cortical and spinal mechanisms of task failure of sustained submaximal fatiguing contractions. *PLoS ONE* 9:e93284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093284>
- Yacyshyn AF, Woo EJ, Price MC, McNeil CJ (2016) Motoneuron responsiveness to corticospinal tract stimulation during the silent period induced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 234:3457–3463. <https://doi.org/10.1007/s00221-016-4742-1>
- Yamaguchi T, Fujiwara T, Liu W, Liu M (2012) Effects of pedaling exercise on the intracortical inhibition of cortical leg area. *Exp Brain Res* 218:401–406. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3026-7>
- Yamazaki Y, Sato D, Yamashiro K, Nakano S, Onishi H, Maruyama A (2019) Acute low-intensity aerobic exercise modulates intracortical inhibitory and excitatory circuits in an exercised and a non-exercised muscle in the primary motor cortex. *Front Physiol* 10:1361. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01361>
- Yue GH, Liu JZ, Siemionow V, Ranganathan VK, Ng TC, Sahgal V (2000) Brain activation during human finger extension and flexion movements. *Brain Res* 856:291–300. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)02385-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02385-9)

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Terms and Conditions

Springer Nature journal content, brought to you courtesy of Springer Nature Customer Service Center GmbH (“Springer Nature”).

Springer Nature supports a reasonable amount of sharing of research papers by authors, subscribers and authorised users (“Users”), for small-scale personal, non-commercial use provided that all copyright, trade and service marks and other proprietary notices are maintained. By accessing, sharing, receiving or otherwise using the Springer Nature journal content you agree to these terms of use (“Terms”). For these purposes, Springer Nature considers academic use (by researchers and students) to be non-commercial.

These Terms are supplementary and will apply in addition to any applicable website terms and conditions, a relevant site licence or a personal subscription. These Terms will prevail over any conflict or ambiguity with regards to the relevant terms, a site licence or a personal subscription (to the extent of the conflict or ambiguity only). For Creative Commons-licensed articles, the terms of the Creative Commons license used will apply.

We collect and use personal data to provide access to the Springer Nature journal content. We may also use these personal data internally within ResearchGate and Springer Nature and as agreed share it, in an anonymised way, for purposes of tracking, analysis and reporting. We will not otherwise disclose your personal data outside the ResearchGate or the Springer Nature group of companies unless we have your permission as detailed in the Privacy Policy.

While Users may use the Springer Nature journal content for small scale, personal non-commercial use, it is important to note that Users may not:

1. use such content for the purpose of providing other users with access on a regular or large scale basis or as a means to circumvent access control;
2. use such content where to do so would be considered a criminal or statutory offence in any jurisdiction, or gives rise to civil liability, or is otherwise unlawful;
3. falsely or misleadingly imply or suggest endorsement, approval, sponsorship, or association unless explicitly agreed to by Springer Nature in writing;
4. use bots or other automated methods to access the content or redirect messages
5. override any security feature or exclusionary protocol; or
6. share the content in order to create substitute for Springer Nature products or services or a systematic database of Springer Nature journal content.

In line with the restriction against commercial use, Springer Nature does not permit the creation of a product or service that creates revenue, royalties, rent or income from our content or its inclusion as part of a paid for service or for other commercial gain. Springer Nature journal content cannot be used for inter-library loans and librarians may not upload Springer Nature journal content on a large scale into their, or any other, institutional repository.

These terms of use are reviewed regularly and may be amended at any time. Springer Nature is not obligated to publish any information or content on this website and may remove it or features or functionality at our sole discretion, at any time with or without notice. Springer Nature may revoke this licence to you at any time and remove access to any copies of the Springer Nature journal content which have been saved.

To the fullest extent permitted by law, Springer Nature makes no warranties, representations or guarantees to Users, either express or implied with respect to the Springer nature journal content and all parties disclaim and waive any implied warranties or warranties imposed by law, including merchantability or fitness for any particular purpose.

Please note that these rights do not automatically extend to content, data or other material published by Springer Nature that may be licensed from third parties.

If you would like to use or distribute our Springer Nature journal content to a wider audience or on a regular basis or in any other manner not expressly permitted by these Terms, please contact Springer Nature at

onlineservice@springernature.com



Article

Leg Muscle Activity and Perception of Effort before and after Four Short Sessions of Submaximal Eccentric Cycling

Pierre Clos * and Romuald Lepers

INSERM UMR1093-CAPS, Université Bourgogne Franche-Comté, UFR des Sciences du Sport, F-21000 Dijon, France; romuald.lepers@u-bourgogne.fr

* Correspondence: pierre.clos@u-bourgogne.fr

Received: 21 September 2020; Accepted: 18 October 2020; Published: 22 October 2020



Abstract: *Background:* This study tested muscle activity (EMG) and perception of effort in eccentric (ECC) and concentric (CON) cycling before and after four sessions of both. *Methods:* Twelve volunteers naïve to ECC cycling attended the laboratory six times. On day 1, they performed a CON cycling peak power output (PPO) test. They then carried-out four sessions comprising two sets of 1 to 1.5-min cycling bouts at 5 intensities (30, 45, 60, 75, and 90% PPO) in ECC and CON cycling. On day 2 and day 6 (two weeks apart), EMG root mean square of the vastus lateralis (VL), rectus femoris (RF), biceps femoris (BF), and soleus (SOL) muscles, was averaged from 15 to 30 s within each 1-min bout and perception of effort was asked after 45 s. *Results:* Before the four cycling sessions, while VL EMG was lower in ECC than CON cycling, most variables were not different. Afterwards, ECC cycling exhibited lower RF EMG at 75 and 90% PPO (all $p < 0.02$), lower VL and BF EMG at all exercise intensities (all $p < 0.02$), and inferior SOL EMG (all $p < 0.04$) except at 45% PPO ($p = 0.07$). Perception of effort was lower in ECC cycling at all exercise intensities (all $p < 0.03$) but 60% PPO ($p = 0.11$). *Conclusions:* After four short sessions of ECC cycling, the activity of four leg muscles and perception of effort became lower in ECC than in CON cycling at most of five power outputs, while they were similar before.

Keywords: semi-recumbent cycling; electromyography; familiarization; interindividual variability

1. Introduction

In contrast to the type of pedaling we all know (i.e., concentric (CON) cycling), eccentric (ECC) cycling makes the muscle lengthen while contracting. Mostly implemented on semi-recumbent bicycles, it consists in resisting the force of the pedals that are driven backward by an engine. Submaximal ECC cycling is used as a rehabilitation tool because of its low cardiorespiratory demand associated with a relatively high force output [1–6]. When matched for power output, 16 sessions of CON or ECC cycling improved maximal voluntary force similarly, but ECC cycling was perceived easier [7].

As ECC cycling is often utterly new to individuals, most studies familiarized their participants with it, which refines their motor control and translates into lower muscle activity (EMG) [8]. In Peñailillo et al., (2013), volunteers merely pedaled for 5 min at a power output of 50 W, whereas in Lechauve et al., (2014) they completed 6 sessions lasting 5 to 15 min at an intensity ranging from 50 W to 300 W. Despite these differences, the EMG (root mean square, RMS) of all leg muscles studied was systematically lower in ECC than CON cycling at the same power output: this was the case for the vastus lateralis muscle (VL) [9–12], the rectus femoris (RF), and the biceps femoris (BF) muscles [11,12], and for the vastus medialis muscle [12]. These studies used single exercise intensities ranging from 65 to 85% CON cycling peak power output (PPO).

Only LaStayo et al., (2008) [13] addressed the changes in leg muscle EMG following several sessions of submaximal ECC cycling, observing a decrease in VL muscle EMG RMS during ECC cycling at a power output of 200 W, after eight weeks of training.

The present investigation aimed to follow-up on aspects of the study of Lastayo et al. (2008), by comparing the EMG RMS in CON with ECC cycling. However, given the novelty of ECC cycling, we performed measurements while participants were not familiar with the task (they had pedaled for 3 min only), and after four short sessions of ECC and CON cycling (comprising 10 to 15 min of both). In order to provide a more comprehensive view of the changes observed, pedaling intensities ranged from 30 to 90% PPO and the activity of four leg muscles was assessed. ECC cycling also elicits particular perceptual responses [14], the gap in EMG RMS at a given mechanical power output is accompanied by a perception of less effort in ECC than in CON cycling [13,15–17]. The second aim of this study was therefore to assess whether the four cycling sessions would affect perception of effort.

Based on preliminary results, we expected that the typically observed lower muscle activity during ECC than CON contraction at a given power output would be counterbalanced by factors related to the novelty of the task. Consequently, we hypothesized that EMG RMS of the four leg muscles studied would not differ between ECC and CON cycling before the cycling sessions, but that it would be lower in ECC than CON cycling afterwards. Changes in perception of effort would mirror changes in muscle activity given the strong correlation between the two parameters [18].

2. Material and Methods

2.1. Participants

Based on the difference in EMG reported by Lastayo et al., (2008) before training, a required sample size of 10 was calculated for a one-tail matched pairs test, an effect size of $d = 0.9$, an alpha level of 0.05 and power of 0.8.

Twelve healthy leisurely active volunteers, naïve to ECC cycling (8 men and 4 women; 24 ± 2 years; 174 ± 8 cm; 67 ± 11 kg) signed an informed consent form. The study was conducted in accordance with the declaration of Helsinki (2008).

2.2. Experimental Approach

Participants attended the laboratory on 6 different days (Figure 1). Two semi-recumbent cycle ergometers were used for steady-power CON (Ergoline GmbH, Lidenstrabe, Germany) and ECC (Cyclus 2, Cyclus GmbH, Leipzig, Germany) cycling. The knee and hip joint flexion angles were measured at the maximal knee extension possible on each bicycle, and the seat seatback and incline were adjusted so that there was less than 10° of difference between either of the two joint angles on the two bikes.

On the first day, volunteers performed a maximal incremental CON cycling test at 60 rpm (starting at 50 W with an increase of 1 W every 3 s). Power output (PPO) and heart rate (bpm) were recorded at exhaustion (i.e., when pedaling cadence dropped below 50 rpm for more than 10 s). The maximal test was followed by 3 min of ECC cycling at 40% PPO to introduce participants to the task. They then carried out a total of 50 min of both ECC and CON cycling in four sessions spread over two weeks. The first session took place a week after the incremental test, and a PRE-test was integrated in it. The second session was three days later, and the two other sessions were conducted the next week on the same days. A POST-test was carried-out on the sixth visit, two weeks after the PRE-test.

The first and second sessions consisted in pedaling 1 min twice at five different exercise intensities (30, 45, 60, 75, and 90% of PPO) on both bicycles, and recovered between bouts until heart rate had returned to baseline level ± 10 bpm. Bouts of the third and fourth sessions lasted 1.5 min. On the sixth day, participants pedaled for 1 min at each power output on each bicycle. Power outputs and exercise modalities were performed in random order so as to avoid the confound of an order effect. Participants

were asked to pedal at a cadence of 60 rpm and were oblivious to any objective marker of exercise intensity (i.e., power output or heart rate), across all sessions.

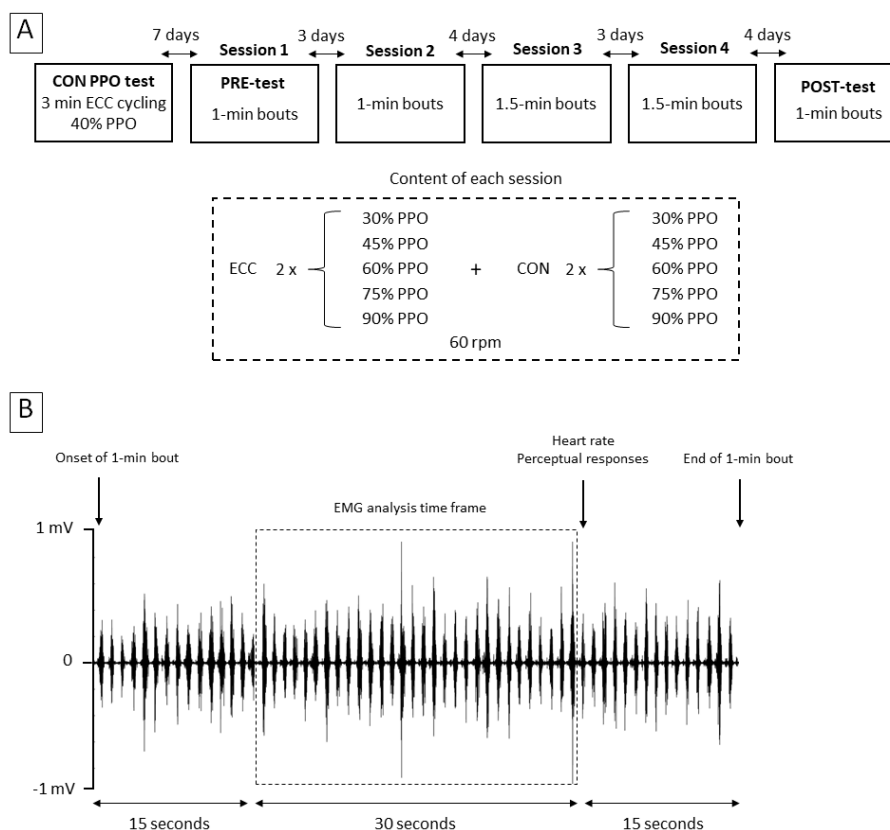


Figure 1. Overview of the protocol. In panel A, each of the six squares represents a session in the laboratory. Measurements were carried out in eccentric and concentric cycling during the first set of the first session (PRE-test) and during the sixth session (POST-test). EMG of the rectus femoris, vastus lateralis, biceps femoris, and soleus muscles, as well as perceptions of effort and of the difficulty to pedal at the instructed cadence (60 rpm), were recorded. Panel B shows an example of a raw and unfiltered EMG signal (at PRE during CON cycling at 60% PPO), with the timing of physiological (EMG and heart rate) and perceptual measurements (perceived effort and difficulty to pedal at the instructed cadence). PPO: Peak power output; CON: concentric cycling; ECC: eccentric cycling.

Physiological and perceptual measurements (Figure 1) were carried out during the PRE- and POST-tests, after a warm-up consisting of 2.5 min of CON and ECC cycling at 40% of PPO.

Participants were asked to keep their usual diet and physical activities, but to restrain from any intense physical activity for two days before the testing days.

Since the knee extensor, the hip extensor, and the ankle plantar flexor muscles are all heavily involved during ECC cycling [19], we recorded the EMG of the RF, the VL, the BF, and the soleus (SOL) muscles.

2.3. Physiological Measurements

Heart rate was reported 45 s after the onset of each cycling bout using a chest-belt heart-rate monitor (Ergoline GmbH, Lidenstrabe, Germany).

EMG was measured using 2 square surface Ag/AgCl electrodes (10 mm²) touching each other in a bipolar setting, with a reference electrode on the right patella. The skin was first shaved and cleaned with alcohol swabs. Electrodes were identically placed on the belly of four muscles using anatomical landmarks (seniam.org); the VL, RF, BF, and SOL muscles.

The EMG signal was amplified by a thousand (2 kHz) using Acqknowledge 5.0 software linked to an MP160 unit (Bipac Systems Inc., Santa Barbara, CA, USA). Based on the frequency distribution, the signal was band-pass filtered from 20 to 380 Hz, and a 1-Hz wide notch filter was applied every 50 Hz, using a second order Butterworth filter.

2.4. Perceptual Measurements

Perception of effort (“conscious sensation of how hard, heavy, and strenuous the task is” [20]), was obtained by asking the volunteers the difficulty they felt to breathe and to drive their legs while pedaling [21]. Perception of the difficulty to pedal at the requested cadence corresponded to the strain the volunteer experienced to stay at 60 ± 2 rpm, not taking overall perception of effort into account. The two perceptions were reported during the last 10 s of each cycling bout using Borg’s CR100 scale [22], with which participants were familiarized during the incremental test. Participants were instructed to disregard pain or discomfort when reporting perceived effort, and memory anchoring was used for perception of effort (a rating of 100 on the CR100 scale corresponded to the most intense effort they had experienced during an endurance exercise).

2.5. Data Analysis

EMG was analyzed from 15 s to 45 s of each bout (Figure 1), to ensure that the participants had sufficient time to focus on pedaling and that their concentration was not interrupted by the experimenter asking for their perceptions after 50 s. EMG RMS was averaged over this 30 s period for each muscle, exercise intensity and day, and normalized to the EMG RMS in CON cycling at 30% PPO measured the same day (PRE or POST). Heart rate was expressed as a percentage of the peak value reached during the incremental test. The interindividual coefficient of variation, corresponding to the standard deviation relative to the mean (%), was calculated for each dependent variable. The difference between each variable in CON and ECC cycling at all power outputs was averaged for PRE- and POST-test (see Figure 2 for EMG data), as was the interindividual coefficient of variation of each variable.

2.6. Statistical Analyses

All data are expressed as mean \pm standard deviation, and alpha level for significance was set at $p < 0.05$. All data of an array that were more than 2 standard deviations below or above the mean value were removed (7.3% of the data).

Variables that were not normally distributed according to the Shapiro–Wilk test (EMG RMS; heart rate; perceptions; difference between the EMG RMS of the VL and SOL muscles in CON and ECC cycling) were analyzed using Friedman’s non-parametric ANOVA. A Wilcoxon matched-pairs test was conducted for any significant ANOVA result. These data were compared in ECC vs. CON cycling at PRE and POST. The average difference between CON and ECC cycling values at all exercise intensities was analyzed using a repeated-measure one-way ANOVA for each variable, with TIME (PRE, POST) as factor. The average interindividual coefficient of variation of all exercise intensities was tested with a two-way repeated measure ANOVA with TIME (PRE, POST) and MODALITY (ECC, CON) as factors. Cohen’s d_z (2013) [23] were calculated for non-parametric and follow-up analyses (G*Power software version 3.1.9.4; Kiel University, Kiel, Germany).

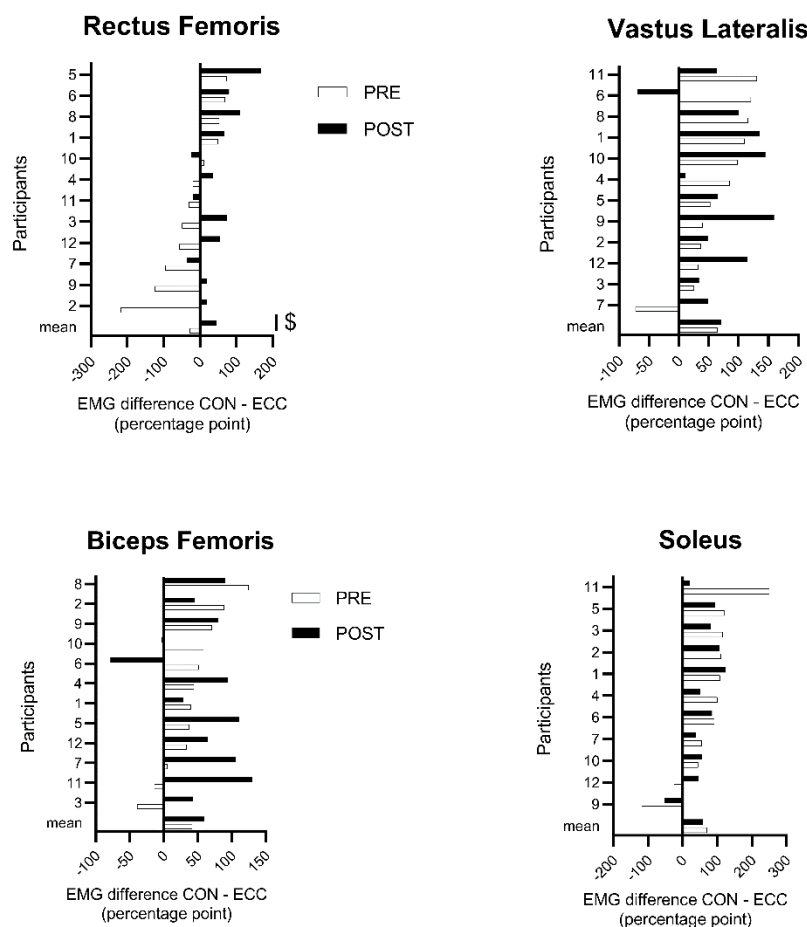


Figure 2. Individual difference in EMG between concentric and eccentric cycling. This figure shows the difference (percentage point) in the root mean square of the EMG between CON and ECC cycling, averaged for all exercise intensities per muscle and per individual, before (PRE) and after (POST) the four sessions of cycling. Note that the scale of the abscissa differs for each chart. A negative score means that EMG RMS was greater in ECC than CON cycling. $^{\$}$: Difference between PRE and POST at a given power output ($p < 0.05$). Error bars represent the standard error.

3. Results

At the end of the incremental CON cycling test, participants attained a heart rate of 179 ± 10 bpm, for a PPO of 244 ± 44 W, and a perception of effort of 89 ± 6 a.u.

3.1. Muscle Activity

As shown in Figure 2, the average individual EMG RMS of the RF muscle went from greater in ECC at PRE to greater in CON cycling at POST (-28.5 ± 88 vs. $45.9 \pm 59.2\%$ points; $p < 0.01$; $\eta_p^2 > 0.53$). The VL, BF, and SOL muscles showed no significant effect of time (59.4 ± 66.9 vs. $63.4 \pm 56.4\%$ points; all $p > 0.46$; all $\eta_p^2 < 0.56$). Figure 3 shows the EMG RMS of all muscles before and after the four cycling sessions and Table 1 gives the effect sizes (dz) of the EMG RMS comparisons between CON and ECC cycling at PRE and POST.

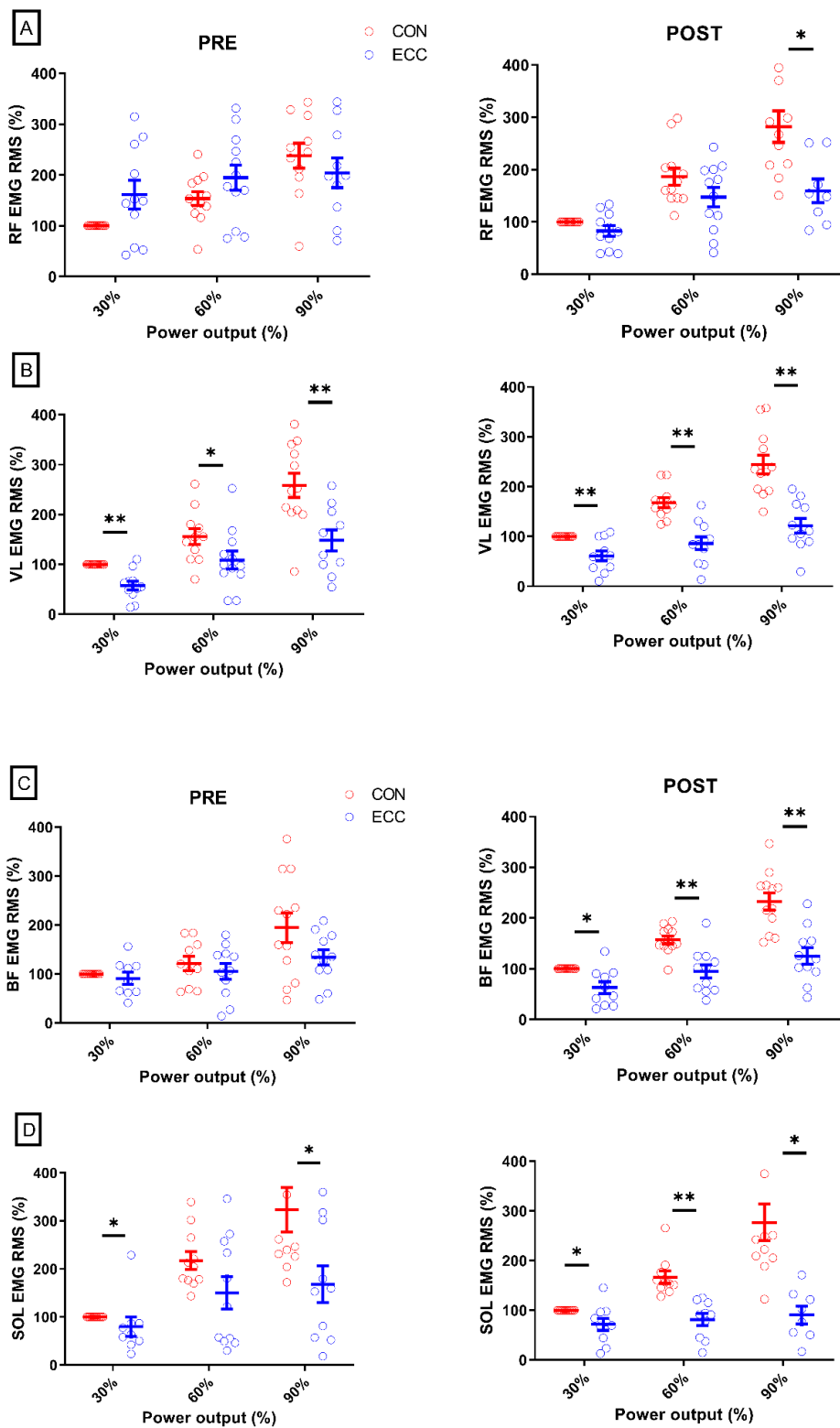


Figure 3. Muscle activity. Panel A displays the scattered muscle activity (EMG RMS) of the rectus femoris (RF) muscle before (PRE) and after (POST) the four sessions of cycling. Panels B–D show the EMG RMS of the vastus lateralis (VL), biceps femoris (BF), and soleus (SOL) muscles, respectively. Data were normalized to the EMG RMS in CON cycling at 30% of the peak power output the same day. Only three exercise intensities are displayed for sake of clarity. Difference between CON and ECC cycling value at a given power output: * means $p < 0.05$; ** means $p < 0.01$. Error bars represent the standard error.

Table 1. Intraindividual effect sizes for muscle activity before and after the cycling sessions.

Variable	Intensity (% PPO)	Effect Size PRE (dz)	Effect Size POST (dz)
EMG RMS of Rectus femoris	45	−0.45	0.33
	60	−0.46	0.57
	75	−0.05	1.97
	90	0.51	1.29
EMG RMS of Vastus lateralis	45	0.44	1.17
	60	0.54	1.57
	75	1.28	1.42
	90	0.97	1.56
EMG RMS of Biceps femoris	45	0.47	0.82
	60	0.43	1.32
	75	0.65	1.2
	90	0.6	1.66
EMG RMS of Soleus	45	1.65	0.78
	60	0.63	1.51
	75	0.6	1.84
	90	1.07	2.31

The sign “−” signifies that the mean in concentric cycling was lower than that in eccentric cycling.

3.2. Heart Rate

Figure 4 shows heart rate together with perceptual responses. At PRE, heart rate was lower in ECC than CON cycling at all exercise intensities (all $p < 0.04$; all $dz > 0.83$) except at 30% PPO ($p = 0.17$; $dz = 0.46$), while it was higher at all power outputs at POST (all $p < 0.001$; all $dz > 1.8$).

The average difference between heart rate in ECC and CON cycling at all exercise intensities did not change from PRE to POST ($p = 0.09$; $\eta_p^2 = 0.3$).

3.3. Perceptual Responses

At PRE, perception of effort (Figure 4) was greater in ECC than CON cycling at 30% PPO ($p = 0.03$; $dz = 0.56$), but similar from 45 to 75% PPO (all $p > 0.13$; all $dz < 0.23$), and lower in ECC at 90% PPO ($p = 0.03$; $dz = 0.7$). At POST, effort was lower in ECC at all exercise intensities (all $p < 0.03$; all $dz > 0.52$) except 60% PPO ($p = 0.11$; $dz = 0.52$).

Before the cycling sessions, perception of the difficulty to pedal at the instructed cadence was higher in ECC at 60% and 75% PPO (all $p < 0.05$; all $dz > 0.49$), while it was similar at all power outputs afterwards (all $p > 0.26$; all $dz < 0.45$).

The average difference between perception of effort at all exercise intensities in CON and ECC cycling did not change from PRE to POST ($p = 0.3$; $\eta_p^2 = 0.11$), whereas the difference in perception of the difficulty to pedal at the instructed cadence decreased (-5.5 ± 6.8 vs. 0.2 ± 3.2 a.u.; $p = 0.02$; $\eta_p^2 = 0.48$), bridging the coordination gap between the exercise modalities.

3.4. Heterogeneity of the Responses

Pooling the PRE- and POST-tests, the average inter-individual coefficient of variation of all intensities (Table 1) was greater in ECC than CON cycling for heart rate, the EMG RMS of all muscles (Figure 2) and perception of effort (all $p < 0.05$; all $\eta_p^2 > 0.46$). Following the cycling sessions, the average inter-individual coefficient of variation declined in both modalities for heart rate, RF EMG, BF EMG RMS, and SOL EMG RMS (all $p < 0.03$; all $\eta_p^2 > 0.52$).

Heart rate inter-individual coefficient of variation decreased from PRE to POST in CON ($p < 0.001$; $dz = 1.26$) and ECC cycling ($p < 0.001$; $dz = 5$). SOL EMG RMS inter-individual coefficient of variation dropped in both CON ($p = 0.02$; $dz = 0.36$) and ECC cycling ($p < 0.001$; $dz = 1.64$), and that of BF EMG RMS declined in CON only ($p > 0.001$; $dz = 7.7$) but not in ECC cycling ($p = 0.49$; $dz = 0.5$).

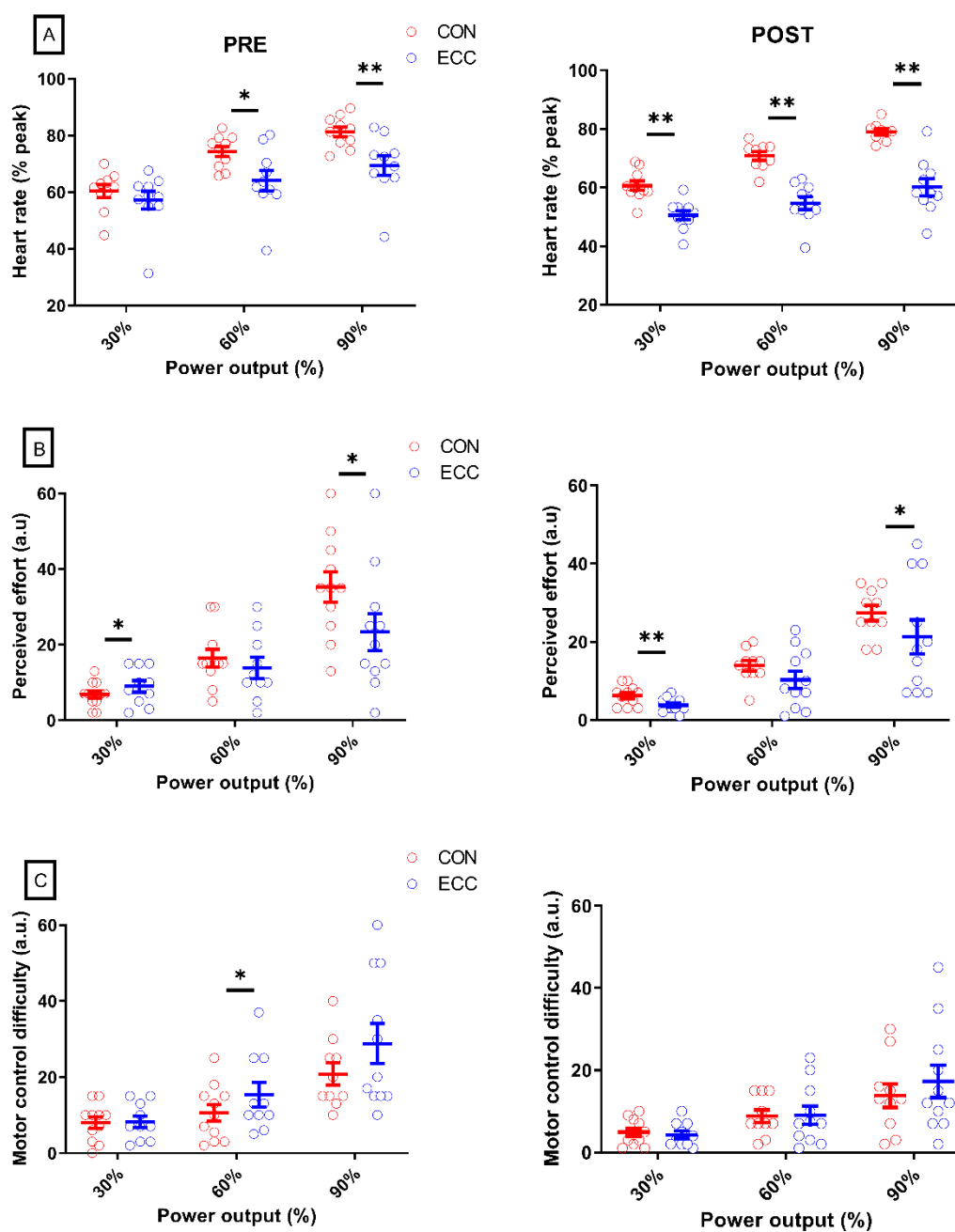


Figure 4. Heart rate and perceptual responses. Panel A represents the heart rate before (PRE) and after (POST) the four sessions of cycling. Panel B shows perceived effort, and panel C the perceived difficulty to pedal at the requested cadence (“motor control difficulty”). Only three exercise intensities are displayed for sake of clarity. Difference between CON and ECC cycling values at a given power output: * means $p < 0.05$; ** means $p < 0.01$. Error bars represent the standard error.

4. Discussion

We investigated whether four sessions of 10 to 15 min of submaximal ECC cycling would affect the activity of four leg muscles and perception of effort over a range of submaximal exercise intensities. Before the intervention, the activity of the RF, BF, and SOL muscles was not different between CON and ECC cycling at most exercise intensities, while afterwards, the RF muscle was less activated in ECC than CON cycling at the two highest exercise intensities, the VL and the BF muscles were less activated in ECC cycling at all exercise intensities, and the SOL muscle was less activated in ECC cycling at four of five exercise intensities.

Before the cycling sessions, effort was perceived mostly similar during ECC and CON cycling, whereas afterwards it was globally lower during ECC cycling.

4.1. Changes in Leg Muscle Activity

After, but not before, the cycling sessions, leg muscle activity was globally lower during ECC than CON cycling. This may be due to specific muscle adaptations that occur through repeated bouts of ECC contractions. This “repeated-bout effect” is observed after completion of a single ECC session [24] and seems to be accompanied by improved synchronization of the motor units, the addition of sarcomeres in series [25], enhanced excitation-contraction coupling [26], and increased muscle stiffness [27]. All these phenomena are assumed to foster neuromuscular efficiency, so that a lower motor command—reflected by muscle activity [28]—is required to develop the same torque as before the ECC session(s). These adaptations may have occurred in all the muscles we studied. Each muscle, however, showed distinct changes in muscle activity, in relation to its specific contribution to pedaling. However, the very limited training stress (short duration and long recovery periods) let think that these mechanisms were not predominant, and that a more refined motor control is more likely to have caused the decrease in EMG. This claim is in line with a lower difficulty to pedal at the instructed cadence (see Section 4.2).

The already lower VL muscle activity in ECC than CON cycling (except at 45% PPO) while participants were unfamiliar with ECC cycling might be due to the fact that the VL muscle has for main role to adjust the amount of force produced by the quadriceps muscles [29]; the nature of its function would not change with practice. In LaStayo et al., (2008), an eight-week ECC cycling training program halved the activation time of the VL muscle within a pedaling cycle, which the authors suggested was the result of motor learning. We should nonetheless note that their participants were totally naïve to ECC cycling when tested before the training period, and our results let think that the changes they reported would probably have been less important if the participants had been introduced to the task beforehand. In any case, it seems that a four-session cycling period only marginally affected the activity of the VL muscle.

The activity of the RF muscle of our participants became lower in ECC than CON cycling at high power outputs only (i.e., 75 and 90% PPO). Nonetheless, the four cycling sessions period increased the average difference between the muscle activity of the RF in the two exercise modalities, showing that this muscle was generally recruited less in ECC cycling after participants had performed four short sessions of it. Since the activation of the RF muscle during knee extension only intensifies at higher loads [29], it may play a similar role in CON and ECC cycling up to 60% PPO. Its greater activity in CON cycling at higher power outputs would support the agonist muscles in developing power. As the RF muscle serves as a hip flexor as well as a knee extensor, when utterly naïve to ECC cycling, individuals might have used it to pull the pedal, thereby generating negative torques and counterbalancing the work of agonist muscles (i.e., the knee extensors and hip flexors)—increasing its overall activity.

The BF muscle exhibited the greatest change in muscle activity, from being lower in ECC than CON cycling only at 75% PPO before the four cycling sessions, to lower at all exercise intensities afterwards. It is possible that the BF muscle was less co-activated when the knee extensors were resisting the pedals [11].

The muscle activity of the SOL muscle was only lower in ECC than CON cycling at 30 and 90% at PRE, while it was lower at all exercise intensities but 45% PPO in at POST, with large to huge effect sizes. Among the ankle dorsi-flexors, we focused on the SOL muscle suspecting it would be highly involved when unfamiliar with ECC pedaling, providing information about the task through its high number of afferent fibers [30]. We thus speculate that its lower activity after the four cycling sessions could partly be accounted for by less output from the Ia afferent fibers via two underlying mechanisms. First, repeating ECC sessions may have decreased the H-reflex [31]. Second, as shown

by Peñailillo et al., (2015) in a second bout of eccentric cycling, muscle fascicles stretch less at a given power output.

Finally, the overall lower muscle activity in ECC cycling following the four cycling sessions may partly be the result of an enhanced activity of central pattern generators at the spinal level [32]. Nevertheless, because during ECC exercises the excitability of the spinal tract is very low [33], and brain activity is high and lasts longer than during CON contraction [15,34], there may be more margin for improvement at the cortical level.

4.2. Changes in Perceptual Responses and Heart Rate

Perception of effort is thought to be the result of a copy of the motor command (or corollary discharge) towards somatosensory areas of the brain [21,35]. Since muscle activity is believed to reflect central motor command [28], we expected the lower leg muscle activity in ECC after the four cycling sessions to be associated with a lower perception of effort [18].

At PRE, the greater perception of effort in ECC than CON cycling at 30% PPO, together with the opposite finding at 90% PPO and the absence of difference in between these power outputs (Figure 4), seem to highlight a shift in the mechanisms responsible for perception of effort as exercise intensity increased. Namely, at 90% during ECC cycling, the intensity of the central command—indirectly generating perceived effort—would be predominantly determined by exercise intensity (i.e., applying greater torque to the pedals), while at 30% it would result in a greater proportion from the motor control required by the task. This is in line with the fact that the difference in the average perception of the difficulty to pedal at the instructed cadence in CON and ECC cycling disappeared after the four cycling sessions. It thus seems that the lower perception of effort in ECC than in CON cycling after (but not before) the cycling sessions also partly originates from less difficulty pedaling at the required cadence. This might be the result of more refined motor coordination, accounting for lower muscle activity [13]. During ECC cycling, perception of effort seems to be more due to coordination than to the production of power, while mechanisms seem reversed during CON cycling.

The lower heart rate after the four cycling sessions would indicate that the energy demand was lower in ECC cycling, requiring a weaker motor command, in turn leading to the perception of less effort. This suggestion is consistent with the lower muscle activity of the BF muscle at 30% PPO only at POST (and not at PRE) and increased effect size in the difference in EMG RMS between CON and ECC cycling of the other muscles. Nonetheless, caution is required when using heart rate as a surrogate for metabolic intensity, because its change during an ECC exercise does not follow that of oxygen consumption as closely as it does in a CON exercise [36].

4.3. Variability of the Responses

Both physiological and perceptual responses exhibited greater inter-individual variability in ECC than in CON cycling, and the cycling sessions reduced the heterogeneity of all physiological parameters in the two exercise modalities (Table 2 and Figure 2). Heart rate and SOL muscle activity became more homogeneous (lower interindividual coefficient of variation) in both modalities, although effect sizes indicate a larger effect in ECC. On the other hand, the variability in BF muscle activity diminished in CON cycling only. Overall, these results suggest that a four-session familiarization period with ECC cycling can reduce the influence of the novelty of the task on individual responses, and help understanding the effects of the task per se. Unexpectedly, we also observed reduced variability during CON cycling—possibly related to the use of semi-recumbent rather than standard bicycles. The four cycling sessions eliminated variability that is inherent not to the task but to its novelty, even in supposedly familiar tasks.

Table 2. Inter-individual coefficients of variation of all variables.

	PRE		POST	
	ECC	CON	ECC	CON
Perceived effort ^{\$\$} (%)	58.5 ± 12.5	47.2 ± 8	58.9 ± 14.4	30.3 ± 7.3
Perceived difficulty to match cadence (%)	63.2 ± 5.5	61.1 ± 10.4	71.8 ± 6.4	63.4 ± 6.6
Heart rate ^{\$\$\$,\$###} (%)	20.2 ± 1.5	13.8 ± 1.1	10.3 ± 0.8 ***	5.9 ± 0.8 ***
RF EMG RMS ^{\$\$,#} (%)	51.3 ± 7.4	31.2 ± 3.7	43.6 ± 3.3	28.8 ± 7.1
VL EMG RMS ^{\$\$\$} (%)	56.1 ± 10	26.7 ± 7.6	47.3 ± 5.6	25.8 ± 10.1
BF EMG RMS ^{\$\$\$,\$###} (%)	54.6 ± 9.9	44.3 ± 9.1	50.3 ± 7.1	18.1 ± 6.7 ***
SOL EMG RMS ^{\$\$\$,\$###} (%)	67.5 ± 6.9	33.2 ± 13.8	52.1 ± 3.5 ***	31.3 ± 10.5 *

The inter-individual coefficients of variation of all exercise intensities are averaged for each variable. VL: vastus lateralis muscle; RF: rectus femoris muscle; BF: biceps femoris muscle; SOL: soleus muscle; RMS: root mean squared. Greater value in ECC than CON without interaction effect (^{\$\$} means $p < 0.001$; ^{\$\$\$} means $p < 0.001$). Decline from PRE and POST without interaction effect ([#] means $p < 0.05$; ^{###} means $p < 0.001$). Decrease from PRE to POST in ECC or CON (* means $p < 0.05$; *** means $p < 0.001$).

4.4. Limits and Perspectives

In addition to several inherent limits of surface EMG [37], dynamic surface EMG measurements are affected by factors such as changes “in the geometry of the electrode-muscle system”, which modulate the amplitude of the EMG signal in addition to the actual level of muscle activity [38]. Nonetheless, as the pedaling rate did not vary and EMG RMS was calculated over 30 pedaling cycles, this limitation probably did not influence the changes in EMG RMS data significantly. Furthermore, combining joint angle and EMG signal would have been of great value in order to analyze EMG throughout the pedaling cycle. Finally, in order to determine the optimal duration for a familiarization procedure with submaximal eccentric cycling, it would be of great interest to apply a method similar to that of Green et al., (2017) [39], who assessed the between-session reliability in leg muscle activity when performing 10 s ECC cycling sprints.

5. Conclusions

Four short cycling sessions of submaximal ECC cycling led to lower activities of the RF, VL, BF, and SOL muscles, and perception of less effort in ECC than CON cycling over a range of power outputs—while most variables were not different between exercise modalities beforehand. The inter-individual differences in muscle activity and heart rate declined after the cycling sessions but were overall greater in ECC cycling. Future investigations should consider implementing several sessions of ECC cycling before carrying-out any muscle activity or perceptual assessments.

Author Contributions: P.C. and R.L. designed the protocol. P.C. implemented the protocol, analyzed the data, and drafted the manuscript. R.L. revised the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the French National Research Agency under Grant ANR–15-CE19–0023; Région Bourgogne Franche-Comté under Grant 2018-BFCO-SR-P51.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Besson, D.; Jousain, C.; Gremeaux, V.; Morisset, C.; Laurent, Y.; Casillas, J.-M.; Laroche, D. Eccentric training in chronic heart failure: Feasibility and functional effects. Results of a comparative study. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* **2013**, *56*, 30–40. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chasland, L.C.; Green, D.; Maiorana, A.J.; Nosaka, K.; Haynes, A.; Dembo, L.G.; Naylor, L.H. Eccentric Cycling: A Promising Modality for Patients with Chronic Heart Failure. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2017**, *49*, 646–651. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

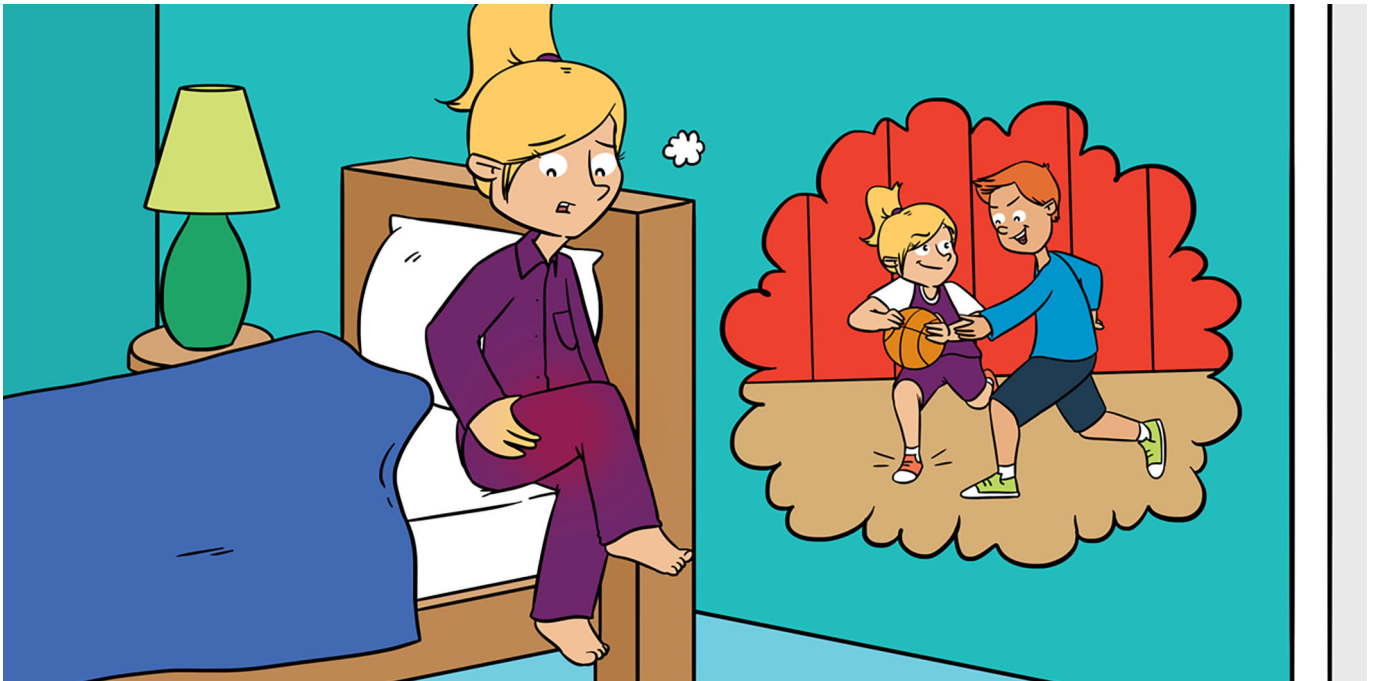
3. Ritter, O.; Isacco, L.; Rakobowchuk, M.; Tordi, N.; Laroche, D.; Bouhaddi, M.; Degano, B.; Mourot, L. Cardiorespiratory and Autonomic Nervous System Responses to Prolonged Eccentric Cycling. *Int. J. Sports Med.* **2019**, *40*, 453–461. [CrossRef] [PubMed]
4. Hoppeler, H. Moderate Load Eccentric Exercise; A Distinct Novel Training Modality. *Front. Physiol.* **2016**, *7*, 483. [CrossRef] [PubMed]
5. Laroche, D.; Joussain, C.; Espagnac, C.; Morisset, C.; Tordi, N.; Gremeaux, V.; Casillas, J.-M. Is It Possible to Individualize Intensity of Eccentric Cycling Exercise From Perceived Exertion on Concentric Test? *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2013**, *94*, 1621–1627.e1. [CrossRef]
6. Vieira, D.S.R.; Baril, J.; Richard, R.; Perrault, H.; Bourbeau, J.; Taivassalo, T. Eccentric Cycle Exercise in Severe COPD: Feasibility of Application. *COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* **2011**, *8*, 270–274. [CrossRef]
7. Lewis, M.C.; Peoples, G.E.; Groeller, H.; Brown, M.A. Eccentric cycling emphasising a low cardiopulmonary demand increases leg strength equivalent to workload matched concentric cycling in middle age sedentary males. *J. Sci. Med. Sport* **2018**, *21*, 1238–1243. [CrossRef]
8. Tesch, P.A.; Dudley, G.A.; Duvoisin, M.R.; Hather, B.M.; Harris, R.T. Force and EMG signal patterns during repeated bouts of concentric or eccentric muscle actions. *Acta Physiol. Scand.* **1990**, *138*, 263–271. [CrossRef]
9. Lechaue, J.; Perrault, H.; Aguilaniu, B.; Isner-Horobeti, M.; Martin, V.; Coudeyre, E.; Richard, R. Breathing patterns during eccentric exercise. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2014**, *202*, 53–58. [CrossRef]
10. Bigland-Ritchie, B.; Woods, J.J. Integrated electromyogram and oxygen uptake during positive and negative work. *J. Physiol.* **1976**, *260*, 267–277. [CrossRef]
11. Peñailillo, L.; Blazevich, A.J.; Nosaka, K. Factors contributing to lower metabolic demand of eccentric compared with concentric cycling. *J. Appl. Physiol.* **2017**, *123*, 884–893. [CrossRef] [PubMed]
12. Dufour, S.P.; Doutreleau, S.; Lonsdorfer-Wolf, E.; Lampert, E.; Hirth, C.; Piquard, F.; Lonsdorfer, J.; Geny, B.; Mettauer, B.; Richard, R. Deciphering the metabolic and mechanical contributions to the exercise-induced circulatory response: Insights from eccentric cycling. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2007**, *292*, R1641–R1648. [CrossRef] [PubMed]
13. LaStayo, P.; Pifer, J.; Pierotti, D.; Lindstedt, S. Electromyographic Adaptations Elicited by Submaximal Exercise in Those Naive to and in Those Adapted to Eccentric Exercise: A descriptive Report. *J. Strength Cond. Res.* **2008**, *22*, 833. [CrossRef] [PubMed]
14. Pageaux, R.; Lepers, R.; Casillas, J.-M.; Laroche, D. It is time to investigate acute and chronic perceptual responses to eccentric cycling. *J. Appl. Physiol.* **2017**, *123*, 1416–1417. [CrossRef]
15. Perrey, S.; Betik, A.; Candau, R.; Rouillon, J.D.; Hughson, R.L. Comparison of oxygen uptake kinetics during concentric and eccentric cycle exercise. *J. Appl. Physiol.* **2001**, *91*, 2135–2142. [CrossRef]
16. Clos, P.; Laroche, D.; Stapley, P.J.; Lepers, R. Neuromuscular and Perceptual Responses to Sub-Maximal Eccentric Cycling. *Front. Physiol.* **2019**, *10*, 354. [CrossRef]
17. Walsh, J.A.; Stapley, P.J.; Shemmell, J.B.H.; Lepers, R.; McAndrew, D.J. Global Corticospinal Excitability as Assessed in A Non-Exercised Upper Limb Muscle Compared Between Concentric and Eccentric Modes of Leg Cycling. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 19212. [CrossRef]
18. De Morree, H.M.; Klein, C.; Marcora, S.M. Perception of effort reflects central motor command during movement execution. *Psychophysiology* **2012**, *49*, 1242–1253. [CrossRef]
19. Elmer, S.J.; Martin, J.C. Joint-specific power loss after eccentric exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2010**, *42*, 1723–1730. [CrossRef]
20. Marcora, S. Effort: Perception of. In *Encyclopedia of Perception*; 2455 Teller Road; SAGE Publications, Inc.: Thousand Oaks, CA, USA, 2010.
21. Pageaux, B. Perception of effort in Exercise Science: Definition, measurement and perspectives. *Eur. J. Sport Sci.* **2016**, *16*, 885–894. [CrossRef]
22. Borg, E. On Perceived Exertion and Its Measurement. 2007. Available online: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:su:diva-6862> (accessed on 28 November 2019).
23. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*; Routledge: London, UK, 2013.
24. McHugh, M.P. Recent advances in the understanding of the repeated bout effect: The protective effect against muscle damage from a single bout of eccentric exercise. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **2003**, *13*, 88–97. [CrossRef]
25. Lynn, R.; Talbot, J.A.; Morgan, D.L. Differences in rat skeletal muscles after incline and decline running. *J. Appl. Physiol.* **1998**, *85*, 98–104. [CrossRef] [PubMed]

26. GWarren, L.; Ingalls, C.P.; Lowe, D.A.; Armstrong, R.B. Excitation-Contraction Uncoupling: Major Role in Contraction-Induced Muscle Injury. *Exerc. Sport Sci. Rev.* **2001**, *29*, 82–87. [[CrossRef](#)]
27. Peñailillo, L.; Blazevich, A.J.; Nosaka, K. Muscle Fascicle Behavior during Eccentric Cycling and Its Relation to Muscle Soreness. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2015**, *47*, 708–717. [[CrossRef](#)]
28. Siemionow, V.; Yue, G.H.; Ranganathan, V.K.; Liu, J.Z.; Sahgal, V. Relationship between motor activity-related cortical potential and voluntary muscle activation. *Exp. Brain Res.* **2000**, *133*, 303–311. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Alkner, B.A.; Tesch, P.A.; Berg, H.E. Quadriceps EMG/force relationship in knee extension and leg press. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2000**, *32*, 459–463. [[CrossRef](#)]
30. Pierrot-Deseilligny, E.; Burke, D. *The Circuitry of the Human Spinal Cord: Spinal and Corticospinal Mechanisms of Movement*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2012.
31. Grosprêtre, S.; Gimenez, P.; Martin, A. Neuromuscular and electromechanical properties of ultra-power athletes: The traceurs. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2018**, *118*, 1361–1371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Minassian, K.; Hofstoetter, U.S.; Dzeladini, F.; Guertin, P.A.; Ijspeert, A. The Human Central Pattern Generator for Locomotion: Does It Exist and Contribute to Walking? *Neuroscientist* **2017**, *23*, 649–663. [[CrossRef](#)]
33. Gruber, M.; Linnamo, V.; Strojnik, V.; Rantalainen, T.; Avela, J. Excitability at the Motoneuron Pool and Motor Cortex Is Specifically Modulated in Lengthening Compared to Isometric Contractions. *J. Neurophysiol.* **2009**, *101*, 2030–2040. [[CrossRef](#)]
34. Fang, Y.; Siemionow, V.; Sahgal, V.; Xiong, F.; Yue, G.H. Distinct brain activation patterns for human maximal voluntary eccentric and concentric muscle actions. *Brain Res.* **2004**, *1023*, 200–212. [[CrossRef](#)]
35. Marcora, S. Perception of effort during exercise is independent of afferent feedback from skeletal muscles, heart, and lungs. *J. Appl. Physiol.* **2009**, *106*, 2060–2062. [[CrossRef](#)]
36. Garnier, Y.; Lepers, R.; Assadi, H.; Paizis, C. Cardiorespiratory Changes during Prolonged Downhill versus Uphill Treadmill Exercise. *Int. J. Sports Med.* **2019**. [[CrossRef](#)]
37. Farina, D.; Merletti, R.; Enoka, R.M. The extraction of neural strategies from the surface EMG. *J. Appl. Physiol.* **2004**, *96*, 1486–1495. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Barbero, M.; Merletti, R.; Rainoldi, A. *Atlas of Muscle Innervation Zones: Understanding Surface Electromyography and Its Applications*; Springer Science & Business Media: Berlin, Germany, 2012.
39. Green, D.J.; Thomas, K.; Ross, E.; Pringle, J.; Howatson, G. Familiarisation to maximal recumbent eccentric cycling. *Isokinet. Exerc. Sci.* **2017**, *25*, 17–24. [[CrossRef](#)]

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



ECCENTRIC EXERCISE IS POWERFUL BUT CAN BE PAINFUL

Pierre Clos^{1*}, Yoann M. Garnier^{2†} and Romuald Lepers^{1†}

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

²UFR des Sciences du Sport, AME2P, Université Clermont-Auvergne, Clermont-Ferrand, France

YOUNG REVIEWERS:



NITYA
AGE: 10

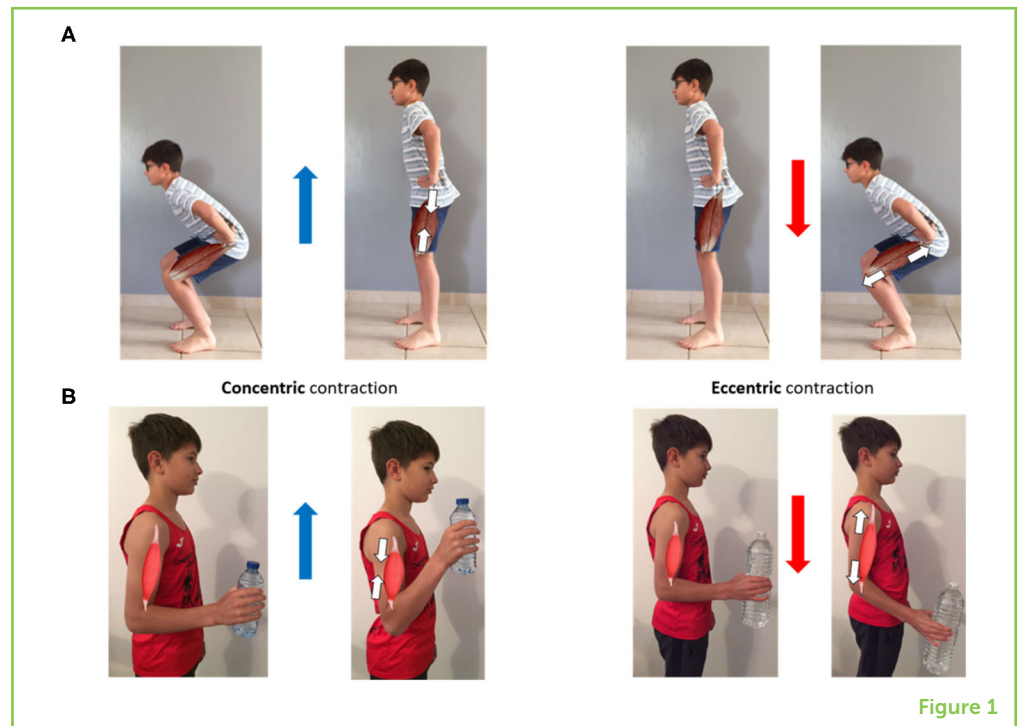


SIDHAARTH
AGE: 14

Your muscles can contract in different ways: when you walk upstairs, the muscles at the fronts of your thighs shorten (concentric contraction), whereas when you walk downstairs, they lengthen (eccentric contraction). Concentric contractions require more oxygen and thus make you burn more calories. Eccentric contractions are easier but break parts of the muscle and make you feel sore for several days. If you repeat eccentric exercises, however, your muscles will probably get bigger and stronger than they would by repeating concentric contractions. Most physical activities (like running and jumping) include both concentric and eccentric phases. Scientists have designed tools to study each type of muscle contraction, such as eccentric cycling, which uses a bike on which you must resist the pedals as they are driven backward by an engine.

Figure 1

Concentric and eccentric phases of two movements. **(A)** When squatting, concentric contraction occurs in the quadriceps when you move upwards and the quadriceps shorten. Eccentric contraction happens when you move downwards and the quadriceps lengthen. **(B)** In arm flexion, the elbow flexor muscles shorten in the concentric phase when the hand is moved toward the body, and lengthen in the eccentric phase when the hand is moved away. In the eccentric phase, the elbow flexor muscle stretches. The blue and red arrows show the direction of body movement while the white arrows show the direction of muscle contraction.

**Figure 1**

INTRODUCTION

Do you have any idea why it is easier to walk downstairs than upstairs? Part of the explanation lies in the fact that your leg muscles, which help you move, contract in different ways depending on the exercise. Stepping upstairs involves what are called concentric muscle contractions, meaning your leg muscles (**quadriceps** in this case) shorten when you step up. Walking downstairs involves **eccentric contractions**, during which your quadriceps muscles stretch. Here is another example: imagine you dropped your pen and squat to grab it. In this case, your quadriceps muscles lengthen while you squat down (eccentric contraction) and shorten (**concentric contraction**) when you get back up (Figure 1).

Concentric exercises make you breathe more heavily, but your muscles recover quickly once you are done. On the other hand, eccentric contractions feel easier but break parts of your muscles, sometimes causing pain for a couple of days.

HOW DO YOUR MUSCLES MAKE YOU MOVE?

To understand the two types of movement, we must look inside the muscle (Figure 2). A muscle is made of fibers that look like tubes running parallel to each other. In each fiber, there are even smaller units arranged end-to-end, called **sarcomeres**. On the very ends of each muscle are **tendons**, which are attached to bones. When your muscles contract concentrically (such as your quadriceps

CONCENTRIC CONTRACTION

The muscle shortens to produce force.

QUADRICEPS

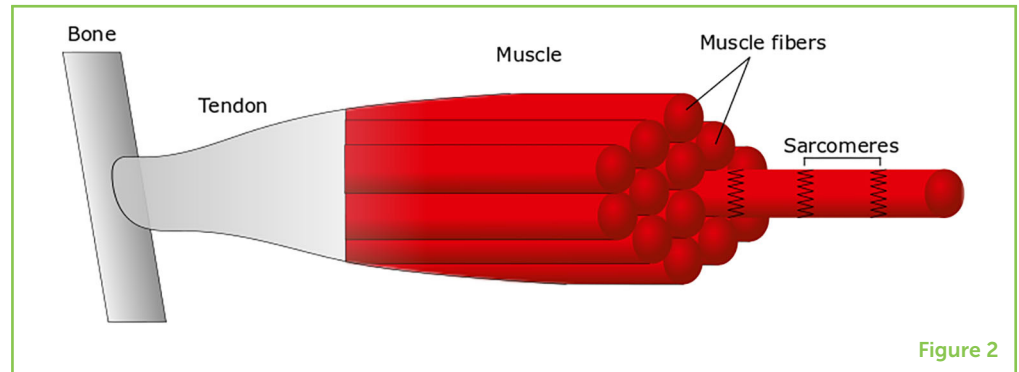
The muscles at the front of the thigh that make the knee straighten when they contract, raising the foot if you are sitting.

ECCENTRIC CONTRACTION

The muscle stretches and resists at the same time, and thus produces force while lengthening.

Figure 2

The main components of a muscle. The tendon connects the muscle to the bone. The muscle is made of smaller units called fibers, in which we find sarcomeres.



MUSCLE FIBERS

Tube-shaped structures that make up muscles. There can be hundreds of thousands of fibers per muscle. They extend from one end of the muscle to the other.

SARCOMERES

Small units that line up end-to-end to make up muscle fibers. When sarcomeres contract, the muscle fibers contract. Sarcomeres can break when overstressed, causing muscle soreness.

TENDONS

Structures that connect bones and muscles.

DELAYED ONSET OF MUSCLE SORENESS

You muscles start to be sore a day after having performed eccentric contractions and this often lasts a few days.

when pedaling your bike), sarcomeres shorten and together pull one bone toward the other as the joint bends (for instance your elbow joint when your arm comes toward your shoulder, as in Figure 1B). When you perform eccentric contractions, such as when you slow down to a stop after running, your muscles lengthen and contract simultaneously in order to resist your body weight, which is a force pushing you forward while you are trying to stop. In these situations, part of the strength is produced without effort by your tendons, while during concentric contractions your sarcomeres do all the work. Consequently, concentric contractions require more energy [1].

WHY DO YOUR MUSCLES GET SORE AFTER SOME EXERCISES?

Have you ever spent a whole afternoon playing outside and felt fine right after, but the next day your legs felt sore? This is called **delayed onset of muscle soreness** [2]. It occurs when you exercise too hard or in a way you are not used to. If you overstress your muscles, your sarcomeres break, and you lose strength. The harder you exercise, the more sore you will be. The pain is due to bodily processes that help rebuild damaged **muscle fibers**, and it lets you know that you need to rest [2]. So, you should not see this pain as a foe, but be glad of the advice it gives you—allow your muscles to recover so that they get stronger. The point of this muscle-rebuilding process is to be able to repeat the same exercise with less pain and tiredness.

ECCENTRIC EXERCISES CAUSE THE GREATEST SORENESS

During most physical activities, your muscles need to contract both concentrically and eccentrically. For instance, when you run, the quadriceps of the leg that is touching the ground shorten when pushing forwards and upwards (concentric phase), and the quadriceps of the other leg lengthen as you land on your other foot (eccentric phase), then shorten again, making you bounce upwards and forwards, and so on.

As mentioned, when the sarcomeres within your muscle fibers are broken, delayed onset of muscle soreness appears within 24 h and lasts up to 3–4 days after the exercise. Soreness is much more likely to occur after performing many eccentric contractions, because in the eccentric phase your muscles stretch. Examples of movements that include a lot of eccentric contraction are running downhill, changing direction to dodge an opponent in football, or landing from a jump in basketball.

The stronger the eccentric contraction, the larger the number of muscle fibers to repair, the greater the soreness, and the stronger the muscle is rebuilt. Scientific studies also showed that the further you stretch your muscles, the more muscle fibers are broken. This happens, for example, when the knee on the side of your foot touching the ground bends a lot [3]. This means that you can preserve your muscles when running by taking shorter, quicker strides; and this is especially true when running downhill.

Any eccentric exercise will help protect the muscles against damage resulting from the next eccentric exercise session, after which you will be less tired and sore [2].

DO ECCENTRIC EXERCISES MAKE YOU STRONGER?

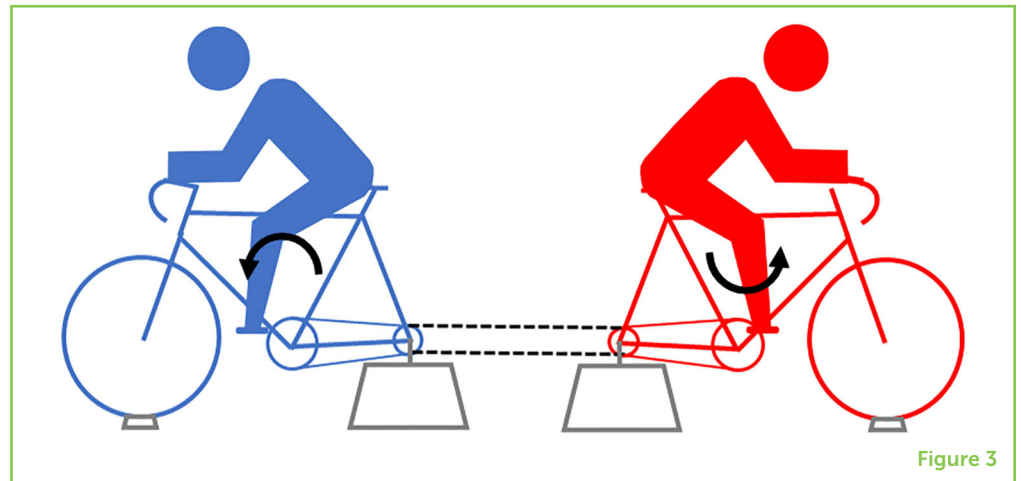
If you train several times a week for a month or more, you will notice improvements in the qualities you have been working on. For instance, if you do weight training, you will gain strength and you may sprint faster, yet you might not be able to run for longer.

Scientists studied concentric and eccentric contractions separately, using devices on which you can either push (concentric) or resist (eccentric), and then rest as the device carries your limb back to its starting position. Eccentric contractions can increase muscle strength more than concentric contractions, for two main reasons [4]. First, as your muscles get bigger, their fibers are split into a greater number of sarcomeres, which increases the overall strength of the muscle. Second, the tendons get stiffer when performing eccentric but not concentric training, more efficiently transmitting the force from the muscles to the bones. To understand why stiff tendons are helpful, imagine that your parents' car broke down and you have to pull it to the mechanic, a block away. Would you rather use a stiff rope or an elastic? It will be easier with a stiff rope!

Eccentric contraction also uses less energy than concentric contraction. Because oxygen carries energy to your muscles, it not surprising that researchers found that you use less oxygen walking downhill than uphill on a treadmill at the same pace [5], and you breathe less heavily. You might begin to think that concentric contractions are too much effort, yet if you repeat those exercises over

Figure 3

Eccentric cycling. The blue cyclist pushes on the pedals (concentric contraction of knee extensor muscles), pulling the chain and the pedals of the red cyclist, who resists to slow his/her partner down (eccentric contraction of knee extensor muscles). It is much easier for the red cyclist to resist than for the blue cyclist to push. The blue cyclist will breathe less heavily and expend less energy.



several weeks, you will be able to use more oxygen [6] and improve your endurance.

Concentric exercise burns more calories while you are doing it, but even though it feels like less work while you are exercising, eccentric exercise burns more calories in the hours and days following the exercise. So, the overall number of calories you burn from each type of exercise balances out [7]. Eccentric exercise burns calories later because your body must expend energy to repair your muscles. Moreover, bigger muscles need to be fed more. As more of the energy you get from food is used to repair your muscles and keep them in shape, less energy will be stored as fat. More muscle and less fat: it is a win-win situation.

Since most sports include both types of muscle contraction, it is difficult to say which type of contraction primarily gives us the results of the exercise or influences how hard it feels. Cycling, however, totally consists of concentric contractions. This gave researchers the idea of creating a bike that does the opposite—eccentric cycling (Figure 3). They attached two bikes back-to-back, with a single chain so that when the strongest cyclist pushed on the pedals (concentric), the other could only resist and pedal backwards (eccentric). Today, eccentric cycling functions with an engine driving the pedals, and this exercise modality is used in rehabilitation programs. Patients find it very easy and report low levels of muscle soreness [8].

CONCLUSION

Concentric and eccentric muscle contractions are present in most physical activities during different phases of the movement. Eccentric contractions participate more in improving strength and burning calories afterward, when you are at rest, and they are largely responsible for delayed onset of muscle soreness. The concentric phase uses most of the energy needed during the exercise and burns

the most calories while you are exercising. Due to their complimentary benefits, it is recommended that we do exercises consisting of both types of contractions. Thankfully, this is the case for most physical activities. The time you give to eccentric vs. concentric exercise will depend on what you train for. For instance, if you are a road cyclist, you will need to do little eccentric exercise, such as repeated jumps. Jumping is a good way of strengthening muscles and tendons though, and kids should do jumping exercises regularly, yet cautiously, while growing up.

It is good to remember that the pain resulting from eccentric contractions is necessary for your muscles to get stronger. The degree of soreness you feel and the amount of strength or muscle mass you gain are not only a matter of how hard you exercise, but of how much you stretch your muscles as well. Furthermore, you must listen to pain because it is an alarm telling you it is time to rest. Being sore the days following the exercise is what it takes to get stronger; as the saying goes “no pain no gain.”

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Pr. Sandra Hunter and her daughter Kennedy for their mindful feedback on the manuscript.

REFERENCES

1. Morgan, D. L. 1990. New insights into the behavior of muscle during active lengthening. *Biophys. J.* 57:209–21. doi: 10.1016/S0006-3495(90)82524-8
2. Hyldahl, R. D., Chen, T. C., and Nosaka, K. 2017. Mechanisms and mediators of the skeletal muscle repeated bout effect. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 45:24–33. doi: 10.1249/JES.0000000000000095
3. Lieber, R. L., and Friden, J. 1993. Muscle damage is not a function of muscle force but active muscle strain. *J. Appl. Physiol.* 74:520–6. doi: 10.1152/jappl.1993.74.2.520
4. Douglas, J., Pearson, S., Ross, A., and McGuigan, M. 2017. Chronic adaptations to eccentric training: a systematic review. *Sports Med.* 47:917–41. doi: 10.1007/s40279-016-0628-4
5. Lemire, M., Lonsdorfer-Wolf, E., Isner-Horobeti, M. E., Kouassi, B. Y. L., Geny, B., Favret, F., et al. 2018. Cardiorespiratory responses to downhill versus uphill running in endurance athletes. *Res. Q. Exerc. Sport* 89:511–7. doi: 10.1080/02701367.2018.1510172
6. Lewis, M. C., Peoples, G. E., Groeller, H., and Brown, M. A. 2018. Eccentric cycling emphasising a low cardiopulmonary demand increases leg strength equivalent to workload matched concentric cycling in middle age sedentary males. *J. Sci. Med. Sport* 21:1238–43. doi: 10.1016/j.jsams.2018.05.009
7. Peñailillo, L., Blazevich, A., and Nosaka, K. 2014. Energy expenditure and substrate oxidation during and after eccentric cycling. *Eur. J. Appl. Physiol.* 114:805–14. doi: 10.1007/s00421-013-2816-3

8. Clos, P., Laroche, D., Stapley, P. J., and Lepers, R. 2019. Neuromuscular and perceptual responses to sub-maximal eccentric cycling. *Front. Physiol.* 10:354. doi: 10.3389/fphys.2019.00354

SUBMITTED: 27 May 2020; **ACCEPTED:** 22 December 2020;

PUBLISHED ONLINE: 01 February 2021.

EDITED BY: Jorge Galindo-Villegas, Nord University, Norway

CITATION: Clos P, Garnier YM and Lepers R (2021) Eccentric Exercise Is Powerful but Can Be Painful. *Front. Young Minds* 8:566235. doi: 10.3389/frym.2020.566235

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

COPYRIGHT © 2021 Clos, Garnier and Lepers. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

YOUNG REVIEWERS

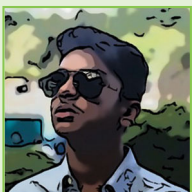
NITYA, AGE: 10

I love to experiment and try new things in art, crafts, science, and technology. My favorite pastime is to do crafts and TikTok's. My favorite subjects in school are math and science. I like science the most because it teaches me learn how things work. Basketball is my favorite sport. I would like to be a young reviewer to learn more about how science helps us understand things around us, especially the human body. I like music and can play instruments, such as piano and saxophone. I am also learning Indian classical vocal music.



SIDHAARTH, AGE: 14

My favorite subjects in school are math and science. I like biology the most because I enjoy dissections, they give me a hands-on experience to understand the different functions of the body. I like playing basketball and baseball. This opportunity is interesting to me because it will help me to understand different perspectives on many topics in the world. I also like music and can play instruments, such as guitar and saxophone. I am also learning Indian classical vocal music.



AUTHORS

PIERRE CLOS

I am a Ph.D. student at the University of Bourgogne, France. I study how people feel when they do eccentric cycling and try to figure how it affects the way



their brain commands their muscles, and how it tires their muscles. I compare eccentric cycling to standard, concentric cycling. During my spare time, I enjoy running on trails or reading all kinds of books. *pierre.clos@u-bourgogne.fr; †orcid.org/0000-0002-9435-9991



YOANN M. GARNIER

I am Associate Professor in exercise physiology at the Faculty of Sport Sciences of Clermont-Ferrand in France. My research interest focuses on the effect of eccentric mode of muscle contraction on nerve pathways and muscle function, to optimize its use for training or rehabilitation purposes. I like practicing outdoor activities, such as running, mountain biking, or kayaking. †orcid.org/0000-0001-5778-4684



ROMUALD LEPEERS

I am a Professor in exercise physiology at the Faculty of Sport Sciences of Dijon, University of Bourgogne (France). My laboratory is part of the National Institute for Health and Medical Research (INSERM CAPS). I am interested in how physical exercise affects muscular and neural systems. I also perform research on age-related change in endurance performance. Outside of work, I love swimming, cycling, running, and taking part in triathlon races. †orcid.org/0000-0002-3870-4017

Résumé

L'effet du mode de contraction musculaire dynamique (concentrique ou excentrique) sur la fatigabilité fonctionnelle et les altérations neuromusculaires associées reste à explorer. Le mode de contraction musculaire interagit avec d'autres caractéristiques d'exercice, telles que l'intensité (maximale ; sous-maximale) ou la modalité (mono-articulaire ; locomoteur). Ce travail de thèse a comparé l'impact d'exercices excentriques et concentriques sur la fonction neuromusculaire au niveau des extenseurs du genou, à travers trois études. Nous avons montré que, pour la réalisation d'un même travail mécanique, les deux modes de contraction musculaire affectaient autant le moment maximal volontaire isométrique. En revanche, l'origine des perturbations (nerveuses/musculaires) dépendaient des caractéristiques de l'exercice. Dans l'étude 1, des contractions mono-articulaires excentriques à intensité maximale affectaient la fonction nerveuse mais pas contractile, alors que des contractions concentriques avaient l'effet inverse. Dans l'étude 2, des exercices de pédalage excentrique et concentrique à la même puissance sous-maximale causaient des altérations neuromusculaires semblables, à l'exception d'une perturbation du couplage excitation-contraction après le pédalage excentrique. En comparant les résultats de ces deux études avec la littérature, il semble que le mode de contraction musculaire n'influence les perturbations neuromusculaires après l'exercice que pour des exercices maximaux. L'étude 3, n'a rapporté aucun changement du contrôle nerveux du pédalage concentrique ou excentrique au cours d'un exercice fatigant. Néanmoins, l'excitabilité corticospinale vers les muscles extenseurs du genou était moindre et l'inhibition relative supérieure lors du pédalage excentrique en comparaison du concentrique. Dans leur ensemble, ces résultats précisent les effets des contractions excentriques sur la fonction neuromusculaire et offrent de nombreuses perspectives d'études. Notamment les mécanismes responsables de l'inhibition corticospinale relative pendant le pédalage excentrique pourraient être sondés par stimulations transcrâniennes et de la voie pyramidale pendant la période de silence.

Mots clés : contractions isocinétiques, pédalage excentrique, fatigabilité, stimulation du nerf moteur, stimulation magnétique transcrânienne

Abstract

The influence of dynamic contraction type (concentric or eccentric) on performance fatigability and associated neuromuscular alterations is partly unknown. Contraction type interacts with other exercise features such as intensity (maximal; submaximal) or modality (single-joint; locomotor). Thus, we compared eccentric with concentric exercises of similar characteristics across three experimental studies. We showed that, for the completion of a given amount of mechanical work, both contraction types impaired maximal voluntary isometric torque similarly. However, neuromuscular impairments depended on exercise features. In study 1, maximal single-joint eccentric contractions affected neural but not contractile function, and concentric exercises exhibited the opposite effect. In study 2, eccentric and concentric cycling at the same power output caused similar neuromuscular alterations, apart from an impairment of the excitation-contraction coupling process after eccentric cycling only. Along with the literature, these two studies suggest that contraction type only affects post-exercise neuromuscular perturbations when exercise intensity is maximal. Study 3 showed no change in the neural control of pedaling during fatiguing concentric or eccentric cycling at the same power output. Yet we found a greater excitability and relative inhibition of the corticospinal pathway to the knee extensor muscles, during concentric compared with eccentric cycling, respectively. Overall, these results provide specifications on the effects of eccentric contractions on neuromuscular function et offer research perspectives. Notably, the processes underpinning the relative corticospinal inhibition during eccentric cycling may be investigated by applying transcranial and pyramidal tract stimulations during the silent period.

Keywords: isokinetic contractions, eccentric cycling, fatigability, motor nerve stimulation, transcranial magnetic stimulation