

Thèse de Doctorat

Valentin DOGUET

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du
grade de Docteur de l'Université de Nantes
sous le label de L'Université Nantes Angers Le Mans*

École doctorale : ED 504 « Cognition, Education, Interactions »

Discipline : Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives, 74^{ème} section

Spécialité : Biomécanique

Unité de recherche : EA 4334 « Motricité, Interactions, Performance »

UFR STAPS – Université de Nantes

25 bis, Boulevard Guy Mollet, BP 72206

44322 Nantes cedex 3

Soutenu le Vendredi 28 Octobre 2016

CARACTERISTIQUES MECANIKES ET NERVEUSES DES CONTRACTIONS EXCENTRIQUES MAXIMALES CHEZ L'HOMME INFLUENCE SUR LES DOMMAGES MUSCULAIRES

JURY

Rapporteurs :	Caroline NICOL , Maître de conférences HDR, Aix-Marseille Université Jacques DUCHATEAU (Président) , Professeur des Universités, Université Libre de Bruxelles (Belgique)
Examineurs :	Julien DUCLAY , Maître de conférences, Université Paul Sabatier Toulouse III Kazunori NOSAKA , Professeur des Universités, Université Edith Cowan (Australie)
Invité :	Gaël GUILHEM , Chercheur, Institut National du Sport, de l'Expertise et de la Performance
Directeur de Thèse :	Arnaud GUEVEL , Professeur des Universités, Université de Nantes
Co-directeur de Thèse :	Marc JUBEAU , Maître de conférences, Université de Nantes

AVANT-PROPOS

Les travaux associés à ce travail de thèse se sont déroulés entre octobre 2013 et octobre 2016, au sein du laboratoire « Motricité, Interactions, Performance » (EA 4334), situé à l'UFR STAPS de l'Université de Nantes (France), et au « Center for Exercise and Sports Science Research », hébergé à l'Université Edith Cowan de Joondalup (Australie). Je tiens, par conséquent, à remercier les quelques personnes qui m'ont accompagné au cours de mon doctorat et qui ont amplement participé à l'accomplissement de ce travail.

Je remercie en premier lieu le **Dr Caroline Nicol** et le **Pr Jacques Duchateau** d'avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse et de me faire l'honneur d'expertiser ce manuscrit.

Je remercie le **Dr Julien Duclay**, d'une part, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse et, d'autre part, d'avoir accompagné la progression de ce travail en tant que membre du comité de suivi de thèse.

I would like to warmly thank **Pr Kazunori Nosaka** to have been willing to participate in my thesis defense and to have welcomed me in his laboratory, city and life. I am glad that you contributed in my thesis progression and examination.

Je remercie également le **Dr Gaël Guilhem**, lui aussi pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse et lui aussi pour avoir accompagné ce travail à toutes ses étapes. Ta thèse est le premier ouvrage scientifique que j'ai ouvert, depuis j'appose mon nom à côté du tien dans nos articles, une sorte d'accomplissement...

Je tiens à remercier tout particulièrement mes deux directeurs de thèse, **Arnaud** et **Marc**. Vous avez, si je dois en juger, dirigé ce travail de manière idéale pour moi, parfois de manière complémentaire, parfois de manière coordonnée, et toujours avec le souci de rendre possibles nos entreprises. **Arnaud**, merci d'avoir instauré cette atmosphère de confiance autour de ce doctorat, cela a été agréable de travailler avec ton soutien. Tu as, j'en suis convaincu, toujours œuvré pour que ce travail soit le plus réussi possible, et le plus agréable à vivre aussi. **Marc**, merci d'avoir toujours su diriger cette thèse avec la juste implication et le souci de me former à la recherche. Cela a été une riche expérience de faire une thèse sous ta direction et je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté et permis d'accomplir. Merci à vous deux pour votre direction et votre amitié.

Merci à tous les participants des différentes expérimentations et aux étudiants m'ayant apporté une aide précieuse dans la collecte des données.

J'adresse mes remerciements à tous les membres de **l'équipe** dynamique **du laboratoire MIP**, pour leur accompagnement professionnel et amical. **Sylvain**, en plus du reste, un merci particulier pour m'avoir accompagné durant ces 3 ans en tant que membre du comité de suivi de thèse. Je remercie également les membres de l'UFR STAPS, enseignants, personnels administratifs et techniques pour votre aide intra- ou extra-thèse. Merci tout particulièrement à **Stéphane** pour ta bonne humeur et tes coups de main ou conseils précieux sur des questions techniques.

Quand les gens te demandent ce que tu fais dans la vie et que tu réponds que tu es doctorant, ils te renvoient l'idée que c'est du sérieux, que c'est difficile... Pourtant, pour moi, ça raisonne comme la bonne ambiance, le travail un peu c'est vrai, mais surtout les amis. **Prince #1**, ça a « matché » entre nous, on s'est « superliké », depuis on fait les 400 coups chaque week-end, à la grande joie de Skippy. | Pas 400, mais 23 quand même, **Prince #2**, un coloc' adorable mais aussi une machinerie complexe qu'il ne faut surtout pas tenter de déboguer... | Il y en a un qui a essayé de le raisonner, il a eu des problèmes : **Prince #3**, ton véritable problème c'est de faire croire qu'il y avait du monde avec toi avant que l'on te retrouve errer au VIP. | Un autre sigle trop présent dans nos discussions, celui de l'EAG. **Prince #4**, tu le sais, Guingamp restera pour moi une équipe à 2 balles... | Lui les pièces de 2€ il les collectionne, c'est **Prince #5**, n'oublie surtout pas que si tu m'appelles « Vava » dans ta future thèse tu enfreindras la règle #12 du bureau 111... | C'est quinquin qui est parti du bureau pour monter... un laboratoire ! **Prince #6**, que des actions extraordinaires, ton seul défaut doit sans doute être ton odeur de pied. | Les pieds, **Prince #7**, « il les met où il veut, et *c'est souvent dans la gueule* »... ça ne l'empêche pas de s'en prendre plein le museau aux championnats de France. | Si ! La FRANCE aurait dû battre le PORTUGAL... Tu as de la chance que ton surnom soit un apéritif français mon bon **Prince #8**. | Il ne choisit pas cet apéritif pour des raisons de budget, non, **Prince #9** il le choisit par passion... | On n'a ni le même maillot, ni la même passion ! **Prince #10**, tu penses que ça donnerait quoi l'équipe danoise de handball contre la formation française de football ? | Formé au club, **Prince #11** a signé pour une équipe suisse, pas étonnant pour un joueur de tennis vêtit en « Fred Perry »... Je charrie mais ne vous y trompez pas, vous comptez beaucoup pour moi les princes (Mehdi, bonne idée le nom du groupe, mais franchement... les princes...).

Mes pensées vont aussi vers mes amis de France et d'Australie, votre présence n'a pas nécessairement catalysé la production de cette thèse, mais elle a été un support certain dans une vie à laquelle j'attache énormément d'importance à mes amis, merci pour les moments passés avec vous jusqu'à aujourd'hui. Merci à **Justine, Vincent, Sancho, Tim, Sam, Amilton et James** qui ont donné de leur personne pour m'aider dans ce projet, allant même jusqu'à prendre des châtaignes devant des députés... Merci à **Robin**, je te dois beaucoup de choses, en particulier des bons souvenirs, je compte toujours sur toi pour l'avenir.

Une thèse dure plusieurs années, et toutes les personnes remerciées précédemment méritent ma reconnaissance pour m'avoir aidé à traverser cette expérience dans les meilleures conditions. Je souhaite toutefois adresser mes sincères remerciements aux quelques personnes sans qui cette thèse n'aurait jamais démarré : merci à Véronique Bricout, Marc, Arnaud, Robin et Audrey de m'avoir encouragé et pour m'avoir donné l'envie et la possibilité d'accomplir ce projet.

Enfin, merci à mes parents et ma sœur de m'avoir permis d'initier et mener mes projets et surtout d'avoir supporté un fils ou un frère souvent plus occupé à passer du temps sur son ordinateur qu'en famille. Je vous suis reconnaissant pour votre soutien et votre amour. Merci également pour vos implications très directes dans mes projets, avec notamment l'élaboration de dispositifs techniques, de dessins ou le lourd travail de correction.

Publications et communication associées à la thèse

Publications dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture :

Acceptées

Guilhem G.*, **Doguet V.***, Hauraix H., Lacourpaille L., Jubeau M., Nordez A., Dorel S. (2016). Muscle force loss and soreness subsequent to maximal eccentric contractions depend on the amount of fascicle strain in vivo. *Acta Physiologica*. 217 (2) : 152-163

* contribution égale des auteurs

Doguet V., Jubeau M., Dorel S., Couturier A., Lacourpaille L., Guével A., Guilhem G. (2016). Time-course of neuromuscular changes during and after maximal eccentric contractions. *Frontiers in Physiology*. 7 : 137

Doguet V., Nosaka K., Plautard M., Gross R., Guilhem G., Guével A., Jubeau M. (2016). Neuromuscular changes and damage after isoload versus isokinetic eccentric exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*.

En révision ou en cours de préparation

Doguet V., Rivière V., Guével A., Guilhem G., Chauvet L., Jubeau M. (en révision). Specific joint angle dependency of voluntary activation during eccentric contractions of knee extensors. *Muscle & Nerve*.

Doguet V., Nosaka K., Guével A., Thickbroom G., Ishimura K., Jubeau M. (en préparation). Specific muscle length dependency of corticospinal excitability during maximal eccentric contractions of the knee extensors.

Doguet V., Nosaka K., Guével A., Ishimura K., Guilhem G., Jubeau M. (en préparation). Mechanical and neural characteristics of vastus lateralis during maximal eccentric contractions of the knee extensors and post-exercise force loss.

Communication dans des congrès internationaux sans actes :

Doguet V., Nosaka K., Plautard M., Gross R., Guilhem G., Guével, G., Jubeau M.* (2015). Effet de la modalité de contraction sur les altérations nerveuses et musculaires après un exercice excentrique maximal. 16^{ème} *congrès de l'Association des Chercheurs en Activités Physiques et Sportives*, Nantes, 10/2016

* communicant

Propriété intellectuelle associée à la thèse

NeuroEval (logiciel d'acquisition ; Annexe 2)

Contributions : **Doguet V.** ; Jubeau M. ; Guével A.

Numéro IDDN : FR.001.290017.000.S.P.2015.000.31235

Publications et communication annexes à la thèse

Publications dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture :

Doguet V., Jubeau M. (2014). Reliability of H-reflex in vastus lateralis and vastus medialis muscles during passive and active isometric conditions. *European Journal of Applied Physiology*. 114 (12): 2509-2519

Lacourpaille L., Nordez A., **Doguet V.**, Hug F., Guilhem G. (2016). Effect of damaging exercise on electromechanical delay. *Muscle & Nerve*. 54 (1): 136-141

Communication dans des congrès internationaux sans actes :

Doguet V.*, Jubeau M. (2014). Methodological considerations for the quadriceps H-reflex in both passive and active conditions. XX congress of International Society of Electrophysiology and Kinesiology, Rome, 07/2014

* communicant

LISTE DES ABREVIATIONS

Cadre Théorique et Discussion Générale

AGR	Ratio d'accélération architecturale (Architectural gearing ratio)
CK	Créatine kinase
CMEP	Potentiel évoqué moteur cervico-médullaire (Cervicomedullary motor evoked potential)
CSP	Période de silence cortical (Cortical silent period)
DOMS	Douleurs musculaires à effet retardé (Delayed onset muscular soreness)
EMG	Electromyographie
EPSP	Potentiel post-synaptique excitateur (Excitatory post-synaptic potential)
FNM	Fuseaux neuromusculaires
GM	Gastrocnémien médial
HPAD	Dépression post-activation (Homosynaptic post-activation depression)
IL	Isoload
IK	Isocinétique (Isokinetic)
IPSP	Potentiel post-synaptique inhibiteur (Inhibitory post-synaptic potential)
MEP	Potentiel évoqué moteur (Motor evoked potential)
Mnα	Motoneurone alpha
OTG	Organes tendineux de Golgi
PAD	Dépolarisation des afférences primaires (Primary afferent depolarization)
PSI	Inhibition pré-synaptique (Presynaptic inhibition)
SMT	Système musculo-tendineux
SNC	Système Nerveux Central
TMS	Stimulation magnétique transcrânienne (Transcranial magnetic stimulation)
UM	Unité Motrice
VL	Vaste latéral

Study 1 - Etude 1

ANOVAS	Analyses of variance	L_{FH}	Horizontal projection of fascicle length
AGR	Architectural gearing ratio		
DOMS	Delayed onset muscular soreness	L_{MTU}	Muscle-tendon unit length
		L_s	Slack length
EIMD	Exercise-induced muscle damage	L_{TT}	Tendinous tissue length
		MVC	Maximal voluntary contraction
EMG	Electromyographic		
GM	Gastrocnemius medialis	RMS	Root mean square
GL	Gastrocnemius lateralis	SD	Standard deviation
L_F	Fascicle length		

Study 2 - Etude 2

$\rho\eta^2$	Partial eta square		soreness
1-RM	One-repetition maximum	EMG	Electromyographic
ANOVA	Analysis of variance	H_{sup}/M_{sup}	Superimposed H-reflex normalized to superimposed M wave
CK	Creatine kinase		
DOMS	Delayed onset muscular		

I_H	Intensity necessary to evoke maximal H-reflex	M_{max}	Maximal M wave peak-to-peak amplitude
I_{max}	Intensity necessary to evoke maximal M wave	MVC	Maximal voluntary contraction
IK	Isokinetic	SD	Standard deviation
IL	Isoload	VAL_p	Voluntary activation level
IPAQ	International physical activity questionnaire	VAS	Visual analog scale
		VM	Vastus medialis

Etude 3 - Study 3

ρη^2	Partial eta square	MVC	Maximal voluntary contraction
ANOVA	Analysis of variance		
CAR	Central activation ratio	SD	Standard deviation
EMG	Electromyographic	VAL	Voluntary activation level

Etude 4 - Study 4

ρη^2	Partial eta square	I_{max}	Intensity necessary to evoke maximal M wave
ANOVA	Analysis of variance		
CAR	Central activation ratio	MVC	Maximal voluntary contraction
CV	Coefficient of variation		
EMG	Electromyographic	SD	Standard deviation

Etude 5 - Study 5

ρη^2	Partial eta square	MEP/M	Motor evoked potential normalized to M wave
ANOVA	Analysis of variance		
CSP	Cortical silent period	MVC	Maximal voluntary contraction
CV	Coefficient of variation		
EMG	Electromyographic	SD	Standard deviation
ENS	Electrical stimulation of the peripheral nerve	TMS	Transcranial magnetic stimulation
MEP	Motor evoked potential	VL	Vastus lateralis

Etude 6 - Study 6

ρη^2	Partial eta square	MEP/M_{ECC/ISO}	Eccentric MEP/M normalized to isometric MEP/M
ANOVA	Analysis of variance		
CSP	Cortical silent period		
CSP_{ECC/ISO}	Eccentric CSP normalized to isometric CSP	MVC	Maximal voluntary contraction
DOMS	Delayed onset muscle soreness	SD	Standard deviation
EMG	Electromyographic	TMS	Transcranial magnetic stimulation
MEP	Motor evoked potential		
MEP/M	Motor evoked potential normalized to M wave	VL	Vastus lateralis

TABLE DES MATIERES

Introduction Générale.....	1
Cadre Théorique.....	5
1. Le système neuromusculaire : une fonction électromécanique pour le mouvement.....	6
1.1. Composante centrale	6
1.2. Composante périphérique	9
1.3. Récepteurs sensoriels et boucles de régulations afférentes.....	10
1.3.1. Fuseaux neuromusculaires.....	11
1.3.2. Organes tendineux de Golgi	13
1.3.3. Cellules de Renshaw.....	14
1.4. Contrôle moteur lors de contractions volontaires	15
2. Régime de contraction « excentrique », les spécificités de son exécution.....	17
2.1. Spécificités nerveuses	18
2.1.1. Réduction de la commande nerveuse au cours de contractions excentriques maximales.....	18
2.1.2. Mécanismes inhibiteurs d'origine spinale	20
2.1.3. Mécanismes de régulations d'origine supra-spinale.....	23
2.2. Spécificités mécaniques	25
2.2.1. Allongement de la composante contractile.....	25
2.2.2. Mécanismes de régulation de la contrainte mécanique in vivo	28
3. Adaptations à l'exercice excentrique	31
3.1. Dommages musculaires	31
3.1.1. Manifestations histologiques des dommages musculaires	31
3.1.2. Manifestations chimiques et fonctionnelles des dommages musculaires.....	32
3.1.3. Inflammation, douleurs musculaires et régénération.....	34
3.2. Dommages musculaires et fatigue, effets combinés	36
3.3. Effet protecteur	39
3.4. Facteurs d'influence des dommages musculaires	40
3.4.1. Facteurs mécaniques.....	41
3.4.2. Facteurs nerveux.....	42
4. Modalités de contraction « Isoload » (IL) et « Isocinétique » (IK).....	43
4.1. Caractéristiques mécaniques des résistances IL et IK.....	43
4.2. Standardisation des protocoles IL et IK.....	44
4.3. Adaptations suite à des contractions excentriques IL et IK.....	46
Objectifs de thèse.....	49

Etudes de Thèse	53
STUDY 1.....	55
STUDY 2.....	71
STUDY 3.....	85
STUDY 4.....	97
STUDY 5.....	119
STUDY 6.....	143
Discussion Générale	169
Déterminants mécaniques des dommages musculaires in vivo	170
La contrainte mécanique : un facteur déterminant des dommages musculaires	171
Facteurs de régulations de la contrainte mécanique.....	175
Caractéristiques nerveuses de la contraction excentrique et dommages musculaires.....	177
Capacité d'activation volontaire et dommages musculaires	178
Contrôle nerveux et longueur musculaire au cours de la contraction excentrique.....	180
Interaction entre les déterminants mécaniques et nerveux des dommages musculaires à grandes longueurs musculaires.....	183
Conclusions et Perspectives	187
Références	191
Annexes	209
ANNEXE 1 - FEUILLETS METHODOLOGIQUES	211
Feuille 1 – Réflexe de Hoffmann et onde M.....	212
Feuille 2 – Activation volontaire.....	214
Feuille 3 – Réponses à la stimulation magnétique transcrânienne.....	216
Feuille 4 – Architecture musculaire	218
Feuille 5 – Marqueurs indirects des dommages musculaires.....	220
ANNEXE 2 - LOGICIEL NEUROÉVAL.....	223
Listes des Figures et des Tables	249

INTRODUCTION GENERALE

En apparence simple et spontanée, une contraction musculaire implique cependant de multiples processus d'ordre physiologique et biomécanique. Contrairement aux muscles de la fonction cardiovasculaire (i.e., myocarde et muscles lisses), les muscles squelettiques sont activés de manière consciente et volontaire par le système nerveux central, permettant ainsi d'initier, de réguler et d'interrompre la contraction d'un ou plusieurs muscles simultanément ou successivement. Toutefois, l'activation d'un muscle ou d'un groupe musculaire dépend également d'autres mécanismes, indépendants de la commande motrice, tels que des rétrocontrôles nerveux réflexes et des propriétés chimiques et mécaniques des tissus impliqués dans la contraction (i.e., les systèmes musculo-tendineux). L'influence de ces mécanismes nerveux et musculaires détermine indéniablement l'exécution d'une contraction, ainsi que les adaptations neuromusculaires qui en découlent. Si les caractéristiques nerveuses et musculaires associées aux contractions musculaires sont propres à chaque individu, la résistance opposée au(x) muscle(s) mobilisé(s) constitue un autre facteur majeur pouvant modifier le comportement neuromusculaire au cours de la réalisation d'une contraction.

Lorsqu'un groupe musculaire est activé contre une force de résistance qui est supérieure à la force qu'il produit (e.g., une charge externe supra-maximale), les systèmes musculo-tendineux qui le composent s'allongent durant la contraction. Ce type de contraction, en allongement, définit le régime de contraction « excentrique ». Il est largement accepté dans la littérature scientifique que l'exercice excentrique (i.e., allongements répétés d'un muscle actif) favorise la survenue de microlésions au sein des fibres musculaires activées, définies comme des dommages musculaires. Les dommages musculaires sont associés à des perturbations fonctionnelles temporaires du muscle exercé, telles qu'une diminution de la capacité de production de force, une réduction de l'amplitude articulaire ou une apparition de douleurs musculaires, jusqu'à plusieurs jours après l'exercice. Si les mécanismes sous-jacents aux symptômes associés aux dommages musculaires sont relativement bien décrits dans la littérature (e.g., rupture de protéines contractiles, inflammation), les raisons pour lesquelles le régime de contraction excentrique est le principal régime de contraction conduisant à ce type de perturbations restent débattues.

Des études sur le muscle animal isolé ont permis de mettre en évidence des mécanismes expliquant l'apparition des dommages musculaires. Celles-ci ont déterminé que l'amplitude à laquelle un muscle actif (i.e., muscle dont les fibres musculaires se contractent) est étiré au cours d'une contraction excentrique ainsi que la tension qu'il génère constituent les principales sources d'initiation des dommages musculaires. Le régime de contraction excentrique permet, en effet, de générer des niveaux de force supérieurs à des contractions

réalisées avec un raccourcissement musculaire (i.e., régime de contraction concentrique). Ce régime de contraction est également le seul à induire un étirement des fibres musculaires pendant la contraction. Toutefois, peu d'études ont tenté de transférer les résultats observés sur le muscle animal isolé (i.e., in vitro) chez l'Homme (i.e., in vivo). Ce transfert apparaît particulièrement intéressant puisque, à la différence du modèle in vitro, le muscle squelettique ne représente qu'une entité du système neuromusculaire dans un modèle in vivo. En effet, s'il apparaît évident que l'importance de la contrainte mécanique imposée à un muscle représente le critère principal de la survenue des dommages en son sein, il est difficile de concevoir que le système nerveux central, centre de contrôle des muscles, n'intervienne pas pour limiter les dommages musculaires en modifiant la stratégie d'activation d'un muscle exposé à la contrainte. D'autre part, le muscle s'insère sur le squelette via des tendons au sein du modèle in vivo, et les propriétés mécaniques des tendons (e.g., leur élasticité) peuvent influencer la déformation du muscle au cours d'une contraction excentrique. Par conséquent, en raison des interactions existant entre les entités du système neuromusculaire (e.g., système nerveux central-muscle, muscle-tendon), il nous semble pertinent de déterminer si la thèse avancée pour expliquer les dommages musculaires in vitro se vérifie sur le modèle in vivo.

Les recherches menées chez l'Homme permettent de constater que la sévérité des dommages musculaires induits par un même exercice musculaire n'est pas similaire entre les individus, suggérant qu'il existe bien des mécanismes permettant de prévenir les dommages musculaires in vivo. En effet, il apparaît que des individus entraînés sont moins sensibles aux dommages musculaires que des individus sédentaires. Cela suggère que le système neuromusculaire s'adapte avec l'entraînement pour prévenir les dommages musculaires entre deux sessions d'exercice. D'autre part, il a été montré que les dommages musculaires induits à la suite d'un même exercice sont très variables pour une population d'individus possédant pourtant un statut d'entraînement similaire. Ainsi, il semble que certains individus puissent présenter des caractéristiques neuromusculaires favorables à l'apparition de dommages musculaires, alors que d'autres seraient moins sensibles à leur survenue. La littérature scientifique supporte l'hypothèse que cette variabilité interindividuelle puisse provenir de caractéristiques nerveuses et/ou mécaniques spécifiques. Cependant, les comportements nerveux et mécaniques du système neuromusculaire observés au cours de l'exécution de contractions excentriques n'ont que très rarement été confrontés aux dommages musculaires.

L'objectif de cette thèse était donc de vérifier si les mécanismes responsables des dommages musculaires identifiés pour le modèle in vitro sont également valables pour le modèle in vivo Humain. D'autre part, cette thèse visait à déterminer si les caractéristiques

mécaniques et nerveuses du système neuromusculaire, ainsi que la complexité des interactions entre les entités qui le composent (e.g., système nerveux central-muscle, muscle-tendon), au cours de l'exécution de contractions excentriques maximales peuvent influencer l'apparition et la sévérité des dommages musculaires subséquents. Cette thèse se compose d'une première partie, le cadre théorique, présentant le système neuromusculaire et son comportement au cours et à la suite de contractions excentriques. Après avoir formulé les objectifs et les hypothèses de notre travail de recherche, six études scientifiques seront présentées. Une partie de discussion générale synthétisera et interprétera les résultats obtenus lors des six études de thèse au regard de la littérature existante, puis ces résultats seront résumés et mis en perspective dans une dernière partie de conclusion générale.

CADRE THEORIQUE

1. Le système neuromusculaire : une fonction électromécanique pour le mouvement

Le système neuromusculaire définit l'ensemble des structures impliquées dans la production de force musculaire générant le mouvement. Il est constitué d'une composante centrale (ou nerveuse), représentée par le système nerveux central (SNC), et d'une composante périphérique (ou musculaire), regroupant l'ensemble des systèmes musculo-tendineux (SMT) (**Figure 1**). Ces deux composantes assurent, respectivement, la génération et la propagation d'ordres moteurs depuis les aires cérébrales jusqu'aux muscles, puis la production et la transmission de forces musculaires depuis la composante contractile du muscle jusqu'au squelette. Un réseau de neurones moteurs (motoneurones) et sensitifs (neurones afférents) établit une communication bilatérale entre les composantes centrale et périphérique.

1.1. Composante centrale

Le SNC est composé du cerveau, du tronc cérébral et de la moelle épinière, dont l'une des fonctions est de contrôler la motricité. L'ordre moteur volontaire est généré dans les aires du cortex moteur dédiées au groupe musculaire cible, avant d'être acheminé vers les cornes ventrales de la moelle épinière, jusqu'aux motoneurones en charge de l'innervation des muscles mobilisés (**Figure 1**). Les motoneurones alpha ($Mn\alpha$) sont en charge de l'innervation des muscles et l'ensemble formé par un $Mn\alpha$ et les fibres musculaires qu'il innerve constitue une unité motrice (UM). De par leur localisation anatomique, les $Mn\alpha$ représentent l'ultime voie de transmission de l'influx nerveux moteur à travers le SNC, avant que celui-ci soit adressé au muscle. La moelle épinière constitue également le premier étage du SNC à recevoir les influx nerveux sensitifs, au niveau de ses cornes dorsales (**Figure 1**), en provenance de récepteurs situés au sein de la composante périphérique (voir partie 1.3). Au carrefour entre influx nerveux moteurs et sensitifs, l'étage spinal (i.e., moelle épinière) assume un rôle primordial dans le « rétro- » contrôle de l'ordre moteur au sein du SNC (Schomburg, 1990), ce qui lui vaut d'être distingué de l'étage supra-spinal (i.e., éléments situés en amont de la moelle épinière). Si l'ordre moteur supra-spinal possède un caractère volontaire, les régulations spinales provoquées par l'activation des récepteurs périphériques sont dites « réflexes » car elles s'exécutent de manière prédéterminée et automatisée.

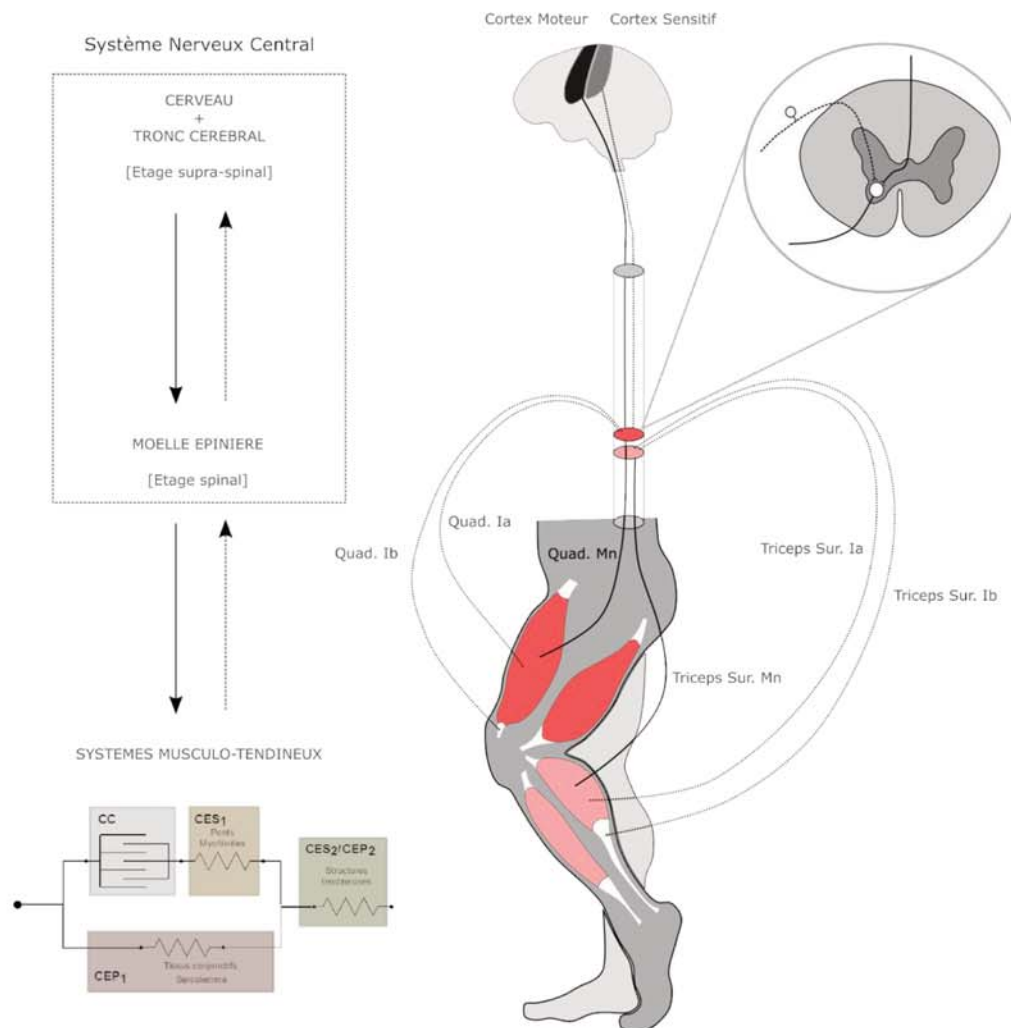


Figure 1. Représentations schématiques des composantes centrale (système nerveux central) et périphérique (systèmes musculo-tendineux) de la fonction neuromusculaire et des voies de communication motrices et sensibles, illustrées pour les muscles quadriceps et triceps sural. Par souci de clarté, un seul muscle est illustré pour chaque groupe musculaire et le nombre de nerfs moteurs et sensitifs a été minimisé. Les voies motrices sont représentées par les traits continus et les voies sensibles par les traits pointillés. La moelle épinière (étage spinal) est agrandie dans la loupe en haut à droite. La représentation du système musculo-tendineux est adaptée du modèle proposé par Zajac (1989). CC : composante contractile, CES : composantes élastiques séries, CEP : composantes élastiques parallèles.

Emmanuel Pierrot-Deseilligny et David Burke ont publié plusieurs ouvrages sur le rôle de la moelle épinière dans le contrôle moteur (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005 ; Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012). L'étage spinal de la fonction neuromusculaire est, en effet, une circuiterie complexe composée de nombreuses voies d'entrées excitatrices et inhibitrices pour une seule et même voie de sortie : un motoneurone (**Figure 2B**). La transmission de l'information entre deux neurones est établie par une synapse chimique. Si un neurone afférent et un $Mn\alpha$ peuvent former une liaison directe, on parlera alors de liaison

mono-synaptique (e.g., transmission Ia-Mn α ; **Figure 2A**), l'essentiel des messages nerveux afférents sont transmis au Mn α par l'intermédiaire d'interneurones « relais », définissant alors une liaison poly-synaptique (e.g., transmission Ib-Mn α ; **Figure 2A**). Au niveau d'une synapse chimique, l'action excitatrice ou inhibitrice d'un élément pré-synaptique sur l'élément post-synaptique dépend du neurotransmetteur libéré par l'élément pré-synaptique dans la fente synaptique. La majorité des neurones agissant à l'étage spinal ne libère qu'un seul neurotransmetteur (e.g., Acétylcholine, Glutamate, GABA), et ces neurones ne peuvent donc avoir qu'une seule action excitatrice (i.e., dépolarisante) ou inhibitrice (i.e., hyperpolarisante) sur l'élément post-synaptique. Ainsi, un Mn α ne sera dépolarisé, i.e., genèse d'un potentiel d'action nerveux, que si la somme des potentiels post-synaptiques excitateurs (EPSP) et inhibiteurs (IPSP) qu'il reçoit, de la part des neurones dont il partage une synapse, atteint son seuil d'excitabilité. Dès lors, l'étage spinal apparaît comme un élément régulateur de l'ordre moteur, intégrant des commandes logiques (EPSP et IPSP) en provenance de la commande supra-spinale et de récepteurs périphériques. L'activation d'un seul Mn α peut donc emprunter plusieurs schémas selon la tâche motrice, voire même ne pas intervenir si le ratio entre EPSP et IPSP n'est pas suffisant pour sa dépolarisation. Ceci rend la lecture de l'activité motoneuronale d'autant plus complexe qu'une multitude de Mn α peut être mobilisée lors d'une contraction musculaire.

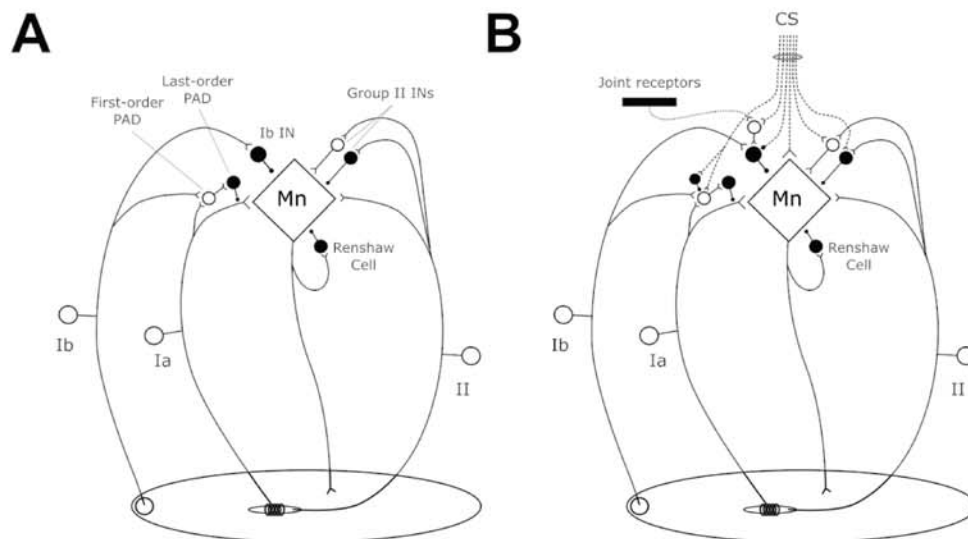


Figure 2. Représentation schématique simplifiée des voies nerveuses intervenant à l'étage spinal. **A** : Illustration des principaux neurones et interneurones afférents excitateurs (cercles vides) et inhibiteurs (cercles pleins) pouvant réguler l'activité d'un motoneurone alpha (Mn). **B** : Illustration des connexions nerveuses entre les différents éléments spinaux (motoneurone et afférences) et les aires cortico-spinales (CS) de la commande supra-spinale. Les fuseaux neuromusculaires (élément spiralé) et les organes tendineux de Golgi (cercle vide) sont représentés au sein du muscle (élément ovale). Les

ramifications entre les récepteurs articulaires (joint receptors) et les éléments spinaux sont représentés en traits pointillés. Les synapses, excitatrices et inhibitrices, sont représentées respectivement par des terminaisons axoniques en « Y » et en cercle plein. Les voies nerveuses illustrées sont considérées comme les principales voies de régulation intervenant lors de contractions excentriques. Représentations adaptées des diagrammes proposés par Pierrot-Deseilligny & Burke (2005) et Duchateau & Enoka (2016).

1.2. Composante périphérique

La composante périphérique, ou composante musculaire, de la fonction neuromusculaire se situe en aval de la jonction neuromusculaire (i.e., synapse entre un $Mn\alpha$ et une fibre musculaire). Alors que la notion de composante « musculaire » exclut, indirectement, l'implication des tissus tendineux dans cette composante, le terme « périphérique » reflète le SMT dans sa globalité et a donc été préféré dans ce document. Dans les années 1950, il a été établi qu'une contraction musculaire intervient suite au recouvrement des protéines d'actine et de myosine qui composent les sarcomères (Huxley, 1953), avant que la théorie des « filaments glissants » soit supportée mathématiquement (Huxley, 1957). De manière elliptique, lorsqu'un influx nerveux atteint la jonction neuromusculaire, i.e., suite à la dépolarisation d'un $Mn\alpha$, une succession de processus chimiques intervient (i.e., couplage excitation-contraction) et aboutit à la libération d'ions Ca^{2+} depuis le réticulum sarcoplasmique dans le sarcoplasme. Les ions Ca^{2+} se fixent ensuite au complexe des troponines, permettant la formation de ponts d'union actine-myosine et le raccourcissement des sarcomères, composante contractile du SMT (**Figure 1**). La théorie des filaments glissants précise que la force produite par un sarcomère dépend de sa longueur, autrement dit du nombre de ponts (actine-myosine) formés en son sein, ainsi que de la vitesse d'attachement et de détachement des ponts. Ainsi, un sarcomère possède une longueur et une vitesse optimales pour lesquelles un maximum de ponts peut être formé et la force générée est la plus importante (Hill, 1938, 1953). La force diminue ensuite à mesure du raccourcissement ou de l'allongement du sarcomère, jusqu'à devenir nulle en cas d'absence de recouvrement des filaments d'actine et de myosine (Gordon et al., 1966). Il est également établi que la force des sarcomères, maximale à vitesse nulle, diminue à mesure de l'augmentation de la vitesse en suivant une courbe hyperbolique (Hill, 1938). La force générée par les sarcomères est transmise à travers le muscle et ses tendons, par le biais de structures élastiques, jusqu'aux points d'insertion des tendons sur les os. Les éléments élastiques capables de transmettre la force, aussi bien dans le muscle que dans les tendons, sont positionnés en série et en parallèle par rapport aux sarcomères (**Figure 1**). Au-delà de leur fonction de transmission de la force vers le squelette, les structures élastiques,

notamment les tissus tendineux, permettent de stocker et restituer de l'énergie élastique lorsque le SMT se déforme (e.g., contractions excentriques ; voir partie 2.2). Les éléments élastiques du SMT peuvent donc participer à la production de force au niveau articulaire.

Le gradient de concentration des espèces chimiques (e.g., sodium, potassium, calcium) de part et d'autre des membranes composant la cellule musculaire est la condition sine qua non à la contraction de la fibre musculaire. L'altération de l'homéostasie d'une seule de ces espèces chimiques peut interrompre le couplage excitation-contraction et abroger la contraction (Westerblad et al., 2010). D'autre part, l'intégrité des éléments structurels composant les SMT (e.g., sarcomères, sarcolemme, tissus tendineux) est un facteur essentiel à la production et l'application des forces musculaires au squelette. La composante périphérique de la fonction neuromusculaire peut donc, au même titre que le SNC, être un facteur limitant de la performance dans certaines situations (e.g., dommages musculaires ou fatigue neuromusculaire ; voir partie 3.1 et 3.2).

1.3. Récepteurs sensoriels et boucles de régulations afférentes

Comme précisé précédemment, l'activation d'une UM ne dépend pas exclusivement de l'influx nerveux excitateur en provenance des aires supra-spinales du SNC. Des récepteurs à sensibilités diverses (e.g., mécanique, nociceptive, chimique) informent le SNC, par le biais de neurones afférents, sur l'état de la composante périphérique au cours d'une tâche motrice pour en ajuster le comportement. L'action des neurones afférents sur l'activité motoneuronale peut être excitatrice (i.e., EPSP) ou inhibitrice (i.e., IPSP) selon le récepteur activé. Lorsqu'un M α reçoit un EPSP de la part d'un neurone afférent alors même qu'il est excité par la commande supra-spinale (i.e., lors d'une contraction volontaire), l'action du neurone afférent sur le M α est dite « facilitatrice ». Alors qu'il existe des descriptions exhaustives des différents récepteurs sensoriels impliqués dans le contrôle moteur (Schomburg, 1990 ; Jankowska, 1992 ; Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005 ; Matthews, 2011), seuls les propriétés et le fonctionnement des principaux récepteurs mécaniques impliqués dans la régulation de l'activité motoneuronale durant les contractions excentriques (voir partie 2) seront brièvement exposés dans cette section. De plus, par souci de clarté et considérant le caractère mono-articulaire des tâches motrices présentées dans ce document, les influences nerveuses ipsilatérales (i.e., influences entre muscles d'un même membre) et controlatérales (i.e., influences d'un membre sur l'autre) ne seront que très partiellement abordées.

1.3.1. Fuseaux neuromusculaires

Les fuseaux neuromusculaires (FNM) sont des récepteurs à sensibilité mécanique (mécanorécepteurs) situés à l'intérieur du muscle, parallèlement aux fibres musculaires (Matthews, 1933). Du fait de leur position, ils subissent la même contrainte mécanique que les fibres musculaires et renseignent ainsi le SNC sur la longueur (sensibilité statique) et les variations de longueur (sensibilité dynamique) du muscle. L'anatomie des FNM a été initialement identifiée par Sherrington (1894) et Ruffini (1898), et celle-ci est à ce jour bien décrite (**Figure 3A**). Brièvement, ils se composent de différents types de fibres striées, pourvues de terminaisons nerveuses primaires (afférences de type Ia) et secondaires (afférences de type II) ainsi que de protéines contractiles (actine et myosine). Cette dernière caractéristique leur confère la capacité d'être contractées par le SNC, via une double innervation de la part des motoneurones gamma (γ) et beta (β), afin d'ajuster leurs sensibilités statique et dynamique. De par la structure annulo-spiralée de leurs terminaisons, les afférences Ia possèdent à la fois les sensibilités statique et dynamique (Matthews, 1964). A l'inverse, les afférences II sont plus sensibles au degré d'étirement qu'à la variation de longueur (**Figure 3B**). La composition et la distribution des FNM varie entre les espèces, les muscles et au sein d'un même muscle, notamment en fonction de la densité des muscles en UM, du degré d'allongement que le muscle peut supporter ou encore des capacités oxydatives du muscle (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005 ; Proske, 2008).

Comme illustré en **Figure 3B**, la fréquence de décharge des terminaisons nerveuses primaires (Ia) et secondaires (II) est d'autant plus importante que les FNM sont étirés (c.f. fin et début des conditions « linear stretch » et « release », respectivement). D'un point de vue purement mono-synaptique, i.e., en ne considérant que la synapse directe entre une afférence et le $Mn\alpha$ (**Figure 2A**), la décharge des afférences Ia a un effet excitateur sur l'activité des $Mn\alpha$ du muscle agoniste. En d'autres termes, l'étirement d'un muscle provoque sa propre contraction afin d'en préserver l'intégrité, définissant le phénomène de réflexe myotatique. Afin d'optimiser le réflexe myotatique, la décharge des afférences Ia du muscle agoniste entraîne également la relaxation du muscle antagoniste via des ramifications nerveuses se projetant sur les $Mn\alpha$ antagonistes, constituant un phénomène d'inhibition réciproque des afférences Ia (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005). Le caractère mono-synaptique exclusif de la synapse Ia- $Mn\alpha$ a été remis en question par l'identification d'interneurones de dépolarisation des afférences primaires (PAD) situés en amont de la synapse Ia- $Mn\alpha$ (**Figure 2A**), réduisant l'EPSP transmis au $Mn\alpha$ au niveau pré-synaptique (Eccles et al., 1961). Le

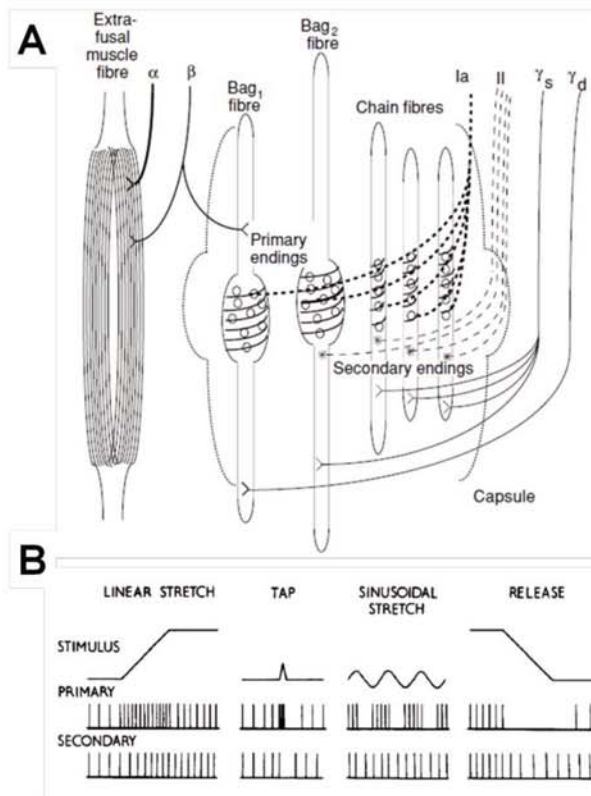


Figure 3. A : Illustration de la composition anatomique d'un fuseau neuromusculaire et de ses innervations motrices (motoneurons beta : β , gamma statique : γ_s , et gamma dynamique : γ_d) et sensorielles (afférences Ia et II). Les fuseaux neuromusculaires se composent de trois types de fibres (fibres à sac de types 1 et 2 ; Bag fibers ; et fibres à chaînes ; Chain fibers) encapsulées au sein des fibres musculaires (Extra-fusal muscle fiber) et dont l'innervation diffère selon le type de fibre. B : Réponses des terminaisons nerveuses Ia (primary) et II (secondary) à différents stimulus appliqués aux fuseaux neuromusculaires : étirement linéaire (linear stretch), percussion (tap), étirement sinusoïdal (sinusoidal stretch) et relâchement (release). Adaptée à partir de schémas issus de Pierrot-Deseilligny & Burke (2005) et de Matthews (2011).

rôle de cette stratégie d'inhibition pré-synaptique (PSI) dans le contrôle moteur a notamment été décrit grâce à l'utilisation du réflexe de Hoffmann (Hultborn et al., 1987b ; Stein, 1995), équivalent électro-induit du réflexe myotatique (réflexe H ; voir [Feuillet 1 – Réflexe de Hoffmann et onde M](#)). L'interneurone responsable de la PSI (Last-order PAD ; **Figure 2A**) forme une synapse axo-axonique GABA-ergic (i.e., inhibitrice) avec l'axone Ia, réduisant ainsi le nombre de neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique Ia-MN α . Cet interneurone inhibiteur est stimulé par un interneurone excitateur (First-order PAD ; **Figure 2A**), lui-même activé par la dépolarisation des afférences Ia, définissant ainsi un mécanisme d'inhibition autogène de l'afférence Ia (Pierrot-Deseilligny & Mazevet, 2000). L'interneurone excitateur de premier ordre (First-order PAD) reçoit également des ramifications nerveuses d'autres récepteurs sensoriels (e.g., afférences Ib, afférences cutanées) et des aires supra-spinales (**Figure 2B**), augmentant donc les possibilités de régulation de la PSI (Hultborn et al., 1987b ; Nielsen & Petersen, 1994 ; Stein, 1995 ; Rossi et al., 1999). Par conséquent, le réflexe myotatique dépend à la fois de la sensibilité des FNM, conditionnée par la décharge des motoneurons γ et β , du degré de PSI, régulé par la décharge d'afférences multiples et par les voies supra-spinales, et de la sensibilité de dépolarisation des MN α , largement conditionnée par l'intensité de l'ordre moteur supra-spinal (Rudomin & Schmidt, 1999).

Les afférences II parcourent les mêmes branches nerveuses que les afférences Ia et les $Mn\alpha$ (i.e., nerfs périphériques), mais possèdent un seuil d'excitabilité environ deux fois supérieur à ces dernières (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005). Il est donc impossible de recruter exclusivement les afférences II par le biais de stimulations électriques artificielles (Schomburg, 1990). Il n'est pas non plus possible d'exercer une dépolarisation sélective des terminaisons nerveuses secondaires de manière mécanique (e.g., étirement du muscle), les terminaisons nerveuses primaires possédant les deux sensibilités statique et dynamique (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005). Ces caractéristiques ont alors été peu favorables à l'exploration des stratégies de contrôle moteur adoptées par ces afférences. Les afférences II agissent sur le $Mn\alpha$ par une transmission mono-synaptique et par l'intermédiaire d'interneurones formant une liaison di-synaptique avec le $Mn\alpha$ (**Figure 2A**), et pouvant être facilités par l'action des aires supra-spinales (Schomburg, 1990) (**Figure 2B**). La stimulation des interneurones du groupe II, innervant aussi bien un muscle fléchisseur qu'extenseur, engendre un EPSP des $Mn\alpha$ des muscles fléchisseurs et un IPSP des $Mn\alpha$ des muscles extenseurs (Lloyd, 1946). Enfin, la majorité des motoneurones γ reçoivent leur innervation par les voies mono- et di-synaptique des afférences II (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005). Cette innervation, stimulant les motoneurones γ , permet d'augmenter la sensibilité des FNM. Bien que le rôle des afférences de type II soit encore mal connu, celles-ci ont été reconnues comme participant à la coordination motrice lors de la marche (Edgley & Jankowska, 1987 ; Jankowska, 1992 ; Windhorst, 2007), diminuant notamment la contribution des aires supra-spinales dans l'excitation motoneuronale (Nielsen & Sinkjaer, 2002).

1.3.2. Organes tendineux de Golgi

Les organes tendineux de Golgi (OTG) sont des mécanorécepteurs positionnés en série par rapport au muscle, au niveau de la jonction myo-tendineuse ou myo-aponévrotique, permettant d'informer le SNC sur le niveau de tension musculaire. Très peu sensibles à la tension générée par l'étirement passif du muscle, les OTG répondent majoritairement à la tension active générée par les UM du muscle auquel ils sont rattachés (Schomburg, 1990 ; Windhorst, 2007). Chaque OTG est généralement innervé par une seule fibre afférente primaire de type Ib. Il s'agit d'afférences de gros diamètre et à haute vitesse de conduction, légèrement inférieure à la vitesse de conduction des afférences Ia (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005). Due à la similitude des propriétés des afférences Ia et Ib, les influences des voies afférentes Ib sur l'activité motoneuronale n'ont pu être distinguées que par l'utilisation

de techniques complexes, comme l'utilisation d'une stimulation électrique du nerf périphérique pendant une vibration prolongée du tendon, permettant d'élever le seuil d'excitabilité des afférences Ia sans affecter celui des afférences Ib (voir Fetz et al. (1979) et Knikou (2008) pour une description détaillée des méthodes).

La transmission d'un message nerveux depuis une afférence Ib à un $Mn\alpha$ homologue se fait par l'intermédiaire d'un interneurone inhibiteur, dont le nom est emprunté aux afférences qu'il relaie : l'interneurone Ib (Ib IN ; **Figure 2A**). La projection d'une afférence Ib sur cet interneurone est forte, mais ce dernier reçoit également des innervations d'autres récepteurs périphériques (e.g., afférences Ia, récepteurs articulaires) et de la commande supraspinale (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005). D'autre part, à l'instar des afférences Ia, les afférences Ib se projettent également sur les $Mn\alpha$ des muscles antagonistes via une connexion tri-synaptique excitatrice (i.e., deux interneurones excitateurs). Cependant, l'effet de l'activation des OTG sur ces $Mn\alpha$ est opposé à celui provoqué par l'activation des FNM, ce qui vaut à la réponse réflexe déclenchée par la décharge des OTG le nom de réflexe myotatique inverse (Laporte & Lloyd, 1952). En effet, l'activation des OTG provoquée par une tension active importante au niveau myo-tendineux provoque un IPSP des $Mn\alpha$ de l'ensemble des muscles synergistes à la contraction et, parallèlement, un EPSP de leurs muscles antagonistes (Eccles et al., 1957). Il faut souligner que si ce phénomène est très présent lorsque la décharge provient des OTG de muscles extenseurs (e.g., quadriceps, fléchisseurs plantaires), il semble qu'un tel schéma soit plus rare et de moindre ampleur pour des muscles fléchisseurs (e.g., ischio-jambiers, tibial antérieur) (Hongo et al., 1969). Enfin, bien que leurs fonctions soient diamétralement opposées, il semblerait que la projection des afférences Ia sur l'interneurone Ib puisse avoir un rôle très important dans le contrôle moteur. En effet, alors que les OTG sont insensibles aux variations de tension, l'activation des afférences Ia au cours de l'étirement actif d'un muscle (i.e., contraction excentrique, voir partie 2) constituerait une stratégie de régulation dynamique des tensions (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005).

1.3.3. Cellules de Renshaw

Les cellules de Renshaw sont des interneurons situés dans la région ventrale de la moelle épinière, proche de l'axone des $Mn\alpha$ (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005). Les cellules de Renshaw ont été identifiées suite à l'observation d'une inhibition, dite « récurrente », de courte latence (~1 ms) et de longue durée (~40 ms) d'un $Mn\alpha$ suite à une impulsion

antidromique de son axone moteur ou d'un axone moteur hétéronyme (Eccles et al., 1954). La décharge de l'axone moteur d'un $Mn\alpha$ active, via des ramifications nerveuses, les cellules de Renshaw qui, en retour, induisent un IPSP au niveau du $Mn\alpha$ (i.e., inhibition récurrente) par voie di-synaptique (**Figure 2A**). La cellule de Renshaw associée à un $Mn\alpha$ peut également être activée par les axones moteurs des muscles synergistes au muscle que le $Mn\alpha$ innerve, mais il n'existe pas de ramifications antagonistes (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005). De plus, il a été rapporté que les afférences de différents types (types II, III et IV) ainsi que des projections depuis les aires supra-spinales peuvent activer les cellules de Renshaw et générer une inhibition récurrente des $Mn\alpha$. Plusieurs rôles ont été prêtés aux cellules de Renshaw (voir Pierrot-Deseilligny & Burke (2005) pour revue détaillée). Celles-ci, de par leur position en aval du $Mn\alpha$, agiraient comme un régulateur du gain de sortie, permettant d'ajuster spatialement (e.g., ajustement de l'activité motoneuronale entre les muscles synergistes) et temporellement (i.e., régulation de la fréquence de décharge d'une UM) l'activité motoneuronale d'un muscle en fonction de la tâche motrice.

1.4. Contrôle moteur lors de contractions volontaires

Grâce à leurs sensibilités diverses, les récepteurs sensoriels permettent d'ajuster le contrôle moteur dans différentes situations (e.g., étirement du muscle, contraction exagérée, déséquilibres inter-muscles). Certaines voies afférentes (e.g., afférences Ib, cellules de Renshaw) ne s'expriment pas, ou très peu, lors de la mobilisation passive d'une articulation, mais toutes sont amplifiées lors de l'activation volontaire de leur muscle homologue. D'une part, la contraction d'un muscle peut faciliter la décharge des mécanorécepteurs musculaires, comme les OTG, suite à la génération d'une tension active, ou les FNM, suite à l'élévation de leur sensibilité avec la décharge des motoneurons γ , concomitante à la décharge des $Mn\alpha$ (Schomburg, 1990). D'autre part, la commande volontaire en provenance des aires supra-spinales diminue le seuil d'excitabilité de l'ensemble des éléments spinaux avec lesquels elle possède une synapse (**Figure 2B**). Dès lors, la dépolarisation des $Mn\alpha$ est facilitée sous l'action de la commande descendante, comme le démontre la potentialisation du réflexe H avec l'augmentation de l'activité motoneuronale (ou le niveau de force) du muscle pour lequel il est évoqué (Burke et al., 1989 ; Stein, 1995). Si l'amplitude du réflexe H tend à plafonner au-delà de 50% de la force maximale (Burke et al., 1989), le recrutement et la fréquence de décharge des $Mn\alpha$ augmentent jusqu'à l'atteinte de la force maximale (Bigland & Lippold, 1954 ; Duchateau & Enoka, 2011). Ainsi, l'intensité de la commande volontaire influence très

largement l'amplification de l'activité des $Mn\alpha$ et donc la détermination des réponses réflexes, excitatrices ou inhibitrices, initiées par les récepteurs périphériques (e.g., réflexe myotatique inverse). Les voies poly-synaptiques spinales sont, elles aussi, modulées lors d'une contraction volontaire, à l'image d'une réduction de la PSI des afférences Ia lors de l'initiation d'une contraction de leur muscle homologue (Hultborn et al., 1987b) ou d'une élévation de la PSI des afférences Ia lors de la transition d'une phase de maintien postural à la marche (Stein, 1995). Bien que l'intensité de la commande descendante influence également le seuil d'excitabilité des interneurons spinaux, ces études soulignent l'importance de la phase de contraction (i.e., initiation, transition) dans la régulation de l'activité motoneuronale (Hultborn et al., 1987b ; Stein, 1995).

Au-delà des caractéristiques de l'ordre moteur (i.e., intensité et phase d'activation), les caractéristiques mécaniques de la tâche (e.g., intensité de la résistance, longueur musculaire) peuvent également être responsables de modulations de l'activité motoneuronale au cours d'une contraction musculaire. Nous nous focaliserons ici sur l'influence de la dynamique musculaire (i.e., longueur musculaire et vitesse de mouvement) sur le contrôle moteur, les stratégies de régulations nerveuses relatives au régime de contraction (i.e., intensité de la résistance) étant abordées en détails dans la section suivante (voir partie 2). Grâce à l'utilisation de stimulations électriques surimposées à la contraction maximale volontaire (technique de « twitch interpolation » ; voir [Feuillet 2 – Activation volontaire](#)), permettant d'évaluer la capacité volontaire à activer un muscle de manière maximale, des études ont montré que le niveau d'activation varie en fonction de la longueur musculaire lors de contractions isométriques¹ et/ou concentriques² des extenseurs de la jambe (Suter & Herzog, 1997 ; Becker & Awiszus, 2001 ; Babault et al., 2003 ; Newman et al., 2003 ; Kubo et al., 2004). Ces études ont parfois observé des résultats contradictoires, rapportant tour à tour une augmentation du niveau d'activation avec l'allongement musculaire (Becker & Awiszus, 2001 ; Kubo et al., 2004) ou avec le raccourcissement musculaire (Suter & Herzog, 1997), voire ne rapportant aucune relation entre les deux paramètres (Newman et al., 2003). D'autre part, Babault et al. (2003) ont montré que la relation entre la capacité d'activer un muscle volontairement et sa longueur était fonction de la vitesse de mouvement lors de contractions concentriques des extenseurs de la jambe. Puisqu'ils régulent l'activité motoneuronale en fonction du degré et des variations de longueurs musculaires, une augmentation de la décharge des FNM a été suggérée comme mécanisme potentiel expliquant l'augmentation

¹ Régime de contraction pour lequel la force articulaire et la force de résistance sont égales (voir partie 2).

² Régime de contraction pour lequel la force articulaire est supérieure à la force de résistance (voir partie 2).

concomitante de l'activation volontaire et de la longueur musculaire (Becker & Awiszus, 2001 ; Kubo et al., 2004). Il est important de souligner qu'aucune étude n'a, à ce stade, évalué la possible influence de la longueur musculaire sur le niveau d'activation au cours de contractions excentriques³, régime de contraction pour lequel l'activité des FNM devrait pourtant être exacerbée avec l'allongement musculaire induit au cours de la contraction. Une intervention des récepteurs articulaires a également été proposée comme potentiel facteur de la variation de l'activation volontaire en fonction de l'angle articulaire (Suter & Herzog, 1997 ; Becker & Awiszus, 2001 ; Babault et al., 2003). Les projections des afférences articulaires sur les interneurons inhibiteurs Ib (**Figure 2B**) permettraient, en effet, de réduire l'activité motoneuronale à l'approche des angles articulaires extrêmes afin de faciliter l'interruption de la contraction et protéger l'intégrité de l'articulation (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005). Ainsi, des mécanismes de régulations spinales ont été proposés pour expliquer la variation de l'activation volontaire en fonction de la longueur musculaire, ou de l'angle articulaire. Cependant, l'intervention de mécanismes de régulations d'origine supra-spinale (e.g., excitabilité corticale) n'a jamais été étudiée en regard de la longueur musculaire, pour aucun des régimes de contraction isométrique, concentrique et excentrique. Pourtant, une variation de l'intensité de la commande descendante peut moduler la sensibilité des $Mn\alpha$ aux afférences provenant des mécanorécepteurs périphériques.

2. Régime de contraction « excentrique », les spécificités de son exécution

Lorsqu'un groupe musculaire est activé pour mobiliser une articulation, les propriétés de la résistance opposée aux muscles caractérisent le régime et la modalité (voir partie 4) de la contraction musculaire. Le régime de contraction est directement associé à la force de résistance, ou plus exactement à la différence entre la force musculaire et la force de résistance opposée au muscle ou au groupe musculaire. On distingue alors trois régimes de contractions : la contraction isométrique, qui définit l'absence de mouvement au niveau articulaire due à une force de résistance égale à la force produite par le muscle ; la contraction concentrique, qui définit le raccourcissement d'un muscle produisant une force supérieure à la résistance appliquée ; et la contraction excentrique, qui définit l'allongement d'un muscle produisant une force inférieure à la force de résistance. Lors d'une contraction excentrique, le SMT absorbe l'énergie mécanique générée par la force de résistance, ce qui vaut au travail

³ Régime de contraction pour lequel la force articulaire est inférieure à la force de résistance (voir partie 2).

excentrique l'appellation de « travail négatif » (Abbott et al., 1952), soulignant ainsi son rôle freinateur qui s'oppose au rôle propulseur de la contraction concentrique. Au cours des trente dernières années de recherche, de nombreuses études ont identifié le régime de contraction excentrique comme étant un régime spécifique du point de vue neuromusculaire, rapportant des caractéristiques nerveuses et mécaniques distinctes des autres régimes au cours de telles contractions.

2.1. Spécificités nerveuses

Il est maintenant largement établi que l'exécution d'une contraction excentrique s'accompagne d'un contrôle moteur unique (Enoka, 1996 ; Aagaard et al., 2000), distinct de celui des contractions concentrique et isométrique. Ce constat provient d'une réduction de l'activité du SNC lors de contractions excentriques maximales, mais également de l'adoption de stratégies de contrôle nerveux différentes lors de contractions excentriques sous-maximales par rapport aux autres régimes de contraction (voir Duchateau & Baudry (2014) et Duchateau & Enoka (2016) pour des revues détaillées). Par souci de concision et de cohérence avec l'objet d'étude du présent document, les parties suivantes se focaliseront principalement sur les mécanismes nerveux associés aux contractions excentriques maximales, abordant partiellement les stratégies relatives aux contractions sous-maximales.

2.1.1. Réduction de la commande nerveuse au cours de contractions excentriques maximales

Le premier témoin direct de la réduction de la commande nerveuse lors de contractions excentriques maximales a été l'enregistrement d'une plus faible amplitude de l'activité électromyographique (EMG) des quadriceps (Westing et al., 1991 ; Amiridis et al., 1996 ; Kellis & Baltzopoulos, 1998 ; Aagaard et al., 2000) ou d'autres groupes musculaires (Komi et al., 2000 ; Pinniger et al., 2000) lors de contractions excentriques maximales par rapport à des contractions isométriques et/ou concentriques. L'amplitude de l'activité EMG, enregistrée grâce à des électrodes placées à la surface du muscle, permet en effet d'estimer le nombre d'UM recrutées par unité de temps et représente donc un témoin de la commande du SNC (Farina et al., 2010). L'activité EMG des muscles antagonistes ne semble toutefois pas être affectée par le régime de contraction mobilisé (Amiridis et al., 1996 ; Komi et al., 2000). Au-delà du nombre d'UM recrutées, Del Valle & Thomas (2005) ont montré, grâce à l'utilisation

d'enregistrements EMG intramusculaires, que la fréquence de décharge des UM du triceps brachial était systématiquement inférieure lors de contractions excentriques que lors de contractions isométriques et concentriques, y compris à un niveau de force maximale. D'autre part, l'utilisation de stimulations électriques surimposées à la contraction maximale volontaire (voir [Feuillet 2 – Activation volontaire](#)) a révélé une diminution de l'activation volontaire des quadriceps lors de contractions excentriques maximales par rapport aux autres régimes de contraction (Westing et al., 1990 ; Amiridis et al., 1996 ; Babault et al., 2001 ; Beltman et al., 2004). Par exemple, Beltman et al. (2004) ont observé une activation volontaire de seulement 79% (100% reflétant une activation volontaire complète) lors de contractions excentriques des extenseurs de la jambe, alors que celle-ci atteignait respectivement 92% et 93% pour des contractions concentriques et isométriques. Toutefois, l'observation d'une activation volontaire différente entre les régimes de contractions excentrique et concentrique n'est pas systématique (Babault et al., 2001). Il est également intéressant de souligner dans ces études que l'activation volontaire présentait généralement une variabilité interindividuelle supérieure lors de contractions excentriques par rapport aux autres régimes de contraction (Amiridis et al., 1996 ; Babault et al., 2001 ; Beltman et al., 2004). Par exemple, Babault et al. (2001) ont relevé une large dispersion des valeurs d'activation volontaire entre les sujets lors de contractions excentriques (67,1-99,5%), comparativement à des contractions isométriques (85,6-99,8%) et concentriques (72,9-96,9%). Il a été montré que le niveau d'entraînement pouvait réduire, voire abolir, le déficit d'activation volontaire (Amiridis et al., 1996) et d'activité EMG (Aagaard et al., 2000) en condition excentrique, fournissant une explication potentielle à la variabilité interindividuelle observée.

Les techniques que sont l'EMG et la stimulation électrique du nerf périphérique permettent d'estimer l'activité motoneuronale, i.e., l'ultime voie empruntée par l'influx nerveux au sein du SNC (voir partie 1.1), du ou des muscle(s) impliqué(s) dans la contraction. Or, le déficit d'activation observé lors de contractions excentriques maximales peut provenir des régulations afférentes reçues par les $Mn\alpha$ (i.e., étage spinal) ou prendre pour origine les aires supra-spinales, dès l'initiation de l'ordre moteur. Les prochaines parties s'attacheront donc à décrire les potentiels mécanismes pouvant intervenir à l'étage spinal, ainsi que le rôle joué par la commande supra-spinale dans la régulation du contrôle nerveux lors des contractions excentriques maximales.

2.1.2. Mécanismes inhibiteurs d'origine spinale

L'étude des mécanismes de régulation de la commande nerveuse à l'étage spinal a notamment été rendue possible par l'utilisation du réflexe H (voir [Feuillet 1 – Réflexe de Hoffmann et onde M](#)), dont l'amplitude témoigne de l'efficacité de la transmission entre les afférences primaires Ia et les Mn α (Schieppati, 1987). Duclay & Martin (2005) ont, pour la première fois, mesuré l'amplitude du réflexe H lors de contractions maximales volontaires excentriques des fléchisseurs plantaires. Ces auteurs ont observé une réduction (~33%) de l'amplitude du réflexe H du soléaire lors de contractions excentriques par rapport aux conditions isométrique et concentrique, pour une activité EMG (i.e., activité motoneuronale) similaire entre les trois régimes de contractions. La réduction du réflexe H lors de contractions excentriques maximales a ensuite été confirmée pour le muscle soléaire, mais ne semble pas intervenir pour le gastrocnémien médial (Duclay et al., 2011, 2014). Il est important de noter ici qu'une réduction du réflexe H en condition excentrique a également été rapportée pour des niveaux de contractions sous-maximaux (Romano & Schieppati, 1987 ; Nordlund et al., 2002) ainsi qu'au repos (Pinniger et al., 2001 ; Nordlund et al., 2002 ; Duclay & Martin, 2005), y compris pour le gastrocnémien médial (Pinniger et al., 2001 ; Duclay et al., 2011, 2014). La réduction de la transmission synaptique Ia-Mn α dénotée par la dépression du réflexe H peut provenir de nombreux mécanismes pré- (e.g., réduction de la décharge des afférences Ia, augmentation de la PSI) et post-synaptique (e.g., réduction de la commande descendante, augmentation des IPSP de voies afférentes diverses) (Zehr, 2002 ; Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005). Mesurée en condition de repos ou pour une activité motoneuronale (i.e., activité EMG) constante et similaire entre les conditions, comme dans les précédentes études, une dépression du réflexe H peut être attribuée à des mécanismes d'origine pré-synaptique (Schieppati, 1987). Ainsi, les précédents résultats suggèrent que le déficit d'activation lors de contractions excentriques proviendrait, au moins en partie, de mécanismes affectant l'action excitatrice des afférences Ia sur les Mn α au niveau pré-synaptique.

Trois mécanismes potentiels ont été identifiés comme pouvant altérer l'EPSP des afférences Ia au niveau pré-synaptique : (i) la réduction de la décharge des afférences Ia au niveau des FNM ; (ii) la dépression post-activation (HPAD) causée par la décharge répétée des FNM ; (iii) l'action inhibitrice des interneurons PAD de la PSI (Hultborn et al., 1987b ; Rudomin & Schmidt, 1999 ; Duclay et al., 2011). Il a été montré que les contractions excentriques volontaires s'accompagnent d'une augmentation de la décharge des FNM (Burke et al., 1978 ; Hulliger et al., 1985), ce qui écarte l'hypothèse d'une réduction de la décharge

des afférences Ia comme source d'explication potentielle. Cependant, la décharge des afférences Ia peut parallèlement participer à leur propre inhibition par activation des interneurons PAD de la PSI (Pierrot-Deseilligny & Mazevet, 2000) (voir partie 1.3.1 ; **Figure 2A**), suggérant une intervention des interneurons PAD dans la réduction de l'activité motoneuronale au cours de contractions excentriques. Le phénomène de dépression post-activation (HPAD) décrit une diminution de neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique Ia-MN α due, non pas à l'intervention d'un interneurone inhibiteur GABA-ergic, mais à la dépolarisation précédente des afférences Ia (Pierrot-Deseilligny & Mazevet, 2000). S'il a été montré que le phénomène de HPAD est présent en condition de repos, celui-ci ne semble pas s'exprimer lors de l'activation volontaire d'un muscle (Burke et al., 1989 ; Petersen et al., 2007). Par conséquent, le mécanisme pré-synaptique le plus probable pouvant intervenir dans la réduction de l'activité nerveuse lors des contractions excentriques serait la PSI, régie par l'activation des interneurons PAD (Duchateau & Enoka, 2016). Une étude récente (Kim et al., 2015) a montré que des sujets atteints de lésions partielles de la moelle épinière, à l'inverse de sujets sains, présentaient une activation volontaire supérieure lors de contractions excentriques que lors de contractions isométriques et concentriques des fléchisseurs plantaires. Aussi, cette étude n'a montré aucune réduction du réflexe H du soléaire lors de contractions excentriques par rapport à des contractions maximales isométriques et concentriques des fléchisseurs plantaires pour les sujets pathologiques, pourtant présente chez les sujets sains. Il a été rapporté que la PSI des afférences Ia est fortement réduite chez des sujets spastiques, notamment ceux atteints de lésions partielles de la moelle épinière (Faist et al., 1994), et ce phénomène peut potentiellement expliquer l'absence de réduction du réflexe H en condition excentrique observée dans l'étude de Kim et al. (2015). Ces résultats renforcent l'hypothèse désignant la PSI comme mécanisme majeur intervenant dans la réduction de l'activité motoneuronale lors de contractions excentriques maximales.

Si la littérature fournit des éléments attestant du rôle important joué par la PSI des afférences Ia dans la réduction de l'activité motoneuronale (i.e., réduction de l'EPSP) lors des contractions excentriques, elle n'exclut pas l'implication d'autres mécanismes de régulation pouvant réduire l'activité motoneuronale au niveau post-synaptique (i.e., facilitation de l'IPSP), ni même une réduction de la commande supra-spinale elle-même (Abbruzzese et al., 1994 ; Duclay et al., 2011 ; Duchateau & Baudry, 2014). Les mécanismes inhibiteurs post-synaptiques sont nombreux (e.g., inhibition non-réciproque Ib, inhibition réciproque Ia, inhibition récurrente) (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012), mais tous ne semblent pas pouvoir

expliquer la réduction de l'activité motoneuronale en condition excentrique. En effet, bien que l'existence d'un phénomène de régulation des tensions, commandé par la décharge des OTG au cours des contractions excentriques ait été avancé (Westing et al., 1991 ; Amiridis et al., 1996), l'inhibition non-réciproque Ib ne peut expliquer la réduction de l'activité nerveuse similaire observée à différents niveaux de contraction (Pinniger et al., 2000 ; Duclay et al., 2014). De la même manière, l'inhibition réciproque Ia ne semble pas non plus participer à la réduction de l'activité motoneuronale au cours des contractions excentriques depuis l'observation d'une co-activation des muscles antagonistes équivalente entre les différents régimes de contraction (Amiridis et al., 1996 ; Aagaard et al., 2000 ; Duclay et al., 2011). A l'inverse, il a été suggéré que l'inhibition récurrente des cellules de Renshaw peut constituer un site notable de régulation de l'ordre moteur contrôlé par la commande supra-spinale (Hultborn et al., 1979), et qu'elle puisse participer à la réduction de l'activité motoneuronale au cours de contractions excentriques (Semmler, 2002 ; Del Valle & Thomas, 2005 ; Pasquet et al., 2006 ; Duchateau & Enoka, 2016). Cependant, il n'existe à ce jour aucune donnée permettant d'étayer cette hypothèse. Il est aussi important de noter que l'exploration des mécanismes de régulation spinale lors de contractions volontaires reste très hypothétique si celle-ci est effectuée en l'absence d'une évaluation de la commande supra-spinale. L'activité motoneuronale peut, en effet, masquer des effets opposés de la part de voies afférentes périphériques et de la commande supra-spinale (**Figure 4A-C**).

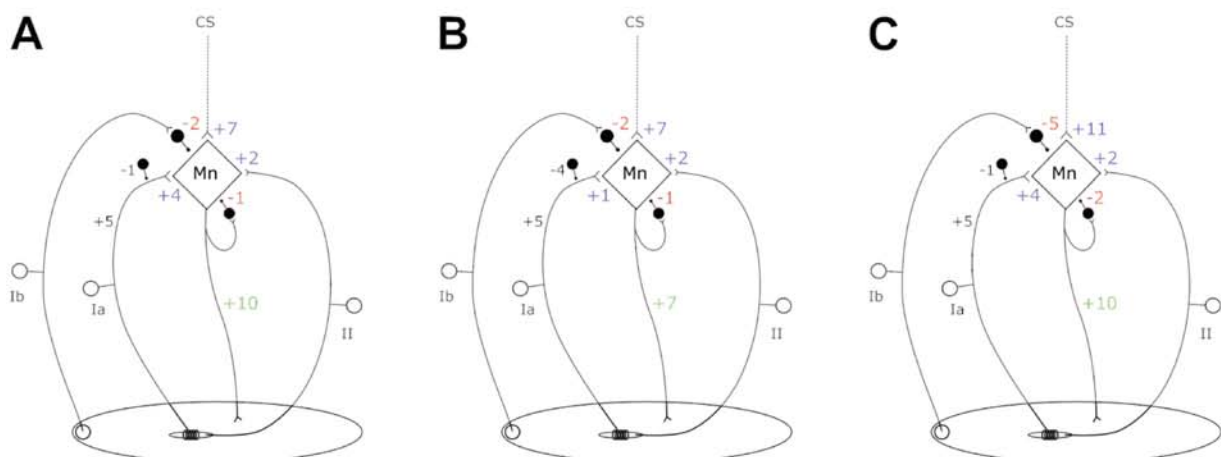


Figure 4. Diagrammes de stratégies hypothétiques adoptées par le système nerveux central lors de l'activation volontaire d'un motoneurone alpha. L'activité motoneuronale (valeur en vert) est régulée par des potentiels post-synaptiques excitateurs (valeurs en bleu) et inhibiteurs (valeurs en rouge) en provenance des voies afférentes et des aires cortico-spinales (CS). La valeur du potentiel post-synaptique excitateur des afférences Ia représente la somme de la décharge des afférences Ia et de la stratégie d'inhibition pré-synaptique relayée par un interneurone inhibiteur en amont de la synapse Ia-Mn (valeurs en noir). **A-B** : Réduction de l'activité motoneuronale causée par l'élévation de

l'inhibition pré-synaptique. **A-C** : Maintien de l'activité motoneuronale due à la combinaison d'une élévation de l'activité cortico-spinale et une augmentation des potentiels post-synaptiques inhibiteurs afférents. **B-C** : Augmentation de l'activité motoneuronale causée par des changements de stratégies aux niveaux cortico-spinal, pré- et post-synaptique.

2.1.3. Mécanismes de régulations d'origine supra-spinale

Il reste maintenant à décrire le rôle de la commande supra-spinale dans l'activité nerveuse observée lors de contractions excentriques. L'intensité de la commande supra-spinale envoyée à un muscle peut être évaluée par l'application d'une stimulation magnétique transcrânienne (TMS) non-invasive au niveau du cortex moteur primaire (voir [Feuillet 3 – Réponses à la stimulation magnétique transcrânienne](#)). La réponse à la TMS lisible sur le signal EMG est appelée « potentiel évoqué moteur » (MEP) et celle-ci est suivie d'une période de silence (CSP) de l'activité EMG si la TMS est surimposée à une contraction volontaire du muscle (Rossini et al., 2015). Si l'amplitude de la MEP est affectée à la fois par l'excitabilité corticale et par les processus inhibiteurs et excitateurs intervenant à l'étage spinal (i.e., excitabilité cortico-spinale), la durée de la CSP, si celle-ci dure plus de 100 ms, représente exclusivement les processus d'inhibition intra-corticaux (Inghilleri et al., 1993 ; Chen et al., 1999 ; Duchateau & Enoka, 2016). En ce sens, il devient possible de distinguer la contribution des processus corticaux dans l'activité motoneuronale lors d'une contraction volontaire à l'aide de la mesure de la CSP induite par une TMS, ou par des combinaisons de réponses EMG évoquées par TMS et stimulation sous-corticale (voir ci-dessous).

Gruber et al. (2009) ont proposé une démarche expérimentale originale dans le but de discriminer les origines corticale et spinale du déficit d'activation observé en condition excentrique. Dans cette étude, les réponses EMG du biceps brachial évoquées par TMS (MEP) et par stimulation électrique de la jonction cervico-médullaire (CMEP) étaient enregistrées pendant des contractions maximales volontaires excentriques et isométriques des fléchisseurs du coude. Considérant que la CMEP, à l'inverse de la MEP, représente uniquement l'excitabilité spinale, les auteurs postulaient que le ratio MEP/CMEP puisse être le témoin de l'activité corticale. Alors que la MEP et la CMEP étaient inférieures lors des contractions maximales excentriques, ce qui confirme la réduction de l'activité nerveuse sous ce régime de contraction, le ratio MEP/CMEP était supérieur en excentrique par rapport au régime de contraction isométrique. Cette étude conclut que les aires corticales ne participent pas au déficit d'activation au cours de contractions excentriques maximales, mais qu'elles

adopteraient plutôt une stratégie de compensation des mécanismes inhibiteurs intervenants à l'étage spinal, en augmentant la décharge de la commande descendante (Gruber et al., 2009). Cette conclusion est supportée par la réduction des processus inhibiteurs corticaux lors de contractions excentriques par rapport aux autres types de contraction, mesurée par double TMS délivrée à court intervalle (Howatson et al., 2011) et attestée par une réduction de la durée de la CSP (Duclay et al., 2011, 2014). Des travaux antérieurs rapportaient également des résultats en ce sens, à savoir une réduction de l'amplitude du réflexe H lors de contractions maximales excentriques par rapport à des contractions isométriques et concentriques en l'absence de différences pour l'amplitude de l'onde V⁴ entre les types de contraction (Duclay & Martin, 2005). Bien que les travaux sur le sujet ne soient pas unanimes (Hahn et al., 2012), les précédentes études suggèrent que la source du déficit d'activation lors de contractions excentriques maximales se situerait à l'étage spinal, notamment au niveau de la PSI des afférences Ia, et que l'excitabilité corticale serait facilitée afin de compenser la réduction de l'activité motoneuronale (Duchateau & Enoka, 2016).

Outre son influence directe sur l'activité motoneuronale, la commande descendante supra-spinale peut également prendre part à la régulation des interneurons inhibiteurs et excitateurs opérant au niveau spinal (**Figure 2B**). Il a été montré que les interneurons de la PAD sont en partie contrôlés par la commande supra-spinale (Hultborn et al., 1987b ; Stein, 1995). Dès lors, Grospretre et al. (2014) ont proposé d'estimer la contribution de la PSI dans la dépression du réflexe H lors de contractions excentriques en étudiant l'effet d'une TMS de conditionnement du cortex moteur primaire sur l'amplitude du réflexe H du soléaire et du gastrocnémien médial lors de contractions sous-maximales excentriques, isométriques et concentriques des fléchisseurs plantaires. Leurs résultats ont révélé que le conditionnement par TMS annihilait partiellement la dépression du réflexe H en condition excentrique, mais n'affectait pas le réflexe H lors des autres conditions. Ainsi, cette étude suggère que les aires corticales jouent un rôle dans la régulation des voies poly-synaptiques spinales (e.g., PSI, inhibition récurrente) lors de contractions excentriques sous-maximales (Grospretre et al., 2014). Il est possible que cette stratégie soit également adoptée par le SNC lors de contractions maximales excentriques, mais les données rapportées dans les précédentes études (Gruber et al., 2009 ; Duclay et al., 2011 ; Howatson et al., 2011 ; Duclay et al., 2014) ne permettent pas de déterminer si l'augmentation de l'excitabilité corticale dans cette dernière

⁴ L'onde V est une réponse électromyographique de même latence que le réflexe H, mais évoquée par une stimulation électrique maximale du nerf périphérique lors d'une contraction maximale volontaire. Cette réponse électrophysiologique reflète le niveau de la commande nerveuse efférente, enregistré au niveau des motoneurons alpha (Upton et al., 1971 ; Aagaard et al., 2002).

condition est associée à une augmentation exclusive de la transmission mono-synaptique de l'ordre nerveux au niveau des $Mn\alpha$ ou si elle reflète une modification des contrôles poly-synaptiques spinaux (Duchateau & Enoka, 2016).

2.2. Spécificités mécaniques

Alors que le SNC semble dans l'incapacité de maximiser le recrutement des fibres musculaires lors de contractions excentriques (voir partie 2.1), il est largement reconnu que, pour une vitesse et un angle articulaire donnés, le couple de force produit lors de contractions excentriques est supérieur à celui généré lors de contractions concentriques (Westing et al., 1991 ; Kellis & Baltzopoulos, 1998 ; Komi et al., 2000). Bien que cela soit plus rarement observé, le couple de force maximal développé par un groupe musculaire lors d'actions excentriques peut aussi atteindre jusqu'à 180% de la force maximale isométrique selon les études et les groupes de muscles considérés (Kellis & Baltzopoulos, 1995). Par conséquent, la moindre activité nerveuse observée au cours de contractions excentriques semble être compensée par des phénomènes mécaniques intervenant au niveau périphérique sous ce régime de contraction.

2.2.1. Allongement de la composante contractile

Du point de vue mécanique, le système musculo-tendineux (SMT) s'allonge lorsqu'il est mobilisé en condition excentrique et il a été montré, *in vivo*, que les faisceaux musculaires supportent une partie de cet allongement au cours de contractions excentriques maximales comme sous-maximales (Chino et al., 2008 ; Wakahara et al., 2009 ; Guilhem et al., 2011 ; Penailillo et al., 2015). L'exploration de l'architecture musculaire *in vivo* a été rendue possible par l'utilisation de l'échographie en temps réel au cours de la contraction (voir [Feuille 4 – Architecture musculaire](#)). Le comportement des fibres musculaires lors de contractions excentriques (i.e., allongement) ne semble donc pas concorder avec le mode de fonctionnement des protéines contractiles associé à la contraction musculaire (théorie des filaments glissants ; Huxley (1957)). En effet, alors que la théorie des filaments glissants permet de prédire fidèlement la force générée par une fibre musculaire isolée en conditions concentrique et isométrique (Huxley, 1957 ; Gordon et al., 1966), la force mesurée au cours de contractions excentriques apparaît bien plus importante que la force estimée mathématiquement (Huxley, 1957). D'autre part, il a été observé que la force produite lors

d'une contraction musculaire isométrique est supérieure lorsque la contraction est précédée d'un étirement actif du muscle, phénomène décrit comme une augmentation résiduelle de la force (residual force enhancement ; Abbott & Aubert (1952)). Là encore, la théorie des filaments glissants ne peut expliquer un tel phénomène (Walcott & Herzog, 2008), puisque cette théorie est indépendante des événements préalables à la contraction (Huxley, 1957). Le modèle théorique jusqu'alors classiquement utilisé pour décrire la contraction musculaire ne semble donc pas adapté pour le régime de contraction excentrique et celui-ci nécessite d'être ajusté pour concorder mathématiquement à la production de force mesurée en condition excentrique (Herzog, 2014 ; Herzog et al., 2015).

Dans une revue récente, Herzog (2014) fait état des différentes hypothèses ayant été avancées pour expliquer l'élévation de la production de force lors de contractions excentriques. Parmi les hypothèses les plus soutenues dans la littérature, au moins jusqu'à ces dernières années, figure la théorie de l'instabilité des sarcomères (popping sarcomeres hypothesis) défendue par David L. Morgan (Morgan, 1990, 1994). Cette théorie conceptuelle avance que lorsque les sarcomères sont étirés au-delà de leur recouvrement optimal, i.e., dans la phase descendante de leur relation force-longueur, les plus faibles sarcomères (ou demi-sarcomères) sont soudainement sur-étirés alors que les sarcomères les plus résistants (ou les autres demi-sarcomères) conservent un état stable, voire se raccourcissent légèrement, ceci menant à des longueurs non uniformes des sarcomères au sein du muscle (Morgan, 1990). Ainsi, par comparaison à un étirement uniforme de tous les sarcomères avec l'allongement du muscle, cette non-uniformité permet aux sarcomères ayant été légèrement raccourcis de générer une plus grande force grâce à un plus grand nombre de ponts d'union et aux sarcomères sur-étirés de transmettre, passivement, une force équivalente aux sarcomères stables (**Figure 5**). Cette théorie « élégante » a toutefois été remise en cause, notamment par la présence de sarcomères de longueurs non uniformes au sein de muscles contractés en condition isométrique (Llewellyn et al., 2008 ; Leonard et al., 2010 ; Rassier, 2012) et par l'existence du phénomène d'augmentation résiduelle de la force au sein d'un sarcomère isolé (i.e., ne pouvant pas présenter de non-uniformités de longueurs) (Leonard et al., 2010 ; Rassier, 2012). Il faut toutefois noter que si l'instabilité des sarcomères n'apparaît pas comme l'unique explication de l'augmentation de la force en excentrique, celle-ci reste la théorie explicative de l'apparition des dommages musculaires la plus soutenue à ce jour (Proske & Morgan, 2001 ; Morgan & Proske, 2004) (voir partie 3.4.1).

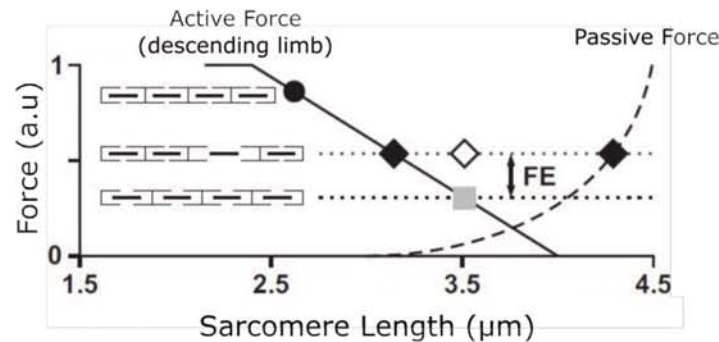


Figure 5. Représentation du phénomène d'augmentation résiduelle de la force (residual force enhancement ; FE) expliqué par la théorie de l'allongement non-uniforme des sarcomères. Le cercle noir et le carré gris représentent des contractions isométriques effectuées par un complexe de sarcomères à deux différentes phases de sa relation force-longueur. Le losange blanc représente la longueur moyenne des sarcomères du même complexe de sarcomères lors de son étirement actif sur la phase descendante de sa relation force-longueur (i.e., même longueur moyenne que lors de la contraction isométrique représentée par le carré gris). Lorsque le complexe de sarcomères est activement étiré, certains des sarcomères qui le composent sont sur-étirés et renvoient une force passive (losange noir de droite) équivalente à la force active (losange noir de gauche) produite par les sarcomères qui se sont, eux, légèrement raccourcis (i.e., force supérieure à la contraction isométrique représentée par le carré gris). Issue de Herzog (2014).

Depuis une quinzaine d'années, l'équipe de Walter Herzog accumule des preuves qui semblent converger en un point : une troisième structure, autre que les protéines contractiles d'actine et de myosine, serait impliquée dans le processus de la contraction musculaire. Leurs travaux ont démontré, expérimentalement, la présence d'une composante passive dans l'augmentation résiduelle de la force à la suite de l'étirement d'un muscle (Herzog & Leonard, 2002). Puisque l'augmentation de la tension musculaire était également observable sur myofibrilles isolées, il a été proposé que la structure passive responsable de ce phénomène soit localisée au niveau du cytosquelette (Joumaa et al., 2007). Plus tard, il a été montré que l'élimination de la protéine titine au sein des sarcomères supprimait la composante passive de l'augmentation résiduelle de la force (Leonard & Herzog, 2010), suggérant que la titine puisse tenir un rôle important dans l'augmentation de la force générée lors de l'allongement passif, voire même actif (i.e., contraction excentrique) du muscle (Herzog, 2014). Ainsi, un nouveau modèle, basé sur l'actine, la myosine et la titine a été suggéré pour expliquer la force générée au cours des différents régimes de contraction, y compris pour le régime excentrique (voir Herzog (2014) et Herzog et al. (2015) pour des revues détaillées) avant que ce modèle soit supporté mathématiquement (Schappacher-Tilp et al., 2015). Ce modèle présente la titine comme une structure passive de régulation de la tension au sein du sarcomère lors de l'étirement actif du muscle grâce à un ajustement de sa raideur, dépendant notamment de la

longueur du sarcomère au moment de l'activation musculaire. La force passive restituée par l'étirement de la titine serait d'autant plus importante que le sarcomère est raccourci au début de l'étirement actif (Herzog, 2014). En plus d'expliquer la force additionnelle mesurée lors de contractions excentriques, l'implication de la titine dans la tension générée au niveau du sarcomère pourrait concorder avec l'observation de dommages musculaires plus importants lorsque la longueur initiale du sarcomère est étirée plutôt que raccourcie (Hunter & Faulkner, 1997 ; Talbot & Morgan, 1998). En effet, plus l'activation des sarcomères intervient à grande longueur et plus le nombre de ponts d'union actine-myosine formé est faible, laissant l'essentiel de la contrainte mécanique aux filaments de titine, ces derniers étant atteints par les dommages musculaires (Friden et al., 1983b) (voir partie 3.1).

2.2.2. Mécanismes de régulation de la contrainte mécanique in vivo

L'allongement des faisceaux musculaires observé lors de contractions excentriques est plus faible que l'allongement subi par le SMT dans son ensemble (Chino et al., 2008 ; Wakahara et al., 2009 ; Hoffman et al., 2014) (**Figure 6**). Il a même parfois été rapporté que les faisceaux musculaires suivent un comportement quasi isométrique, voire se raccourcissent, lors de contractions excentriques (Fukunaga et al., 2001 ; Reeves & Narici, 2003 ; Ishikawa et al., 2005), suggérant que l'essentiel de l'allongement est supporté par les tissus tendineux. La propriété viscoélastique des tendons leur permet, en effet, de se déformer sous la contrainte (Magnusson et al., 2008 ; Hicks et al., 2013) et de dissiper ensuite l'énergie mécanique emmagasinée lors de l'allongement forcé du SMT (Roberts & Konow, 2013). Par exemple, Chino et al. (2008) ont mesuré une contribution de 55% des tissus tendineux dans l'allongement du SMT au cours de contractions excentriques maximales des fléchisseurs plantaires. Ces auteurs soulignaient également que cette contribution était très variable entre les sujets testés et que cela pourrait être dû à des propriétés mécaniques différentes de leurs tissus tendineux. Le degré de déformation des tissus tendineux dépend, outre la force de résistance, de ses propriétés élastiques (Maganaris & Paul, 1999). De ses propriétés élastiques dépend également la nature de l'interaction muscle-tendon lors d'une contraction (Ichinose et al., 2000). Un tendon élastique (ou compliant) peut subir une déformation importante et absorber une grande part de la contrainte mécanique imposée au SMT, alors qu'un tendon raide sera moins enclin à la déformation et transmettra la contrainte mécanique aux tissus musculaires (Mian et al., 2007 ; Kubo et al., 2011). La compliance d'un tendon présente donc l'avantage de limiter l'étirement des tissus musculaires et il permet également d'emmagasiner

et restituer de l'énergie mécanique générant une force additionnelle à la force produite par les fibres musculaires recrutées (Fukunaga et al., 2001 ; Ishikawa et al., 2005). En conséquence, la contribution des tissus élastiques, particulièrement les tendons mais aussi les structures élastiques musculaires (e.g., titine, aponévroses), réduit le coût énergétique lors de la contraction (Fukunaga et al., 2001 ; Roberts & Scales, 2002). Par ailleurs, une étude a rapporté que le tendon patellaire est plus raide (+60%) que le tendon d'Achille chez l'adulte (Kubo et al., 2014). Ce résultat pourrait expliquer qu'un allongement des faisceaux musculaires est souvent perceptible au niveau des extenseurs de la jambe (Guilhem et al., 2011), même en condition sous-maximale (Finni et al., 2001 ; Penailillo et al., 2015) et qu'il arrive de ne pas percevoir cet allongement au niveau des fléchisseurs plantaires (Fukunaga et al., 2001 ; Ishikawa et al., 2005), le tendon d'Achille étant plus déformable que le tendon patellaire.

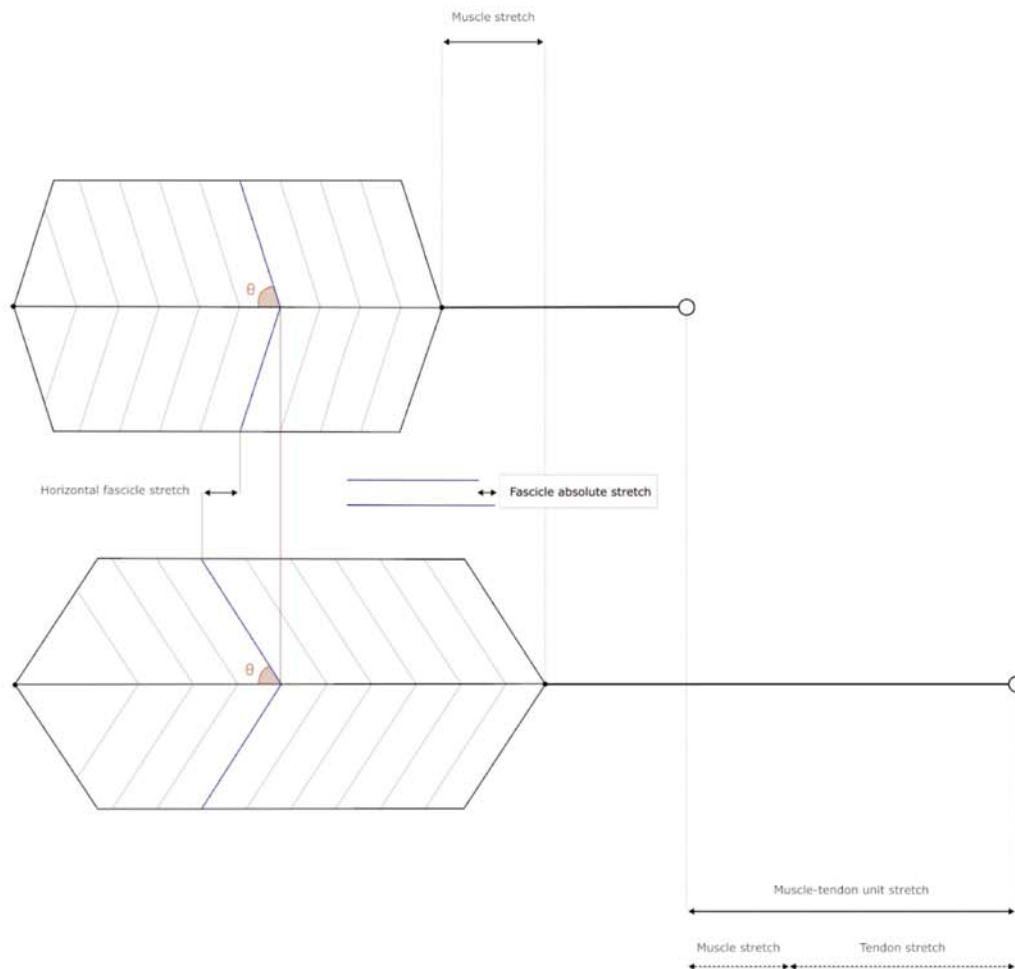


Figure 6. Illustration des mécanismes de régulation de la contrainte mécanique in vivo. Un système musculo-tendineux est représenté dans des conditions de faible (schéma du dessus) et fort (schéma du dessous) allongements. Par souci de clarté, un muscle bipenné est représenté avec un seul tendon et les faisceaux musculaires qui le composent (traits obliques gris) possèdent le même angle de pennation (θ) de part et d'autre de son aponévrose intermédiaire. La contribution des tissus tendineux (Tendon stretch) dans

l'allongement du système musculo-tendineux (Muscle-tendon unit stretch) entre les deux conditions permet de réduire la part d'allongement supportée par le muscle. L'angle de pennation des faisceaux musculaires est réduit avec l'allongement du muscle, ce qui a pour effet d'induire un étirement horizontal des faisceaux (horizontal fascicle stretch) supérieur à l'étirement absolu des faisceaux (fascicle absolute stretch).

Les muscles pennés possèdent un atout supplémentaire pour restreindre le degré d'allongement supporté par les fibres musculaires : leur angle de pennation. L'angle de pennation représente l'orientation des faisceaux musculaires par rapport à la direction de raccourcissement du muscle (Azizi & Roberts, 2014). Il a été rapporté *in vitro* (Azizi et al., 2008) et *in vivo* (Hauraix et al., 2015), que l'angle de pennation des faisceaux musculaires varie au cours de contractions concentriques, ce qui permettrait au muscle de se raccourcir avec un moindre raccourcissement des fibres musculaires et ainsi amplifier la vitesse de mouvement (Brainerd & Azizi, 2005). Il est possible de quantifier cette amplification de vitesse à partir du ratio entre la variation de longueur musculaire et la variation de longueur des faisceaux musculaires (architectural gear ratio : AGR ; Azizi et al. (2008)). Un AGR supérieur à 1 caractérise une amplification de la vitesse de mouvement due à une variation de l'angle de pennation. Ce rôle joué par l'angle de pennation dans la dynamique de la géométrie musculaire a également été mis en évidence lors de contractions excentriques *in vitro* (Azizi & Roberts, 2014). Azizi & Roberts (2014) rapportent notamment que l'AGR mesuré en condition excentrique peut être deux fois plus important que l'AGR mesuré en condition concentrique (4,30 vs. 1,94). Cette rotation importante des faisceaux musculaires permettrait de réduire l'épaisseur du muscle et serait une stratégie de limitation de l'étirement des fibres musculaires lors de l'étirement actif du SMT (Azizi & Roberts, 2014). Il apparaît que l'AGR est d'autant plus important que l'angle de pennation de repos est grand (Brainerd & Azizi, 2005), ce qui conférerait aux muscles dont la pennation est la plus marquée une protection supérieure face à l'étirement de ses fibres musculaires. Ainsi, un SMT possédant à la fois un tendon compliant et un angle de pennation important (e.g., gastrocnémiens) possède l'avantage de voir ses fibres musculaires faiblement allongées lors de contractions excentriques, par rapport à un SMT dont le tendon est plus raide et l'angle de pennation plus réduit (e.g., vaste latéral). Si le degré d'étirement des sarcomères est bien un facteur déterminant des dommages musculaires (Proske & Morgan, 2001) (voir partie 3.4), ces spécificités mécaniques pourraient expliquer la très faible susceptibilité des muscles du triceps sural aux dommages musculaires.

3. Adaptations à l'exercice excentrique

3.1. Dommages musculaires

En plus de la spécificité des caractéristiques nerveuses et mécaniques observées lors de contractions excentriques (voir partie 2), il est également reconnu que les contractions musculaires excentriques engendrent des altérations de la structure des fibres musculaires, définissant le phénomène de dommages musculaires (Friden et al., 1981, 1983b ; Newham et al., 1983a ; Armstrong, 1990). Ces lésions musculaires discrètes sont responsables de faiblesses, inflammations et douleurs musculaires, dont l'apparition est retardée par rapport à l'exercice provocateur de dommages musculaires (Armstrong, 1984). Si l'exercice excentrique est la principale source de dommages musculaires, ces derniers peuvent également intervenir à la suite de contractions isométriques électro-induites réalisées à grandes longueurs musculaires (Jubeau et al., 2012 ; Foure et al., 2014) ou à la suite d'exercices aérobies épuisants (e.g., marathon) favorisant le catabolisme cellulaire suite à un déséquilibre de l'homéostasie calcique intracellulaire (Warhol et al., 1985). Cependant, les parties suivantes s'intéresseront essentiellement aux mécanismes « mécaniques » (i.e., provoqués par les contractions excentriques) plutôt que « métaboliques » (i.e., induits par l'exercice aérobie soutenu) des dommages musculaires.

3.1.1. Manifestations histologiques des dommages musculaires

Les perturbations structurelles associées aux dommages musculaires touchent à la fois les éléments qui composent les sarcomères (e.g., actine, myosine, titine, ligne Z), les éléments de soutien des sarcomères (e.g., desmine, dystrophine) et les éléments membranaires (e.g., sarcolemme, réticulum sarcoplasmique, tubule T) des fibres musculaires (Friden et al., 1983b ; Friden & Lieber, 2001). L'observation de biopsies de tissus musculaires au microscope électronique, à la suite de contractions excentriques, a permis de mettre en évidence ces désorganisations au sein des myofibrilles (Friden et al., 1981, 1983b ; Newham et al., 1983a) (**Figure 7**), montrant notamment un défaut d'alignement des lignes Z (Friden & Lieber, 1992), séparation des sarcomères. Ces perturbations histologiques sont propres au régime de contraction excentrique (McCully & Faulkner, 1985), en raison notamment de la forte contrainte mécanique imposée au SMT sous ce régime de contraction (Warren et al., 1993a ; Talbot & Morgan, 1998) (voir partie 3.4), et ne semblent pas intervenir à la suite de

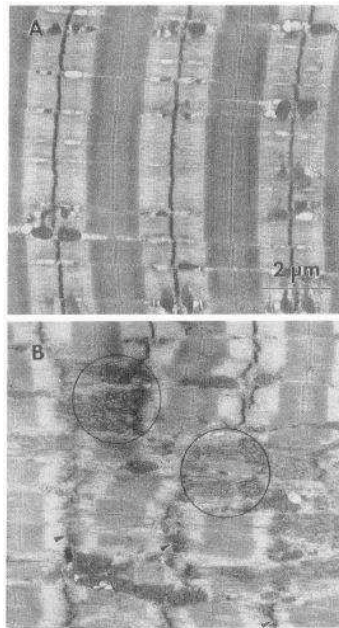


Figure 7. Exemple de microlésions musculaires induites par un exercice excentrique, visible au microscope électronique **A** : Sarcomères sains. **B** : Sarcomères lésés avec perturbations de l'alignement des stries Z (zones encerclées). Issue de Lieber et al. (1991).

contractions concentriques (Newham et al., 1983a ; Faulkner et al., 1989). Il se peut toutefois que des altérations structurelles soient observées au sein de fibres musculaires après des contractions concentriques ou isométriques, mais la probabilité et la sévérité de ces altérations restent bien moindres que celles induites par des contractions excentriques (Faulkner et al., 1993). Il peut être noté que, si les dommages structurels sont majoritairement initiés par les spécificités mécaniques des contractions excentriques, ceux-ci sont généralement accentués par une élévation de la concentration calcique au sein de la cellule musculaire (Duncan & Jackson, 1987 ; Armstrong, 1990). Les ions Ca^{2+} , en forte concentration dans le milieu extracellulaire et dans le réticulum sarcoplasmique, infiltrent le milieu intracellulaire lorsque des ruptures membranaires interviennent (i.e., sarcolemme et membrane du réticulum sarcoplasmique). Cette infiltration déclenche des réactions moléculaires néfastes pour les éléments structurels de la fibre musculaire (voir Armstrong (1990) pour une revue détaillée), qui accentuent et prolongent la dégradation des éléments musculaires depuis les premiers instants et jusqu'à plusieurs jours post-exercice (Friden et al., 1983b ; Friden & Lieber, 1996).

3.1.2. Manifestations chimiques et fonctionnelles des dommages musculaires

La rupture du sarcolemme avec la survenue de dommages musculaires entraîne la fuite d'éléments intramusculaires vers la circulation systémique (e.g., créatine kinase, chaînes lourdes de myosine, troponine I, myoglobine). La créatine kinase (CK), enzyme du métabolisme énergétique anaérobie au niveau des fibres musculaires, est un marqueur sanguin

très utilisé pour estimer la sévérité des dommages musculaires induits à la suite d'un exercice (Clarkson et al., 1992 ; Nicol et al., 1996 ; Nosaka & Newton, 2002a) (voir [Feuille 5 – Marqueurs indirects des dommages musculaires](#)). Alors que des lésions structurelles interviennent dans les premiers instants consécutifs à la réalisation de contractions provocatrices de dommages musculaires (Newham et al., 1983a), la CK est larguée dans la circulation systémique que plusieurs heures (12-48 h) post-exercice, son pic de concentration étant généralement atteint après 72-96 h (Clarkson & Tremblay, 1988 ; Clarkson et al., 1992 ; Nosaka & Sakamoto, 2001 ; Nosaka & Newton, 2002a ; Nosaka et al., 2005). Les raisons de ce délai d'apparition restent indéterminées, mais il a été suggéré que la migration de la CK à l'extérieur du milieu intracellulaire puisse intervenir seulement au-delà de 24 h post-exercice et que son élimination par le système lymphatique ne soit pas immédiate et perdure plusieurs jours (Clarkson et al., 1992 ; Sayers & Clarkson, 2003). Bien que la relation entre la quantité de lésions myofibrillaires et la concentration de CK soit parfois remise en question (Manfredi et al., 1991), il est généralement accepté que le taux de CK dans la circulation systémique reflète, indirectement, la quantité de dommages musculaires induits (Clarkson et al., 1992).

Les altérations structurelles des éléments musculaires engendrent également une perturbation de leurs capacités de production et de transmission de la force au niveau musculaire (Morgan & Allen, 1999 ; Warren et al., 2002). In vivo, la réduction de la capacité de production de force représente d'ailleurs le témoin indirect le plus utilisé pour caractériser la présence de dommages musculaires (voir [Feuille 5 – Marqueurs indirects des dommages musculaires](#)). S'il est évident que la désorganisation des sarcomères participe à la réduction de la tension générée au sein des fibres musculaires lésées, ces altérations physiques ne sont pas les seules à intervenir dans la chute de force à la suite de contractions provocatrices de dommages musculaires (voir Morgan & Allen (1999) et Warren et al. (2002) pour des revues détaillées). En effet, la chute de force, qui est maximale immédiatement après un exercice excentrique provocateur de dommages musculaires (Clarkson & Tremblay, 1988 ; Clarkson et al., 1992 ; Nosaka & Sakamoto, 2001), ne correspondrait ni quantitativement ni temporellement aux altérations structurelles présentes au sein des fibres musculaires lésées (Warren et al., 2002). Les perturbations structurelles tendraient, en effet, à augmenter les jours suivant la réalisation de l'exercice (Friden et al., 1983b). Il a été montré, chez l'animal (Warren et al., 1993b ; Balnave & Allen, 1995), que si la perte de force consécutive à des mobilisations excentriques est supérieure à celle observée à la suite de mobilisations isométriques, la perte de force est équivalente entre les deux types de contraction lorsque les tissus musculaires sont en présence de caféine. Puisque la caféine permet la libération

artificielle de Ca^{2+} dans le milieu sarcoplasmique, ces études montrent que les contractions excentriques s'accompagnent, en plus de dommages physiques, de perturbations du couplage excitation-contraction dans les premiers instants suivant l'exercice. D'après un ensemble d'observations faites sur le modèle animal, Warren et al. (2002) ont suggéré que la perturbation du couplage excitation-contraction au sein des fibres musculaires est, en effet, la principale source de réduction de la force immédiatement après un exercice excentrique (**Figure 8**). Ingalls et al. (1998) indiquent, par ailleurs, que l'altération du couplage excitation-contraction se situerait très largement au niveau de la jonction entre le tubule T et le réticulum sarcoplasmique, éléments sensibles aux dommages musculaires.

3.1.3. Inflammation, douleurs musculaires et régénération

La présence de lésions au sein des fibres musculaires, si celles-ci sont en nombre suffisant (Proske & Morgan, 2001 ; Paulsen et al., 2012), déclenche un processus inflammatoire dans le but de régénérer les éléments cellulaires endommagés (Armstrong, 1984). La production d'attracteurs chimiques (e.g., protéines de la matrice extracellulaire, dérivées des lipides) par les fibres musculaires lésées déclenche la migration de neutrophiles et de macrophages vers les tissus musculaires afin de dégrader et régénérer les protéines endommagées (MacIntyre et al., 1995). Des espèces chimiques (e.g., histamine, potassium, CK) s'accumulent alors dans le liquide interstitiel, formant un œdème extracellulaire (Armstrong, 1984). Cet œdème extracellulaire est responsable d'un gonflement du membre endommagé, lequel représente d'ailleurs un symptôme fonctionnel des dommages musculaires (Nosaka et al., 2002). L'augmentation de la pression provoquée par l'œdème, associée à une élévation de la température interne au muscle, activent les terminaisons nerveuses libres de type III et IV (i.e., nocicepteurs) et une sensation de douleurs musculaires apparaît (Coudreuse et al., 2004). Ces douleurs musculaires interviennent généralement dans les heures (6-12 h) qui suivent un exercice provocateur de dommages musculaires et le niveau de douleur atteint son maximum entre 24 et 72 h post-exercice, avant de disparaître progressivement les jours suivants (Armstrong, 1984). Armstrong (1984) a proposé une séquence événementielle selon laquelle les microlésions des tissus conjonctifs et musculaires sont la cause principale de ces douleurs musculaires à effet retardé (delayed onset muscle soreness ; DOMS). Il a en effet été montré que les perturbations histologiques provoquées par l'exercice excentrique s'accompagnent de DOMS (Friden et al., 1981) et que les exercices concentriques et isométriques induisent bien moins de DOMS que les exercices excentriques

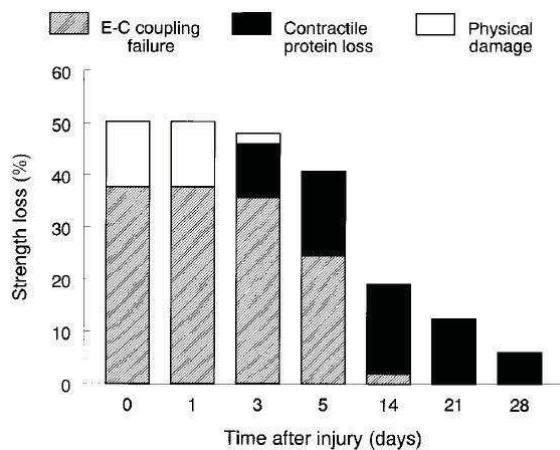


Figure 8. Contributions estimées du couplage excitation-contraction (E-C coupling failure), de la perte de protéines contractiles (Contractile protein loss) et des dommages physiques des éléments des sarcomères (Physical damage) dans la perte de force (Strength loss) observée les jours après un exercice provocateur de dommages musculaires *in vivo* (Time after injury). Issue de Warren et al. (2002).

(Newham et al., 1983a ; Jones et al., 1989). Ainsi, les DOMS sont très largement utilisés comme marqueur indirect des dommages musculaires (Clarkson et al., 1992 ; Nosaka & Sakamoto, 2001 ; Penailillo et al., 2015) (voir [Feuillet 5 – Marqueurs indirects des dommages musculaires](#)). Cependant, la relation entre les DOMS et les dommages musculaires est de plus en plus questionnée puisque le degré de DOMS ne concorde pas systématiquement avec les autres marqueurs des dommages musculaires (e.g., force maximale volontaire, CK) (Newham, 1988 ; MacIntyre et al., 1995 ; Nosaka et al., 2002). La sensation de douleur n'est pas physiologiquement quantifiable et son évaluation se limite à l'estimation subjective du degré de douleurs ressenties à la suite de différents tests fonctionnels (e.g., palpation, étirement), ce qui participe probablement à expliquer l'absence de relation entre les DOMS et les autres témoins des dommages musculaires (Newham, 1988).

L'activité phagocytaire initiée par les neutrophiles et les macrophages nettoie les fibres musculaires de ses éléments lésés, notamment les sarcomères rompus, à mesure du processus inflammatoire. Ainsi, la perte de force due à des altérations physiques des éléments structuraux, observée dans les premiers jours post-exercice, devient progressivement une perte de force due à une réduction du matériel contractile disponible au sein de la cellule musculaire (**Figure 8**). Il a été montré *in vitro* que l'activité des neutrophiles peut potentiellement retarder la régénération des fibres musculaires, voire même induire des dommages musculaires additionnels à ceux induits par l'exercice (Pizza et al., 2005), intervenant donc comme une seconde vague de dégradation (contribution de « Contractile protein loss » entre les jours 3 et 5 ; **Figure 8**). Toutefois, l'activité des neutrophiles et des macrophages permet, à terme, la prolifération de cellules satellites depuis la lame basale, en périphérie des fibres musculaires, jusqu'aux zones endommagées afin de se différencier en myoblastes (i.e., fibres musculaires) et de remplacer les tissus lésés (Paulsen et al., 2012).

Lors de cette phase de régénération, on observe une restitution progressive de la capacité de production de force (**Figure 8**), pouvant s'étendre sur plusieurs semaines selon le degré de dommages musculaires induits (Sayers & Clarkson, 2001 ; Paulsen et al., 2012).

3.2. Dommages musculaires et fatigue, effets combinés

La réduction de la capacité de production de force représente le symptôme fonctionnel le plus utilisé pour caractériser la présence de dommages musculaires au sein d'un muscle ou d'un groupe musculaire à la suite d'un exercice (Clarkson & Tremblay, 1988 ; Nosaka & Newton, 2002a ; Warren et al., 2002). Or, une réduction de la capacité de production de force induite par l'exercice est la définition même proposée pour une autre adaptation induite par l'exercice musculaire : la fatigue neuromusculaire (Bigland-Ritchie & Woods, 1984 ; Gandevia, 2001). La fatigue neuromusculaire se traduit, en effet, par une diminution temporaire de la capacité de production de force pouvant être causée par des défaillances au niveau du SNC (i.e., fatigue centrale) ou au niveau musculaire (i.e., fatigue périphérique) (Enoka & Stuart, 1992 ; Westerblad et al., 2010). La fatigue neuromusculaire et les dommages musculaires sont deux phénomènes distincts, mais pouvant intervenir simultanément à la suite d'un exercice musculaire, particulièrement dans les premiers instants consécutifs à la réalisation de contractions excentriques maximales répétées (Faulkner et al., 1993 ; Paulsen et al., 2012). Toutefois, la fatigue neuromusculaire est observable seulement quelques minutes ou quelques heures après la fin d'un exercice fatigant (Allman & Rice, 2001 ; Ciubotariu et al., 2007), alors que les dommages musculaires peuvent perdurer entre quelques jours et plusieurs semaines (Sayers & Clarkson, 2001 ; Paulsen et al., 2012). Ainsi, il est généralement accepté que la perte de force sur une longue durée (i.e., au-delà de 24 h post-exercice) est représentative des dommages musculaires uniquement, alors que la perte de force observée dans les premières heures post-exercice peut refléter un effet combiné de la fatigue et des dommages musculaires (Faulkner et al., 1993 ; Paulsen et al., 2012).

La fatigue périphérique se traduit par des dysfonctionnements électrochimiques et/ou métaboliques pouvant intervenir aux différentes étapes de la contraction musculaire, allant de la transmission du potentiel d'action nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire jusqu'au repompage des ions Ca^{2+} vers le réticulum sarcoplasmique (Enoka & Stuart, 1992). Il a été montré pour différents groupes musculaires que des contractions excentriques maximales, nécessitant un moindre coût énergétique (Fukunaga et al., 2001 ; Roberts & Scales, 2002), induisaient moins de fatigue que des contractions concentriques maximales

(Tesch et al., 1990 ; Pasquet et al., 2000). Bien que l'activité ATPase des cellules musculaires soit plus largement affectée par les contractions concentriques, une perturbation du couplage excitation-contraction était présentée comme facteur primordial de la fatigue pour les deux types de contraction (Pasquet et al., 2000). Or, une perturbation du couplage excitation-contraction a également été suggérée comme source principale de la perte de force dans les premiers jours suivants un exercice provocateur de dommages musculaires (Warren et al., 2002) (**Figure 8**). En effet, la fatigue et les dommages musculaires peuvent mener à une perturbation de l'homéostasie des éléments cellulaires (e.g., calcium, sodium, potassium), soit par dysfonctionnement des pompes métaboliques en charge de leur transport (e.g., pompes Na^+/K^+), soit par des dégradations structurelles des membranes cellulaires, ce dernier cas étant exclusif aux dommages musculaires. La perturbation du couplage excitation-contraction n'est que transitoire lorsqu'elle est de source métabolique, mais peut perdurer plusieurs jours si celle-ci est causée par des dégradations structurelles. Ainsi, il est nécessaire de procéder à une évaluation directe (i.e., biopsie musculaire) de l'état structurel de la composante musculaire pour déterminer le phénomène sous-jacent aux altérations mesurées. Il est également possible de réaliser un suivi indirect du couplage excitation-contraction sur plusieurs jours après un exercice musculaire, en mesurant à la fois la force et les caractéristiques (i.e., amplitude, durée) de l'onde M^5 évoquées par stimulation électrique maximale d'un muscle ou de son nerf moteur (Duchateau & Hainaut, 1985 ; Pasquet et al., 2000).

Par ailleurs, il est fréquent d'observer une réduction de l'activité du SNC à la suite de contractions musculaires répétées ou maintenues, comme le souligne une réduction du niveau d'activation volontaire après des exercices concentriques et isométriques (Kent-Braun & Le Blanc, 1996 ; Babault et al., 2006 ; Place et al., 2007). Cette diminution de l'activité nerveuse est généralement attribuée à une fatigue centrale, dont la survenue permettrait d'épargner la composante périphérique face à la poursuite de l'exercice (Enoka & Stuart, 1992 ; Gandevia, 2001). Les dommages musculaires définissent des perturbations intervenant au niveau musculaire, mais il n'est pas clairement établi qu'ils puissent être associés à une modification de la composante centrale de la fonction neuromusculaire pendant ou après un exercice provocateur de dommages musculaires. En effet, alors qu'une réduction du niveau d'activation volontaire est habituellement observée à la suite de contractions excentriques (Martin et al., 2004 ; Prasartwuth et al., 2005 ; Racinais et al., 2008 ; Behrens et al., 2012),

⁵ L'onde M est une réponse électromyographique évoquée par une stimulation électrique maximale d'un muscle ou d'un nerf moteur. Cette réponse électrophysiologique représente la sommation synchrone des potentiels d'action de toutes les unités motrices activables d'un muscle.

certaines études n'observent aucune réduction après 24 h (Martin et al., 2004 ; Behrens et al., 2012). Ainsi, la réduction de la capacité d'activation à la suite de l'exercice semble être le témoin d'une fatigue centrale plutôt qu'être liée aux dommages musculaires. A l'inverse, d'autres études rapportent que le niveau d'activation volontaire reste altéré 24 h (Prasartwuth et al., 2005) voire 48 h (Racinais et al., 2008) après un exercice excentrique provocateur de dommages musculaires. Il a donc été suggéré que la réduction de l'activité nerveuse puisse être associée à l'influence inhibitrice des afférences de type III et IV responsables des DOMS (Prasartwuth et al., 2005 ; Racinais et al., 2008). Puisque la force maximale volontaire est sensible à la réduction de l'activité nerveuse causée par les DOMS, il a été préconisé d'utiliser la force évoquée électriquement pour attester plus fidèlement de la présence de dommages musculaires (Prasartwuth et al., 2006). Toutefois, la relation entre la réduction de l'activité nerveuse et les DOMS n'est pas parfaite du point de vue temporel (i.e., les DOMS perdurent plus longtemps que la réduction du niveau d'activation volontaire) et l'effet des dommages musculaires sur l'activité nerveuse post-exercice reste donc incertain.

D'autre part, le rôle protecteur de la composante centrale pour épargner la composante périphérique lors d'exercices fatigants (Enoka & Stuart, 1992 ; Gandevia, 2001) ne semble pas en mesure de pallier les dommages musculaires. Bien qu'il ait été suggéré que des facteurs nerveux puissent influencer la quantité de dommages musculaires (Howatson & van Someren, 2007 ; Starbuck & Eston, 2012), des études ont montré que l'activité nerveuse n'était pas responsable de la variabilité des dommages musculaires (Hubal et al., 2007 ; Kamandulis et al., 2010) (voir partie 3.4.2). Dans leur étude, Loscher & Nordlund (2002) ont surimposé des TMS, à intervalle régulier (i.e., toutes les 20 contractions), au cours de ~140 contractions maximales excentriques des fléchisseurs du coude, afin de mesurer l'évolution du niveau d'activation volontaire, de la MEP et de la CSP au cours du protocole. Le même protocole était réalisé en condition concentrique, 1 semaine avant ou après le protocole excentrique (i.e., condition randomisée). Ces auteurs ont montré que le niveau d'activation volontaire était plus largement réduit au cours des contractions excentriques que concentriques. Parallèlement, la MEP augmentait de manière similaire au cours des deux protocoles et la durée de la CSP n'était modifiée dans aucune des deux conditions. Par conséquent, les auteurs ont conclu que le développement d'un état de fatigue tend à augmenter l'excitabilité du cortex moteur, quel que soit le régime de contraction, mais que l'activité des structures situées en amont du cortex moteur est réduite de manière plus importante lors de contractions maximales excentriques répétées. Loscher & Nordlund (2002) suggéraient que l'augmentation de la décharge des afférences de types III et IV avec

l'apparition de dommages musculaires au sein du muscle mobilisé (Lieber & Friden, 1999), pouvait être la source de cette inhibition de l'activité des structures corticales pré-motrices. Cependant, la relation entre les stratégies nerveuses liées à l'exercice excentrique, comme par exemple l'apparition d'une fatigue centrale, et la survenue de dommages musculaires reste peu explorée.

3.3. Effet protecteur

Les dommages musculaires surviennent à la suite de contractions inhabituelles, notamment lorsqu'il s'agit de contractions excentriques. Si un même exercice est répété, après que les symptômes du premier exercice aient disparu, la quantité de dommages induits est significativement moins importante que lors de la première réalisation. Ce mécanisme de protection, induit par un exercice initial, face aux dommages musculaires provoqués à la suite d'un second exercice définit le phénomène d'« effet protecteur » (Nosaka & Clarkson, 1995 ; McHugh et al., 1999). La réduction des dommages musculaires avec la répétition d'exercices excentriques a été attestée via microscopie électronique (Friden et al., 1983a) et par une réduction des symptômes associés aux dommages musculaires chez l'Homme (Balnave & Thompson, 1993 ; Nosaka & Clarkson, 1995 ; Nosaka et al., 2005). L'effet protecteur ne permet pas d'éviter la survenue des dommages musculaires, mais il réduit leur quantité et le temps de récupération des symptômes qui leur sont associés (e.g., la force musculaire, les douleurs musculaires, la concentration de CK dans le sang). Par exemple, Nosaka et al. (2001b) ont relevé un plus faible score de DOMS 2 jours après la réalisation d'un second exercice excentrique des fléchisseurs du coude par rapport à un exercice excentrique initial identique (16 mm vs. 37 mm, respectivement, sur une échelle de 0 à 100 mm). Dans cette même étude, les DOMS avaient disparu 4 jours après le second exercice alors qu'elles étaient encore élevées (~28 mm) 4 jours après le premier exercice. Il peut être noté que des contractions excentriques sous-maximales (Chen et al., 2012a ; Chen et al., 2012c), isométriques réalisées à grande longueur musculaire (Chen et al., 2012b ; Chen et al., 2012c) ou excentriques maximales réalisées avec le membre controlatéral (Howatson & van Someren, 2007 ; Starbuck & Eston, 2012) peuvent également protéger un muscle face aux dommages musculaires induits par un exercice excentrique maximal. Le phénomène d'effet protecteur se met en place au bout de quelques jours et peut perdurer plusieurs mois (6-12 mois) après la réalisation d'un exercice provocateur de dommages musculaires (Nosaka et al., 2001a ; Nosaka & Newton, 2002b).

Dans ses revues, McHugh et ses collaborateurs (McHugh et al., 1999 ; McHugh, 2003) présentent les différentes hypothèses, et leur contre-arguments, avancées pour expliquer l'effet protecteur. En lien avec l'importance du degré d'étirement des fibres musculaires dans la survenue des dommages musculaires (voir partie 3.4.1), une augmentation du nombre de sarcomères positionnés en série au sein des fibres musculaires est l'un des mécanismes sous-jacent à l'effet protecteur le plus défendu (Morgan, 1990 ; Lynn & Morgan, 1994 ; Proske & Morgan, 2001). En effet, une augmentation du nombre de sarcomères en série après un exercice provocateur de dommages musculaires permettrait de réduire l'étirement subit par chaque sarcomère lors des exercices suivants, limitant ainsi le risque de perturbations structurelles au sein des myofibrilles (Morgan, 1990). L'existence d'un effet protecteur controlatéral suggère, par ailleurs, que l'effet protecteur est probablement influencé par des facteurs nerveux (Howatson & van Someren, 2007 ; Starbuck & Eston, 2012), et ces études sont décrites plus en détails par la suite (voir partie 3.4.2). D'autres hypothèses, d'ordres nerveux, mécanique et cellulaire existent (voir McHugh (2003) pour une revue détaillée), mais les mécanismes responsables de l'effet protecteur restent encore à déterminer.

3.4. Facteurs d'influence des dommages musculaires

De nombreux facteurs ont été rapportés comme pouvant déterminer la survenue et la sévérité des dommages musculaires. Ceux-ci incluent les caractéristiques de l'exercice, comme la plage articulaire (Nosaka & Sakamoto, 2001), la vitesse de mouvement (Chapman et al., 2006) ou le niveau de contraction (Nosaka, 2011) et les caractéristiques individuelles, comme le niveau et le type d'entraînement (Newham et al., 1987), l'âge (Marginson et al., 2005) ou le sexe (Apple et al., 1987). Nombre de ces caractéristiques reposent sur des facteurs mécaniques et nerveux propres à la réalisation des contractions excentriques (e.g., le niveau de contraction déterminera le stress mécanique imposé au muscle). Les facteurs mécaniques et nerveux sont donc présentés dans cette section, mais les caractéristiques de l'exercice et individuelles ne seront pas discutées. Par ailleurs, il a été montré que les symptômes des dommages musculaires (e.g., perte de force, CK) sont très variables entre des individus ayant réalisé un même exercice (Clarkson & Ebbeling, 1988 ; Chen, 2006 ; Hubal et al., 2007), mais l'origine de cette variabilité reste incertaine. Au-delà du niveau d'entraînement des individus, constituant potentiellement un effet protecteur, il est possible que la sensibilité aux dommages musculaires diffère selon les propriétés mécaniques (e.g., raideur tendineuse) et/ou nerveuses (e.g., activité motoneuronale) individuelles lors de l'exécution de contractions excentriques.

3.4.1. Facteurs mécaniques

Il a été suggéré que les dommages musculaires sont provoqués par le sur-étirement de certains sarcomères lors de contractions excentriques (Morgan, 1990 ; Morgan & Proske, 2004) (popping sarcomeres hypothesis ; voir partie 2.2.1). Il a été montré, chez l'animal, que l'amplitude de l'étirement actif des fibres musculaires lors de contractions excentriques est un facteur déterminant de la perte des capacités contractiles post-exercice (Lieber & Friden, 1993 ; Talbot & Morgan, 1998). Un ensemble d'études *in vivo* a également suggéré que plus la longueur musculaire était importante lors d'un exercice excentrique, plus les dommages musculaires induits étaient sévères (Nosaka & Sakamoto, 2001 ; Lau et al., 2015 ; Penailillo et al., 2015). Par exemple, Penailillo et al. (2015) ont rapporté une réduction de l'allongement des faisceaux musculaires du vaste latéral, mesuré par échographie, pendant une deuxième session de pédalage excentrique sous-maximal, associée à une réduction des DOMS les jours suivant l'exercice. A l'inverse, Hoffman et al. (2014) n'ont pas trouvé de relation entre la perte de force évoquée consécutive à un exercice de marche en descente (i.e., contractions excentriques) et l'allongement des faisceaux musculaires du gastrocnémien médial pendant l'exercice. Ces mêmes auteurs montraient néanmoins que les tissus tendineux assumaient la majeure partie (~91%) de l'étirement du SMT lors des contractions excentriques sous-maximales de l'exercice. Ainsi, la relation entre le comportement des tissus musculaires pendant des contractions excentriques maximales et la quantité de dommages musculaires induits par l'exercice reste à éclaircir.

Warren et al. (1993a) ont montré sur la fibre animale isolée que la perte de force mesurée immédiatement après des contractions excentriques est largement déterminée par le pic de force atteint pendant la première contraction, un pic de force élevé induisant une importante perte de force subséquente. De la même manière, pour le muscle animal *in situ*, il semble que la quantité de travail réalisée au cours d'une contraction excentrique représente le meilleur facteur de détermination de la perte de force consécutive à la contraction (Brooks et al., 1995). Brooks et al. (1995) notent également que, en plus de la force moyenne générée pendant l'allongement du muscle, le degré d'allongement des fibres musculaires est fortement associé à la perte de force subséquente à la contraction excentrique. Par conséquent, la contrainte mécanique supportée par les fibres musculaires lors de contractions excentriques, tant sur les plans de la tension générée que de l'élongation musculaire subie, représente un facteur important de la survenue des dommages musculaires (Butterfield, 2010). *In vivo*, des avantages mécaniques, telles que l'absorption d'une partie de la contrainte par les tissus

tendineux (Hoffman et al., 2014 ; Konow & Roberts, 2015) et une modification de l'architecture musculaire (AGR ; Azizi & Roberts (2014)) permettraient de limiter la contrainte imposée aux fibres musculaires (voir partie 2.2.2). Ainsi, les propriétés du SMT, comme par exemple la raideur tendineuse, ont très probablement un effet sur l'importance des dommages musculaires induits (Hicks et al., 2013 ; Azizi & Roberts, 2014) mais cela reste à vérifier.

3.4.2. Facteurs nerveux

Le SNC peut influencer à la fois sur l'état d'étirement du muscle, via les FNM, et le niveau de tension appliquée au muscle, en modifiant l'activité motoneuronale du muscle mobilisé. Il est alors possible que des facteurs nerveux puissent intervenir dans la survenue, ou non, des dommages musculaires. Toutefois, très peu d'études se sont intéressées directement à la relation entre l'activité nerveuse mesurée pendant les contractions excentriques et les dommages musculaires subséquents. A ce jour, les preuves les plus tangibles d'une implication des facteurs nerveux dans la détermination des dommages musculaires ont été relevées grâce à l'étude de l'effet protecteur (Warren et al., 2000 ; Howatson & van Someren, 2007 ; Starbuck & Eston, 2012). Par exemple, en utilisant des analyses fréquentielles du signal EMG, Warren et al. (2000) rapportaient une augmentation du recrutement des UM à faible seuil d'excitabilité (i.e., fibres lentes) lors d'une deuxième session d'exercice excentrique du tibial antérieur, par rapport à une première session une semaine plus tôt. Ces auteurs suggéraient que les fibres lentes, plus résistantes aux dommages musculaires (Friden et al., 1983b), seraient préférentiellement recrutées lors de la deuxième session d'exercice. Ce résultat renforce d'autres conclusions (Nardone et al., 1989 ; Linnamo et al., 2003), suggérant que les contractions excentriques sont associées à un recrutement préférentiel des UM rapides. Une réorganisation des stratégies de recrutement des UM a également été rapportée à la suite d'un exercice excentrique provocateur de dommages musculaires des fléchisseurs du coude, à savoir une augmentation de la synchronisation des UM du biceps brachial jusqu'à 7 jours post-exercice (Dartnall et al., 2011). Cette même étude relevait parallèlement une moindre quantité de dommages musculaires après un deuxième exercice excentrique, réalisé 7 jours après l'exercice initial. Enfin, une diminution des symptômes des dommages musculaires a été relevée lors de la répétition d'un exercice excentrique des fléchisseurs du coude, non seulement pour le bras ayant réalisé l'exercice initial, mais également pour le bras controlatéral (Howatson & van Someren, 2007 ; Starbuck

& Eston, 2012). Bien que ce ne soit pas unanime (Kamandulis et al., 2010), ces études suggèrent que le SNC ajuste la stratégie de recrutement du pool motoneuronal d'un muscle lorsque celui-ci subit des dommages musculaires, et ce afin de le protéger des dommages musculaires lors de la répétition d'un exercice excentrique.

Les résultats précédents supportent l'idée d'une adaptation nerveuse pouvant participer à la réduction des dommages musculaires si l'exercice provocateur est répété. Cependant, ces résultats ne permettent pas de déterminer s'il existe une stratégie nerveuse favorable à la survenue des dommages musculaires lors d'un exercice excentrique unique. Une seule étude a proposé d'explorer cette question en analysant la variabilité de la perte de force volontaire induite par un exercice provocateur de dommages musculaires et la variabilité de l'altération de la commande nerveuse à la suite de l'exercice (Hubal et al., 2007). En mesurant notamment l'EMG et l'activation volontaire avant et après un exercice excentrique provocateur de dommages musculaires, Hubal et al. (2007) ont montré que l'exercice affectait de manière similaire la commande nerveuse d'individus ayant subi des dommages musculaires importants et d'autres ayant subi peu de dommages musculaires. Ces auteurs concluaient que la variabilité des dommages musculaires ne serait pas déterminée par des facteurs nerveux, mais des facteurs musculaires. Il faut cependant noter que cette étude n'a pas exploré la commande nerveuse pendant l'exécution des contractions excentriques, mais l'altération nerveuse subséquente à l'exercice, en condition isométrique. A ce jour, aucune étude n'a estimé si le comportement nerveux adopté par le SNC pendant l'exécution de contractions excentriques pouvait influencer la survenue ou la sévérité des dommages musculaires.

4. Modalités de contraction « Isoload » (IL) et « Isocinétique » (IK)

4.1. Caractéristiques mécaniques des résistances IL et IK

Au-delà du régime de contraction définissant le rapport entre la force musculaire et celle de résistance, le type de contrainte mécanique appliquée au SMT constitue une autre caractéristique de la résistance au cours d'une contraction musculaire : la modalité de contraction. La grande majorité des actions motrices du quotidien sont dites isoload (IL) car elles consistent à déplacer une charge dont la masse est constante sur une amplitude donnée, indépendamment de la force musculaire appliquée pour la mobiliser, comme c'est le cas

lorsque l'on mobilise son poids de corps. A l'inverse de la force de résistance, la force articulaire (i.e., force musculaire transmise aux segments osseux) peut varier au cours d'une contraction IL en fonction du niveau d'activité musculaire (i.e., commande nerveuse), des caractéristiques mécaniques de la tâche (i.e., vitesse angulaire et longueur musculaire) ou du bras de levier (i.e., distance séparant l'insertion tendineuse et le centre de rotation articulaire) (Kovaleski et al., 1995 ; Plautard, 2016). La variation de la force musculaire générée est notamment influencée par la modification de la vitesse angulaire avec les phases d'accélération et de décélération de la charge au cours du mouvement. Ainsi, il a souvent été reconnu que la modalité de contraction IL ne permettrait pas d'atteindre des niveaux de force articulaire optimaux sur l'ensemble de la plage articulaire parcourue (Hislop & Perrine, 1967 ; Smith & Melton, 1981 ; Kovaleski et al., 1995). Une autre modalité de résistance a vu le jour dans les années 1960 avec le développement des ergomètres isocinétiques (IK) (Hislop & Perrine, 1967). Les ergomètres IK sont équipés d'un servomoteur adaptant la force de résistance en fonction de la force articulaire générée afin de mobiliser une articulation avec une vitesse maintenue constante sur la plage articulaire parcourue. La modalité IK permettrait notamment la production d'une force articulaire maximale sur l'ensemble de l'amplitude de mouvement, optimisant ainsi le stress imposé au système neuromusculaire par rapport à la modalité IL (Baltzopoulos & Brodie, 1989). La modalité isocinétique est aujourd'hui largement introduite dans les domaines sportifs et cliniques, notamment en raison de la sécurité qu'une résistance adaptée à la force des patients peut procurer (Croisier et al., 2007). Il est important de noter que certains ergomètres IK proposent un mode de résistance IL artificiel, désigné comme modalité « isotonique », simulé par une force de résistance constante appliquée par le servomoteur du dynamomètre. Toutefois, l'absence d'une charge physique ne permet pas de reproduire la composante inertielle de la force de résistance sous le mode isotonique (Plautard, 2016), qui de fait n'est pas équivalent mécaniquement au mode IL. Sur la base des caractéristiques mécaniques distinctes offertes par les modalités IL et IK, des travaux se sont attachés à comparer l'influence de ces modalités de contraction sur les propriétés neuromusculaires adoptées au cours de contractions concentriques (Remaud et al., 2009) et excentriques (Guilhem et al., 2011) (voir partie 4.3).

4.2. Standardisation des protocoles IL et IK

Isoler l'influence de la modalité de contraction sur le comportement neuromusculaire lors d'exercices musculaires nécessite des prérequis méthodologiques afin d'égaliser les

caractéristiques confondantes de l'exercice, tels que le niveau de résistance, le volume d'exercice ou le temps de récupération. Pour ce faire, une procédure de standardisation, basée sur l'égalisation de la vitesse angulaire moyenne et de la quantité de travail entre les modalités, a été proposée et validée pour standardiser des exercices IL et IK concentriques (Remaud et al., 2005) et excentriques (Guilhem et al., 2010c) des extenseurs de la jambe. Bien que la distinction mécanique des modalités IL et IK repose en partie sur les variations de vitesse instantanée, inexistantes en IK, la standardisation de la vitesse angulaire moyenne permet d'égaliser le niveau de résistance moyen proposé sur la plage articulaire parcourue entre les deux modalités. Par ailleurs, la quantité de travail, qui reflète le couple de force total généré au cours du déplacement angulaire, constitue un outil d'estimation du volume d'exercice. Ainsi, en calculant la quantité de travail en temps réel, l'exercice peut être interrompu à la quantité de travail souhaitée (i.e., similaire entre les modalités). La procédure de standardisation propose également de réaliser les exercices IL et IK sur un seul et même ergomètre (**Figure 9**), adapté pour permettre à la fois la réalisation de contractions IK (i.e., par l'utilisation du servomoteur IK) et IL (i.e., par l'ajout d'un dispositif de charges guidées).

Les études ayant employé des exercices IL et IK dans le but de comparer leurs effets sur les adaptations neuromusculaires ont rarement mobilisé une telle procédure de standardisation, menant par conséquent à des résultats parfois contradictoires. La standardisation des exercices IL et IK présente donc l'avantage de s'affranchir des influences de caractéristiques autres que la modalité de contraction en elle-même. Toutefois, l'égalisation de la vitesse angulaire moyenne et de la quantité de travail présente également certaines limites à considérer. Premièrement, le fait de baser la standardisation sur une vitesse angulaire moyenne nécessite de réaliser la modalité IL avant la modalité IK. En effet, la vitesse en IK est contrôlée et constante, donc elle peut être anticipée et paramétrée à une valeur précise. A l'inverse, il n'est pas possible de prédire avec certitude la vitesse moyenne réalisée lors d'une contraction IL étant donné que celle-ci dépendra du couple de force généré par l'individu au cours de la contraction. En pratique, fixer une vitesse angulaire pour la condition IK après avoir calculé une vitesse angulaire moyenne en condition IL apparaît être la seule alternative fiable pour standardiser le niveau de résistance entre les modalités. Si l'absence de randomisation peut largement influencer les résultats observés lorsqu'un même individu réalise les deux exercices IL et IK (e.g., adaptations neuromusculaires suite au premier exercice), même séparés de plusieurs jours, cette limite n'apparaît pas comme primordiale dans le cas d'échantillons non appariés. D'autre part, le choix de la quantité de travail plutôt que l'impulsion, i.e., l'intégrale de la relation entre le couple de force et le temps (Cronin &

Crewther, 2004), présente le défaut de ne pas considérer la dimension temporelle de la force (Plautard, 2016). Ceci peut engendrer une sous-estimation du volume d'exercice dans une condition de contraction IL concentrique, pour laquelle la phase initiale de montée en force est isométrique et donc non prise en compte dans le calcul de la quantité de travail (Plautard, 2016). Toutefois, cette limite n'existe pas ou peu lors de contractions IL excentriques, pour lesquelles l'initiation du mouvement est assurée par le poids de la charge et non par une contraction musculaire.



Figure 9. Photographie de l'ergomètre adapté pour réaliser à la fois des contractions isoload et isocinétiques. Un appareil à charges guidées (c.) est relié au moteur d'un ergomètre isocinétique (a.) par l'intermédiaire d'un câble inextensible et une pièce métallique circulaire en acier (b.). Issue de Guilhem et al. (2010c).

4.3. Adaptations suite à des contractions excentriques IL et IK

Il a été démontré que le contrôle de la charge (i.e., IL) ou de la vitesse (i.e., IK) au cours de contractions musculaires excentriques modifiait les comportements nerveux et mécaniques impliqués au cours de la contraction (Guilhem et al., 2011). En effet, Guilhem et al. (2011) ont rapporté une activité EMG des muscles des quadriceps et un couple de force plus importants à grandes longueurs musculaires lors de contractions excentriques maximales IK des extenseurs de la jambe par rapport à des contractions excentriques maximales IL. A l'inverse, l'activité EMG et le couple de force étaient plus importants à courtes longueurs musculaires lors de contractions excentriques IL. Ces mêmes auteurs ne rapportaient,

cependant, aucune différence au niveau de l'architecture musculaire, notamment l'allongement des faisceaux musculaires, entre les deux modalités de contraction. Le type de contrainte mécanique appliquée au muscle mobilisé apparaît alors comme un critère à considérer lorsque l'on étudie les adaptations, aiguës ou chroniques, de la fonction neuromusculaire à l'exercice. Pour exemple, dans leur revue, Guilhem et al. (2010a) ont dressé le tableau comparatif des gains de force induits par l'entraînement excentrique IL et IK, rapportés dans diverses études, et concluent que l'entraînement excentrique IL permettrait d'atteindre des gains de force supérieurs à l'entraînement excentrique IK. Cette conclusion n'a pas été confirmée à la suite de protocoles d'entraînement IL et IK de 9 semaines, dans des conditions standardisées (voir partie 4.2), où les gains de force étaient similaires à la suite des deux types d'entraînement (Guilhem, 2010). Cependant, dans cette dernière étude, les gains de force étaient plus importants aux angles extrêmes à la suite de l'entraînement excentrique IL.

Si d'autres adaptations chroniques ont été mesurées à la suite d'entraînements excentriques IL et IK (Guilhem, 2010), les effets des exercices excentriques IL et IK ont été très peu comparés en regard des dommages musculaires. Pourtant, les paramètres mécaniques mesurés au cours de contractions excentriques IL et IK pourraient affecter différemment les adaptations neuromusculaires induites par l'exercice excentrique, en particulier les dommages musculaires. En effet, malgré l'allongement comparable des faisceaux musculaires rapporté entre les modalités IL et IK, les contractions excentriques IK s'accompagnent d'une production de force plus importante lorsque le muscle est allongé (Guilhem et al., 2011). Or, le degré de tension musculaire a été présenté comme un facteur déterminant dans la survenue et la sévérité des dommages musculaires induits, notamment lorsque la tension est générée sur les fibres musculaires étirées (Warren et al., 1993a ; Brooks et al., 1995) (voir partie 3.4.1). Ainsi, il est possible que des contractions excentriques IK induisent davantage de dommages musculaires que des contractions excentriques IL, en raison d'une contrainte mécanique plus importante. Une seule étude a comparé l'influence des modalités isotonique (i.e., modalité IL artificielle proposé par les ergomètres isocinétiques) et IK sur les dommages musculaires induits par des contractions excentriques maximales (Alemany et al., 2014). A l'inverse de nos hypothèses, cette étude montrait des changements des marqueurs indirects des dommages musculaires plus importants à la suite de contractions isotoniques par rapport à des contractions isocinétiques (e.g., ~22% vs. ~3% de perte de force, respectivement) deux jours après 200 contractions excentriques des extenseurs de la jambe. Il est nécessaire de relever que, dans cette étude, les protocoles isotoniques et IK n'étaient pas standardisés et les 200

contractions isotoniques étaient précédées d'une phase de pré-activation isométrique, atypique du mode isotonique proposé par les ergomètres IK. Les phases de pré-activation répétées ont, inévitablement, augmenté le temps sous tension lors des contractions isotoniques et probablement influencé la quantité de dommages musculaires induits. Dès lors, l'effet de la modalité de contraction en elle-même sur les dommages musculaires, en écartant toute autre caractéristique d'exercice confondante (e.g., le volume d'exercice), reste indéterminé.

OBJECTIFS DE THESE

Les dommages musculaires représentent la principale conséquence de l'exercice excentrique maximal. Il a été déterminé, *in vitro*, que le degré d'étirement des sarcomères ainsi que la tension qui leur est imposée à de grandes longueurs musculaires lors de contractions excentriques sont les facteurs les plus favorables à l'apparition des dommages musculaires. Cependant, très peu d'études ont vérifié ces conclusions sur le modèle *in vivo*. A la différence des contractions *in vitro*, la contrainte mécanique imposée aux tissus musculaires (e.g., sarcomères) au cours de contractions excentriques *in vivo* peut être régulée par différents mécanismes mécaniques et nerveux. En effet, le degré d'allongement imposé à un système musculo-tendineux au cours de contractions excentriques se répartit sur ses composantes contractile et élastique, réduisant ainsi la contribution des fibres musculaires dans l'allongement total. L'orientation des faisceaux musculaires par rapport à la direction de la déformation (i.e., l'angle de pennation) peut également être modifiée au cours de contractions excentriques, permettant aussi de limiter l'allongement des fibres musculaires. D'autre part, la tension générée par un muscle en condition *in vivo* est dépendante de l'activation du muscle. Puisque les contractions excentriques semblent être associées à une stratégie spécifique de la part du système nerveux central (i.e., réduction de l'activité nerveuse), par rapport aux autres régimes de contraction, il est alors possible que cette spécificité nerveuse soit associée au phénomène des dommages musculaires.

L'objectif général de cette thèse était d'explorer les caractéristiques mécaniques et nerveuses du système neuromusculaire au cours de contractions excentriques maximales et l'influence de ces caractéristiques mécaniques et nerveuses sur la survenue et la sévérité des dommages musculaires.

Le premier objectif de cette thèse était de vérifier si les contraintes mécaniques relatives à l'étirement (i.e., degré d'allongement des faisceaux musculaires) et à la tension (i.e., niveau de force généré) imposées au muscle mobilisé lors de contractions excentriques maximales *in vivo* sont des facteurs déterminant la sévérité des dommages musculaires subséquents. La première étude (**étude 1**) a permis d'investiguer le comportement de paramètres mécaniques (e.g., architecture musculaire, couple de force) au cours de contractions excentriques maximales provocatrices de dommages musculaires. Nous émettions l'hypothèse que la sévérité des dommages musculaires est liée au degré d'allongement des faisceaux musculaires et à la tension générée au cours des contractions. Nous avons également avancé l'hypothèse que l'allongement des tissus tendineux et la

modification de l'angle de pennation des fibres musculaires peuvent jouer un rôle dans la réduction des dommages musculaires induits. D'autre part, il a été rapporté que les modalités de contraction « isoload » et « isocinétique » ne permettent pas de générer des niveaux de force équivalents selon la longueur musculaire au cours de contractions excentriques maximales, la force générée étant supérieure en modalité « isocinétique » à de grandes longueurs musculaires. L'**étude 2** visait à déterminer si les différents niveaux de force générés à de grandes longueurs musculaires lors de contractions excentriques « isocinétiques » et « isoload » étaient susceptibles d'influencer la sévérité des dommages musculaires. Nous avons émis l'hypothèse que des contractions excentriques « isocinétiques », permettant de générer un plus haut niveau de tension aux grandes longueurs musculaires, induisent des dommages musculaires supérieurs aux contractions excentriques « isoload ».

Le second objectif de cette thèse était d'explorer les caractéristiques nerveuses associées aux contractions excentriques maximales et d'évaluer si ces caractéristiques sont associées à la survenue des dommages musculaires. L'**étude 3** s'est attachée à analyser si la quantité de dommages musculaires induits par un exercice excentrique est associée à la capacité d'activer volontairement un muscle de manière maximale (i.e., activation volontaire) lors de l'exercice. Puisque le niveau d'activation volontaire détermine le niveau de tension généré au cours d'une contraction volontaire, nous avons émis l'hypothèse que plus l'activation volontaire est élevée au cours de contractions excentriques maximales, plus les dommages musculaires induits sont sévères. L'activité nerveuse observée au cours des contractions excentriques semble particulièrement affectée par des inhibitions prononcées à l'étage spinal. Aussi, les afférences spinales sont largement déterminées par l'activation de mécanorécepteurs (e.g., fuseaux neuromusculaires, organes tendineux de Golgi) situés au sein des systèmes musculo-tendineux. Dès lors, deux études visaient à déterminer si l'activation volontaire (**étude 4**) et les paramètres cortico-spinaux (**étude 5**) dépendaient de la longueur musculaire au cours de contractions excentriques maximales. Nous avons émis l'hypothèse que l'activité motoneuronale puisse être impactée par des variations de longueur musculaire lors de contractions excentriques maximales, et ce de manière spécifique par rapport à des régimes de contraction isométrique et concentrique.

Le troisième objectif de cette thèse était de déterminer si les caractéristiques mécaniques, nerveuses et/ou leur interaction observées à de grandes longueurs musculaires sont associées à la survenue des dommages musculaires induits par l'exercice. Une dernière étude (**étude 6**) a permis de mesurer des paramètres mécaniques (e.g., longueur des faisceaux musculaires) et nerveux (e.g., excitabilité cortico-spinale) de manière concomitante à de

grandes longueurs musculaires lors de contractions excentriques maximales. Puisque l'état de sur-étirement musculaire semble déterminer la survenue des dommages musculaires et que cet état peut affecter les récepteurs sensoriels mécaniques (e.g., fuseaux neuromusculaires), nous avons émis l'hypothèse que les dommages musculaires sont la résultante des caractéristiques mécaniques de l'exercice excentrique (i.e., degré d'allongement des faisceaux musculaires et couple de force générée à de grandes longueurs musculaires) et des caractéristiques nerveuses (e.g., excitabilité cortico-spinale) adoptées par le système nerveux central à de grandes longueurs musculaires.

ETUDES DE THÈSE

STUDY 1**MUSCLE FORCE LOSS AND SORENESS SUBSEQUENT TO MAXIMAL ECCENTRIC CONTRACTIONS DEPEND ON THE AMOUNT OF FASCICLE STRAIN IN VIVO**

Guilhem G.*, Doguet V.*, Hauraix H., Lacourpaille L., Jubeau M., Nordez A., Dorel S.
Published in January 2016, in Acta Physiologica 217 (2): 152-163

ETUDE 1**LA PERTE DE FORCE MAXIMALE ET LES DOULEURS MUSCULAIRES A LA SUITE DE CONTRACTIONS EXCENTRIQUES MAXIMALES DEPENDENT DE LA QUANTITE DE CONTRAINTE IMPOSEE AUX FAISCEAUX MUSCULAIRES IN VIVO****Résumé**

But de l'étude : Définir l'origine des lésions musculaires liées à l'exercice constitue un objectif important dans les domaines de la réhabilitation et de l'entraînement. Cependant, les connaissances actuelles sur les mécanismes responsables des dommages musculaires in vivo restent incertaines. Cette étude avait pour objectif d'identifier la relation existant entre le comportement du système muscle-tendon lors de contractions excentriques maximales et la sévérité des perturbations fonctionnelles liées aux dommages musculaires induits par l'exercice. **Méthodes :** La longueur du système muscle-tendon, des faisceaux musculaires et des tissus tendineux du gastrocnémien médial ont été mesurées par échographie, en parallèle du couple produit par les fléchisseurs plantaires, au cours de 10 séries de 30 contractions excentriques maximales des fléchisseurs plantaires à $45^{\circ}\cdot s^{-1}$, chez 17 hommes et femmes. **Résultats :** Le système muscle-tendon, les faisceaux musculaires et les tissus tendineux étaient respectivement étirés de $4,44 \pm 0,33$ cm, $2,31 \pm 0,64$ cm et $1,92 \pm 0,61$ cm. La longueur totale d'étirement et l'amplitude de l'étirement des faisceaux musculaires ainsi que le travail dissipé par les faisceaux musculaires au-delà de la « slack length » (i.e., première longueur des faisceaux musculaires pour laquelle le muscle développe une force élastique passive) étaient significativement corrélés à la perte de force à 48 h post-exercice (respectivement $r = 0,51$, $0,47$ et $0,68$; $P < 0,05$). **Conclusions :** Cette étude a démontré que la contrainte mécanique imposée aux fibres musculaires lors de contractions excentriques maximales influence fortement la sévérité des dommages musculaires in vivo. L'élasticité du tendon d'Achille diminue l'ampleur de la contrainte, alors que le ratio d'accélération architectural semble modérément contribuer à l'atténuation de l'allongement des faisceaux musculaires, et donc des dommages musculaires. Afin de bien comprendre le rôle joué par l'interaction entre le muscle et les tendons dans la survenue de dommages musculaires, de futures études sont nécessaires pour comprendre la régulation de cette interaction lors de contractions excentriques.

Muscle force loss and soreness subsequent to maximal eccentric contractions depend on the amount of fascicle strain *in vivo*

G. Guilhem,¹ V. Doguet,² H. Hauraix,² L. Lacourpaille,^{1,2} M. Jubeau,² A. Nordez² and S. Dorel²

¹ Laboratory Sport, Expertise and Performance (EA 7370), Research Department, French National Institute of Sport (INSEP), Paris, France

² Laboratory 'Movement, Interactions, Performance' (EA 4334), Faculty of Sport Sciences, University of Nantes, Nantes, France

Received 7 October 2015,

revision requested 6 January 2016,

accepted 9 January 2016

Correspondence: G. Guilhem, PhD, Laboratory Sport, Expertise and Performance (EA7370), Research Department, French National Institute of Sport (INSEP), 11, avenue du Tremblay, 75012 Paris, France.
E-mail: gael.guilhem@insep.fr

Gaël Guilhem and Valentin Doguet have contributed equally to this work.

Abstract

Aim: Defining the origins of muscle injury has important rehabilitation and exercise applications. However, current knowledge of muscle damage mechanics in human remains unclear *in vivo*. This study aimed to determine the relationships between muscle–tendon unit mechanics during maximal eccentric contractions and the extent of subsequent functional impairments induced by muscle damage.

Methods: The length of the muscle–tendon unit, fascicles and tendinous tissues was continuously measured on the gastrocnemius medialis using ultrasonography, in time with torque, during 10 sets of 30 maximal eccentric contractions of plantar flexors at 45°s^{-1} , in seventeen participants.

Results: Muscle–tendon unit, fascicles and tendinous tissues were stretched up to 4.44 ± 0.33 cm, 2.31 ± 0.64 cm and 1.92 ± 0.61 cm respectively. Fascicle stretch length, lengthening amplitude and negative fascicle work beyond slack length were significantly correlated with the force decrease 48 h post-exercise ($r = 0.51$, 0.47 and 0.68 , respectively; $P < 0.05$).

Conclusions: This study demonstrates that the strain applied to human muscle fibres during eccentric contractions strongly influences the magnitude of muscle damage *in vivo*. Achilles tendon compliance decreases the amount of strain, while architectural gear ratio may moderately contribute to attenuating muscle fascicle lengthening and hence muscle damage. Further studies are necessary to explore the impact of various types of task to fully understand the contribution of muscle–tendon interactions during active lengthening to muscle damage.

Keywords fascicle lengthening, muscle damage, shear wave elastography, ultrasonography.

Eccentric contractions are recognized as a major cause of cytoskeletal disruptions referred to as exercise-induced muscle damage (EIMD) (Clarkson & Hubal 2002, Guilhem *et al.* 2010). Although it is well documented that EIMD is associated with functional

impairments such as force loss, delayed inflammation, oedema and soreness (Friden & Lieber 2001, Paulsen *et al.* 2012, Guilhem *et al.* 2013), our understanding of the mechanical processes involved in the eccentric contractions that govern the extent of subsequent

muscle damage remains unclear *in vivo*. Current knowledge of muscle damage mechanics during eccentric contractions has been mainly inferred from animal and *in vitro* studies (Lieber *et al.* 1991, Lieber & Friden 1993, Butterfield 2010). Morgan (1990) proposed that active lengthening could quickly stretch sarcomeres and increase the tension in neighbouring myofibrils, leading to disruption of the weakest sarcomeres (Lieber *et al.* 2002). However, most of these *in vitro* studies imposed an electro-induced stretch (i.e. non-voluntary contraction), under a constant maximal level of activation (i.e. high muscle stimulation frequencies), to a small amount of fibres and beyond the physiological ranges of the fibre lengths (Brooks *et al.* 1995, Butterfield 2010). *In vivo*, due to the involvement of voluntary activation and elastic connective tissues, the behaviour of the muscle–tendon unit during eccentric contractions is more complex, and muscle damage processes cannot be solely extrapolated from studies that analyse single fibre disruptions (Butterfield 2010), challenging the transfer of animal studies to human situations.

In the last 15 years, the contribution of both fascicles and tendinous tissues to the behaviour of the total muscle–tendon unit has been widely analysed *in vivo* thanks to the advent of ultrasonography (Cronin & Lichtwark 2013). Interestingly, during the eccentric phase of human locomotion, several studies have shown no lengthening of the *gastrocnemius medialis* (GM) fascicles, which contract quasi-isometrically, whereas the muscle–tendon unit clearly increases in length (Fukunaga *et al.* 2001, Ishikawa *et al.* 2007, Lichtwark *et al.* 2007). Therefore, it may be considered that fascicle–tendon interactions reduce the magnitude and speed of stretch applied to the activated muscle fibres under natural conditions, when compared to isolated fibre studies (Butterfield 2010, Hoffman *et al.* 2014). Two main mechanisms may explain this reduction in fibre strain. First, the tendon acts like a shock absorber that dissipates energy and reduces fibre loads and elongation (Konow & Roberts 2015). Second, recent works have suggested that fascicle rotation (i.e. architectural gearing ratio, AGR) can minimize the stretch applied directly to fascicles during eccentric contractions (Azizi & Roberts 2014). Whether both mechanisms actually participate to protect pennate human muscles from EIMD remains a matter of debate.

In this context, although it is well known that the muscle force impairment after eccentric exercise differs greatly between subjects, this variability remains poorly understood (Chen 2006). Thus, we can speculate that the variability in fascicle lengthening due to variable tendon contributions and AGR could be involved in the variability in EIMD magnitude. To the best of our knowledge, only two studies have tested

this hypothesis *in vivo* (Hoffman *et al.* 2014, Penailillo *et al.* 2015). During loaded (10% of body mass) backward walking on a 13% decline, Hoffman *et al.* (2014) observed an active lengthening of GM fascicles (amounting to 18% of optimal fascicle length on average). However, they did not report any correlation between the amount of fascicle lengthening during exercise and the subsequent decrease in electrically induced isometric torque due to muscle damage. In addition, Penailillo *et al.* (2015) did not impute the exercise-induced decrease in maximal voluntary isometric torque to the amplitude of the *vastus lateralis* fascicles lengthening observed during eccentric cycling. However, both studies analysed complex multijoint movements that involve high interindividual variability in muscle coordination, joint range of motion and contraction velocity, thus making it difficult to isolate the fascicle strain among the factors that could affect EIMD (Brooks *et al.* 1995, Butterfield 2010). More importantly, these two studies examined the effects of submaximal eccentric exercises that resulted in small muscle–tendon lengthening and non-significant or low force decrements (e.g. -7% 48 h after the exercise and -23% on average in Penailillo *et al.*). Hence, the link between the indexes of muscle damage and fascicle behaviour during maximal eccentric contractions that induce a higher level of force decrement and fascicle lengthening remained to be analysed (Kawakami *et al.* 2002, Ishikawa *et al.* 2003).

This study was designed to investigate (i) the behaviour of the GM (as a surrogate of plantar flexor muscles (Hauraix *et al.* 2013)) fascicles and muscle–tendon unit throughout repetitive maximal isokinetic eccentric and single-joint contractions of the plantar flexors and (ii) the potential relationships among fascicle lengthening during eccentric exercise, the subsequent decrease in muscle force and increase in soreness two days after exercise. An additional purpose was to analyse the potential influence of various parameters (i.e. AGR, mean torque during eccentric exercise, negative work) on these damage markers. We hypothesized that the amount of GM fascicle lengthening during maximal single-joint eccentric contractions is correlated with the decrease in muscle force and the increase in perceived soreness.

Materials and methods

Subjects

Nine males and eight females (age: 25.0 ± 3.7 years, height: 173.8 ± 9.2 cm and weight: 70.5 ± 13.8 kg) with no history of ankle disorder or injury participated in this study. All volunteers were informed regarding the nature, aims and risks associ-

ated with the experimental procedure before they gave their written consent to participate. This study was approved by the ethics committee of Paris 8 and the French Health and Safety Agency and conformed to the standards of the Declaration of Helsinki.

Experimental design

Participants performed a maximal isokinetic eccentric session of plantar flexors, which were chosen as a suitable muscle group for the study of muscle fascicle behaviour using ultrasonography (Cronin & Lichtwark 2013). Plantar flexor torque, joint angle, angular velocity, electromyographic (EMG) activity of the *gastrocnemius lateralis* (GL), muscle fascicle length and pennation angle of GM were continuously recorded during the eccentric exercise (Fig. 1). Two days before (Pre), as well as 5 min (Post) and 48 h (48 h) after the eccentric exercise, participants performed test sessions including the measurement of maximal voluntary isometric contraction (MVC) torque of plantar flexors, GL EMG activity, perceived delayed onset muscular soreness (DOMS) and muscle shear modulus.

Data processing during test sessions

Experimental set-up. Participants were lying prone (hip and knee fully extended) on a Con-Trex[®] isokinetic dynamometer (CMV AG, Dübendorf, Switzerland) with the right ankle fixed to the dynamometer's accessory with non-compliant straps to prevent the rise of the heel during contractions (Fig. 1). All mechanical signals (i.e. angular position, torque, velocity) were digitized by a 12-bit analog-to-digital converter (DT9804[®]; Data Translation, Marlboro, MA, USA) at 5000 Hz.

Soreness. Participants reported their DOMS on a visual analog scale with an ungraduated line from 'no pain' (0 mm) to 'intolerable pain' (100 mm), after the muscle insertions and the muscle belly of the GM, GM and *soleus* were palpated by the investigator.

Strength. After a standardized warm-up, the highest peak isometric plantar flexion torque was evaluated from three trials of 3-s duration isometric maximal voluntary contractions (MVC) performed at 0° (foot

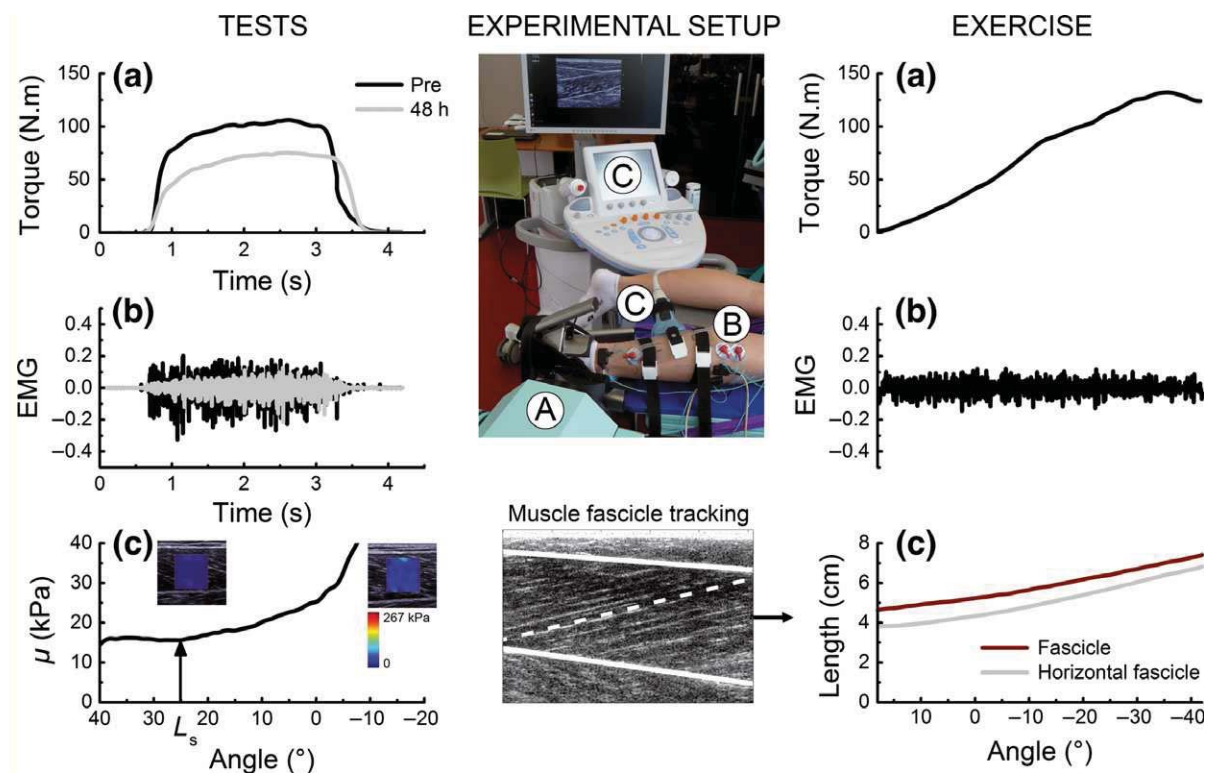


Figure 1 Experimental design. During tests sessions performed before (Pre), immediately (Post) and 48 h after eccentric exercise, plantar flexor torque (a) was measured during maximal isometric contractions. *Gastrocnemius medialis* slack length (L_s) was determined under EMG feedback from the relationship between the shear modulus (μ) and joint angle (c). During the eccentric exercise, plantar flexor torque (a), surface EMG activity of the GL (b) and the lengths of muscle fascicles (c) were continuously measured using ultrasonography. Each letter symbol corresponds to the site of measurements of the central picture (Experimental set-up) and the associated data plot on the left (Tests) and right (Exercise) panels.

perpendicular to the tibia) of ankle angle. The torque measured by the dynamometer was corrected with regard to inertia and the weight of the dynamometer attachment (i.e. without the foot being included) to obtain the external torque at the ankle joint. Mechanical signals were low-pass filtered (20-Hz second-order Butterworth filter). Participants were divided into two groups according to their force loss measured at 48 h (in % MVC at Pre), with a cut-off set at a -16% decrease in MVC torque. The group with low decrease in MVC torque (LOW) included eight participants (MVC torque decrease from 0 to -15.7%), while the group exhibiting high force decrements (HIGH) included nine participants (from -16.0% to -30.6%).

EMG. During MVC, surface EMG signals were recorded on GL using bipolar silver/silver chloride surface electrodes (interelectrode distance: 10 mm; Blue Sensor Q-00-S, Baltorpbakken, Denmark). Raw EMG signals were pre-amplified (Mazet Electronique Model[®], Electronique du Mazet, Mazet Saint-Voy, France; impedance: 10 G Ω ; CMRR: 100 dB; gain: 600; bandwidth: 6–500 Hz) and sampled through the same digital converter used for mechanical data.

Shear wave elastography. GM slack length (L_s) was determined using both B-mode ultrasound and shear wave elastography (Aixplorer scanner[®], version 5.0; Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France, linear transducer array 4–15 MHz, Vermon, Tours, France) (Lacourpaille *et al.* 2012). Maps of GM muscle belly shear modulus were obtained at 1 Hz during passive ankle motion (1°s^{-1}) from 40° to -20° (after 5 cycles for conditioning). Online electromyographic (EMG) feedback of GL, *soleus* and *tibialis anterior* was provided to the examiner to ensure that there was no muscle activity during the cycles. The joint angle corresponding to the slack length (i.e. the muscle length beyond which the muscle begins to develop passive elastic force; Fig. 1c) was determined as the onset of shear modulus increase during the stretching (Lacourpaille *et al.* 2014). Additionally, the muscle shear modulus was measured at rest at 0° ankle angle to appraise the localized exercise-induced alterations in GM (Lacourpaille *et al.* 2014).

Eccentric exercise

Participants completed 10 sets of 30 maximal eccentric contractions of the plantar flexors (2-min rest between sets) at a constant angular velocity of 45°s^{-1} on the isokinetic dynamometer. Eccentric contractions of the plantar flexor muscles were set in

eccentric mode, so as to be initiated once the participants started to exert a plantar flexor torque on the footplate. The return to the starting position was set in passive mode (no contraction) at 45°s^{-1} . Before the exercise, three passive dorsiflexions were completed to determine the maximal dorsiflexed angle each participant was able to tolerate without pain. The starting position was set to perform eccentric contractions over a total range of motion of 60° ($18 \pm 5^\circ$ in plantar flexion to $-42 \pm 5^\circ$ in dorsiflexion on average).

Data processing during eccentric exercise

Mechanics. Mechanical signals were low-pass filtered as for the MVC test. Torque was normalized to the MVC torque measured at Pre for each participant and averaged from the angle corresponding to L_s to the angle corresponding to maximal dorsiflexion (torque beyond L_s).

EMG. EMG activity of GL was bandpass filtered (10- to 400-Hz, third-order Butterworth filter), consistently analysed with a 100-ms moving root mean square (RMS) window to produce a RMS envelope and normalized to the maximal EMG activity recorded during isometric MVC.

Ultrasound. The length of foot, shank and leg was measured to calculate the muscle–tendon unit (L_{MTU}) using the ankle angle signal and the anthropometric model proposed by Grieve *et al.* (1978). Ultrasonic raw data were acquired at 100 Hz on the GM muscle during 2 or 3 repetitions at the start, middle and end of each eccentric set. The probe was aligned vertically to the midline of the muscle so as to be in the same plane as the muscle fascicles, to obtain the longest possible fascicles and to minimize measurement error (Cronin & Lichtwark 2013). B-Mode images were then created by applying a conventional beam formation, that is, applying a time-delay operation to compensate for the travel time differences. The displacements of fascicles and aponeuroses were automatically tracked during each recorded contraction using the method proposed by Cronin *et al.* (2011) (Matlab[®]; The Mathworks, Natick, MA, USA; Fig. 1c). When the fascicle was not fully visible, its length (L_F) was interpolated as the length of the straight line between the superficial and deep aponeurosis (Hauraix *et al.* 2013, Farcy *et al.* 2014). The angle between the fascicle and the deep aponeurosis corresponded to the pennation angle. The horizontal projection of the fascicle length (L_{FH}) was calculated as the L_F multiplied by the cosine of the pennation angle. Tendinous tissues length (L_{TT}) was considered

as the difference between L_{MTU} and L_{FH} . The lengthening velocity of each component corresponded to the first time derivatives of L_{MTU} , L_F , L_{FH} and L_{TT} respectively. The AGR was determined over each contraction from these parameters, based on the method proposed by Brainerd & Azizi (2005):

$$AGR = \frac{\Delta L_{FH}}{\Delta L_F} \quad (1)$$

The joint angle corresponding to the slack length previously measured was used to determine the slack length values of the different components. For that, we used the B-mode image corresponding to this specific joint angle obtained during the passive return of the foot during the eccentric exercise and the previously described tracking method. Then, L_{MTU} , L_F and L_{TT} changes were normalized to their respective slack lengths. Maximal lengthening and maximal lengthening velocity calculated from L_{MTU} , L_F , L_{FH} and L_{TT} were calculated. The product of maximal lengthening (normalized to L_s) and torque (normalized to MVC torque) was also calculated as an index of the mechanical work dissipated by muscle fascicles (Brooks *et al.* 1995, Azizi & Roberts 2014).

All the data continuously recorded during contractions were extracted and analysed using custom-written scripts designed using Origin 9.1 software (Origin®; OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA) over the period of time corresponding to the eccentric contractions of the plantar flexor muscles, that is, from the starting (18° plantar flexion) to the ending (−42° dorsiflexion) ankle position. Plantar flexor muscles were relaxed during the return to the starting position (passive mode), and this return phase was therefore not considered in the data analysis. A linear interpolation technique was used to construct the curve as a function of joint angle every 1° (i.e. 61 regularly spaced angles) for the 300 repetitions. This relationship was averaged to obtain a value for the overall exercise, for the first and the tenth set.

Statistical analysis

Analyses were performed with Statistica® (StatSoft, Tulsa, OK, USA). The normality of the data was tested using a Shapiro–Wilk’s test. All data being normally distributed, separate one-way (time effect) analyses of variance (ANOVAS) with repeated measures were applied to determine the effect of eccentric exercise on MVC torque, DOMS and GM shear modulus values. Two-way ANOVAS (set × angle) with repeated measures were applied to determine the changes in torque, GL EMG activity and GM fascicle length throughout the eccentric exercise. Two-way ANOVAS (component × angle)

with repeated measures were applied to determine the differences in the raw length changes and lengthening velocity between muscle–tendon unit, fascicle, horizontal fascicle and tendinous tissues during eccentric contractions. When the sphericity assumption in repeated-measures ANOVAS was violated (Mauchly’s test), a Geisser–Greenhouse correction was used. Post hoc tests were performed by means of Newman–Keuls procedures for comparison between time points. An unpaired t-test was first performed on each of the muscle–tendon unit behaviour parameters measured during the exercise to test the differences between the two groups of subjects distributed according to the decrease in MVC torque (LOW and HIGH). Then, linear correlations (Pearson *r*) were performed between decrease in MVC torque, DOMS at 48 h (post-measurement being potentially affected by muscle fatigue) and all the muscle–tendon unit behaviour parameters measured during the exercise, AGR, mean torque and mean torque produced beyond L_s during the exercise. For all tests, the significance level was set at $P < 0.05$. The data are presented as mean ± SD.

Results

Exercise-induced muscle damage

MVC torque significantly decreased at Post (−43.3 ± 15.2%; $P < 0.001$) and at 48 h (−15.6 ± 8.3%; $P = 0.03$). While DOMS did not change at Post ($P = 0.3$), it significantly increased to 44 ± 28 mm at 48 h ($P < 0.001$; Table 1). ANOVA showed a time effect on GM shear modulus values ($P = 0.03$), with a significant 28 ± 49% increase at Post ($P = 0.03$) and no persistent difference at 48 h ($P = 0.95$).

Changes in muscle–tendon mechanics throughout eccentric exercise

During the eccentric exercise, average torque increased from 11.8 ± 5.3 N.m at the starting position to 99.8 ± 35.3 N.m at −33 ± 8.5° ($P < 0.0001$) and remained elevated (89.7 ± 43.8 N.m) at maximal dorsiflexion. Average torque decreased by 31 ± 18% from set 1 to set 10 as reflected by a set effect ($P < 0.0001$). We observed a set × angle interaction ($P < 0.0001$), showing that peak torque occurred to a more extended position, and decreased from 89.4 ± 2.9% to 65.5 ± 2.9% of MVC torque from set 1 to set 10 (Fig. 2a).

EMG activity was influenced by ankle angle ($P = 0.009$), with a progressive decrease from 16° in plantar flexion to −42° in dorsiflexion (0.65 ± 0.21 to 0.29 ± 0.22; $P < 0.0001$; Fig. 2d). Inversely to torque, a lack of set effect ($P = 0.74$) showed that GL

Table 1 Effect of eccentric exercise on DOMS, MVC torque and muscle shear modulus 48 h post-exercise

Parameter	Pre	Post	48 h
DOMS (mm)	3 ± 4	9 ± 16	44 ± 28*
MVC torque (N.m)	145.4 ± 35.0	80.7 ± 29.7*	123.4 ± 35.9*
<i>Gastrocnemius medialis</i> shear modulus (kPa)	27.9 ± 9.9	35.2 ± 16.0*	27.1 ± 5.0

*Significant difference with Pre ($P < 0.05$).

EMG activity remained stable throughout the eccentric exercise.

The muscle–tendon unit was stretched from 40.5 ± 3.8 cm to 45.0 ± 4.1 cm. Both GM fascicles and tendinous tissues length significantly increased during the eccentric contraction (angle effect, $P < 0.0001$), with a maximal lengthening of 2.31 ± 0.64 cm ($55.1 \pm 15.5\%$ L_s) and 1.99 ± 0.61 cm respectively ($P < 0.0001$; Fig. 2). The two-way ANOVA (set \times angle) showed no main effect of set on muscle–tendon unit, muscle fascicle and tendinous tissue length ($P > 0.05$). However, eccentric exercise significantly altered the relationship between torque and fascicle length, with a shift of the fascicle length where peak torque is produced from 3.85 ± 0.75 cm in set 1 to 4.72 ± 0.88 cm in set 10 ($P = 0.004$; Fig. 2b).

The contribution of tendinous tissues to the muscle–tendon lengthening was significantly higher than fascicles from 18° to -20° , while the opposite was found from -36° to -42° (Fig. 2e; $P < 0.05$). Muscle fascicles and tendinous tissues were lengthened at an average velocity of 1.64 ± 0.47 cm s^{-1} (0.41 ± 0.12 $L_s s^{-1}$) and 1.44 ± 0.49 cm s^{-1} , with a peak velocity of 2.29 ± 0.74 cm s^{-1} (1.00 ± 0.30 $L_s s^{-1}$) and 4.26 ± 1.43 cm s^{-1} respectively (Fig. 2f). ANOVAs demonstrated a component \times angle interaction for the lengthening velocity of the different components of the muscle–tendon unit ($P < 0.0001$). Tendinous tissues were stretched faster than muscle fascicles in the horizontal direction at the beginning of the contraction (from 18° to 9°), while muscle fascicles were stretched faster in the horizontal direction than tendinous tissues in the last part of the contraction (from -21° to -42° ; $P < 0.05$; Fig. 2f). GM muscle operated with an average AGR of 1.09 ± 0.04 .

Relationship between muscle mechanics during eccentric exercise and muscle damage

During eccentric exercise, we did not find any differences in the parameters of MTU behaviour between LOW and HIGH groups ($P = 0.21$ – 0.96). When compared to the LOW group, the HIGH group showed higher maximal fascicle stretch length (1.24 ± 0.14 vs. 1.47 ± 0.21 L_s ,

respectively; $P = 0.02$), higher fascicle lengthening amplitude expressed as raw (1.96 ± 0.58 vs. 2.63 ± 0.57 cm, respectively; $P = 0.02$) and normalized data (0.47 ± 0.15 vs. 0.63 ± 0.12 L_s , respectively; $P = 0.02$), lower maximal length of tendinous tissues (1.08 ± 0.04 vs. 1.05 ± 0.01 L_s , respectively; $P = 0.04$) and lower maximal lengthening of tendinous tissues (0.06 ± 0.02 vs. 0.04 ± 0.01 L_s , respectively; $P = 0.02$).

When considering the whole sample, no significant correlation was observed between muscle–tendon unit or tendinous tissues behaviour parameters during eccentric contractions and the decrease in MVC torque at 48 h (Table 2). Inversely, normalized values ($/L_s$) of maximal fascicle stretch length and lengthening amplitude were significantly correlated with the decrease in MVC torque ($r = 0.51$ and 0.47 , respectively; Fig. 3a and Table 2). Maximal fascicle length was also correlated with DOMS at 48 h ($r = 0.59$; $P = 0.01$; Fig. 3b), with a persistent trend when maximal fascicle length was normalized to L_s ($P = 0.06$). Moreover, the mean normalized torque ($/MVC$) produced multiplied by fascicle lengthening beyond L_s (i.e. fascicle braking work; (Azizi & Roberts 2014)) was strongly related to MVC torque decrease at 48 h ($r = 0.68$; Fig. 3c). In addition, we observed a trend of the mean fascicle lengthening velocity and maximal tendinous tissues lengthening during eccentric exercise being correlated with the decrease in MVC torque at 48 h (Table 2).

Discussion

The present study described the muscle–tendon behaviour during a single-joint and maximal eccentric exercise that induces muscle damage in plantar flexors. In accordance with our hypothesis, the maximal lengthening amplitude was correlated with the decrease in MVC torque, while maximal fascicle stretch length was correlated with DOMS 48 h after the eccentric exercise. Furthermore, negative work performed by the muscle fascicle was even more related to the MVC torque decrease at 48 h. These findings strongly suggest that the magnitude of the stretch applied to active muscle fascicles combined with high levels of force produced at extreme lengths

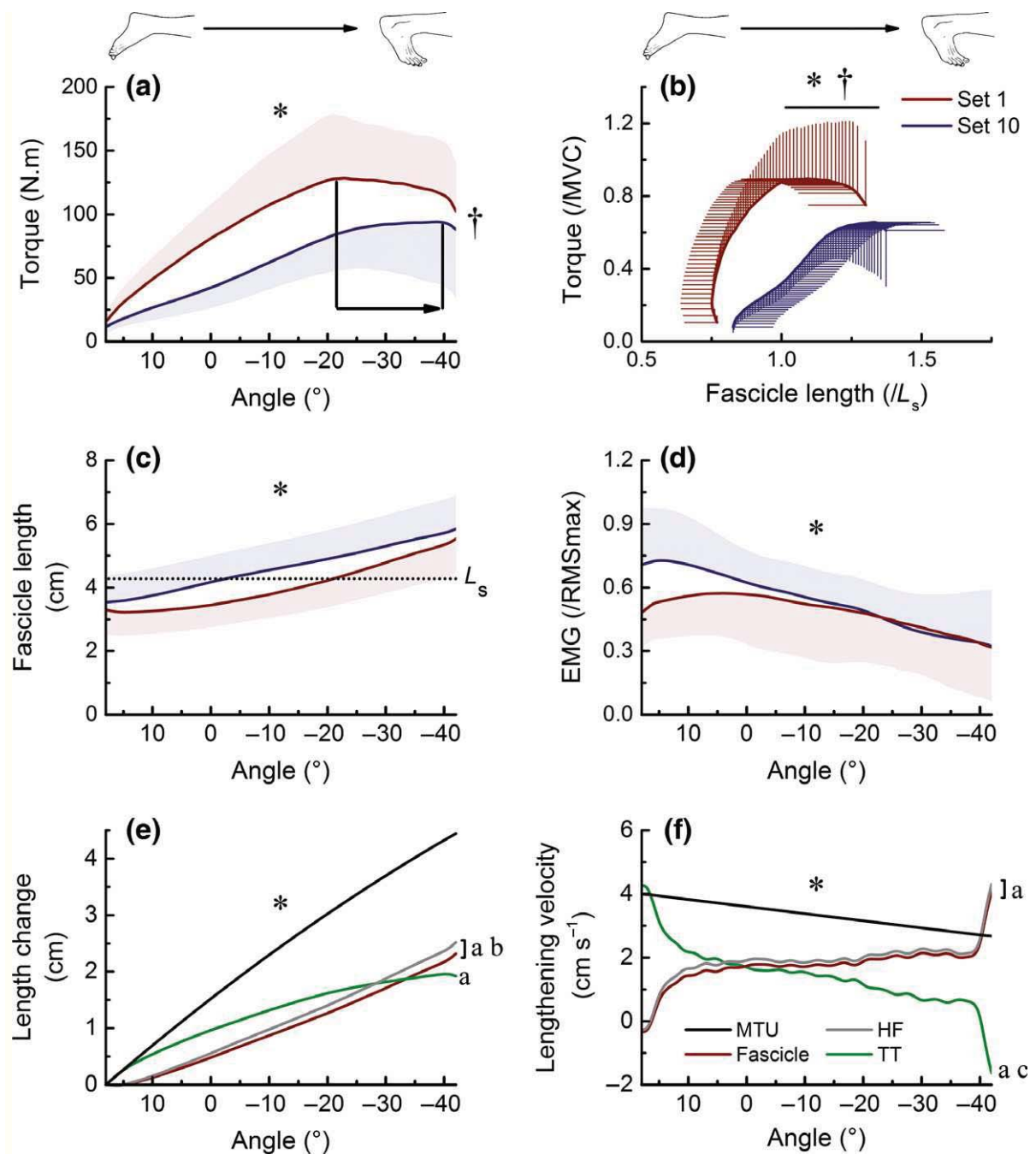


Figure 2 Muscle–tendon unit behaviour throughout eccentric contractions. Mean \pm SD torque (a), muscle fascicle length (c) and muscle EMG activity (d) during the set 1 (in red) and set 10 (in blue) of eccentric contractions of the plantar flexors. Panel b displays the average curves (mean \pm SD for x- and y-axis) of the relationship between torque and muscle fascicle length. The solid line corresponds to peak torque angle and the dashed line corresponds to the slack length (L_s). Muscle–tendon unit (MTU), muscle fascicles, horizontal fascicles (HF) and tendinous tissues (TT) length changes (e) and lengthening velocity (f) patterns are displayed as mean for clarity purposes. *, significant effect of joint angle. †, significant difference between set 1 and 10. a, significant difference with muscle–tendon unit. b, significant difference with tendinous tissues. c, significant difference with muscle fascicles. ($P < 0.05$).

during maximal eccentric contractions influences the extent of subsequent functional impairments induced by muscle damage.

Exercise-induced muscle damage. A significant relation has been demonstrated between the exercise-induced myofibrillar disruptions and the subsequent

Table 2 Correlations between parameters obtained during eccentric exercise and MVC torque decrease 48 h post-exercise

Parameter	Raw		Normalized	
	Mean \pm SD	Pearson' r	Mean \pm SD	Pearson' r
Functional parameters				
DOMS	4.4 \pm 2.8	0.28	–	–
Mean torque (N.m; %MVC)	69.2 \pm 18.3	0.02	0.49 \pm 0.10	0.06
Max torque (N.m; %MVC)	107.9 \pm 37.0	0.05	0.75 \pm 0.20	0.03
Torque beyond L_s (N.m; %MVC)	88.6 \pm 28.4	0.04	0.63 \pm 0.20	0.01
Muscle–tendon unit mechanical properties				
Shear modulus at 0° (kPa)	18.8 \pm 34.0	–0.27		
Maximal tendon lengthening (cm; L_s)	2.06 \pm 0.49	–0.20	0.06 \pm 0.02	0.14
Muscle–tendon unit behaviour during eccentric contractions				
Maximal length (cm; L_s)	45.0 \pm 4.1	–0.32	1.10 \pm 0.02	–0.30
Maximal lengthening (cm; L_s)	4.44 \pm 0.33	–0.37	0.11 \pm 0.01	–0.40
Mean velocity (cm s ^{–1} ; L_s s ^{–1})	3.33 \pm 0.25	–0.32	0.08 \pm 0.00	–0.26
Maximal velocity (cm s ^{–1} ; L_s s ^{–1})	3.99 \pm 0.29	–0.04	0.10 \pm 0.00	–0.09
Muscle fascicles behaviour during eccentric contractions				
Maximal length (cm; L_s)	5.80 \pm 1.06	–0.32	1.36 \pm 0.21	–0.51*
Maximal lengthening (cm; L_s)	2.32 \pm 0.65	–0.37	0.55 \pm 0.16	–0.47*
Mean velocity (cm s ^{–1} ; L_s s ^{–1})	1.74 \pm 0.49	–0.37	0.41 \pm 0.12	–0.43†
Maximal velocity (cm s ^{–1} ; L_s s ^{–1})	4.18 \pm 1.18	–0.30	1.00 \pm 0.30	–0.23
Gear ratio (%)	1.09 \pm 0.04	–0.08	–	–
Tendinous tissues behaviour during eccentric contractions				
Maximal length (cm; L_s)	39.63 \pm 3.98	–0.01	1.04 \pm 0.03	0.31
Maximal lengthening (L_s ; cm)	1.92 \pm 0.64	0.39	0.05 \pm 0.02	0.42†
Mean velocity (cm s ^{–1} ; L_s s ^{–1})	38.91 \pm 3.87	–0.05	1.02 \pm 0.02	0.19
Maximal velocity (cm s ^{–1} ; L_s s ^{–1})	39.63 \pm 3.98	–0.01	1.04 \pm 0.03	0.31

*Significant correlations ($P < 0.05$).†Correlation trend ($P < 0.10$).

reduction in force-generating capacity (Raastad *et al.* 2010). Therefore, the present 15.6% decrease in peak isometric torque, together with the significant level of DOMS (44 mm), observed 48 h post-exercise can be considered as representative markers of the functional consequences of muscle damage (Paulsen *et al.* 2012). Furthermore, the shifts in the torque–angle and torque–fascicle length relationships to longer muscle lengths (+11°, Fig. 2a–b) are also classically identified as a symptom of muscle damage (Nosaka & Sakamoto 2001, Penailillo *et al.* 2015). One could notice that the occurrence of fatigue during the protocol may have induced a lower activation level and hence contributed to the shift in the torque–angle relationship observed in the last set (Butterfield & Herzog 2005). In this context, it is important to observe that the pattern of GL EMG activity during the contraction did not exhibit any breakdown suggesting that plantar flexor muscles were consistently activated over the entire range of motion and throughout the eccentric exercise protocol (i.e. from the set 1 to set 10, Fig. 2d). The application of the twitch interpolation technique would be necessary to be certain that voluntary drive was maximal during the exercise. At this

stage, we cannot fully exclude the coexistence of damage and fatigue throughout the present eccentric exercise. At least, the present shifts could indirectly reflect an increase in muscle compliance due to progressive overextension and disruption of some sarcomeres induced by repetitive eccentric contractions (Proske & Morgan 2001). Because strength loss observed in the early moments after the eccentric exercise could also potentially include metabolic muscle fatigue unrelated to muscle damage, MVC torque was measured at 48 h (Prasartwuth *et al.* 2005). However, the damage-related shift in optimum length for active tension can affect the change in force production. The exploration of the electro-stimulated length–tension curve could contribute to confirm the impact of muscle fascicle lengthening on muscle damage extent characterized *in vivo* (Hoffman *et al.* 2014).

In the present study, GM muscle was considered as a surrogate of the behaviour of the plantar flexor muscles (Haurax *et al.* 2013). Although there is currently no method validated to quantify the amount of damage in each muscle of a group, a recent study suggests that early increases in muscle shear modulus after exercise could reflect the perturbation of calcium

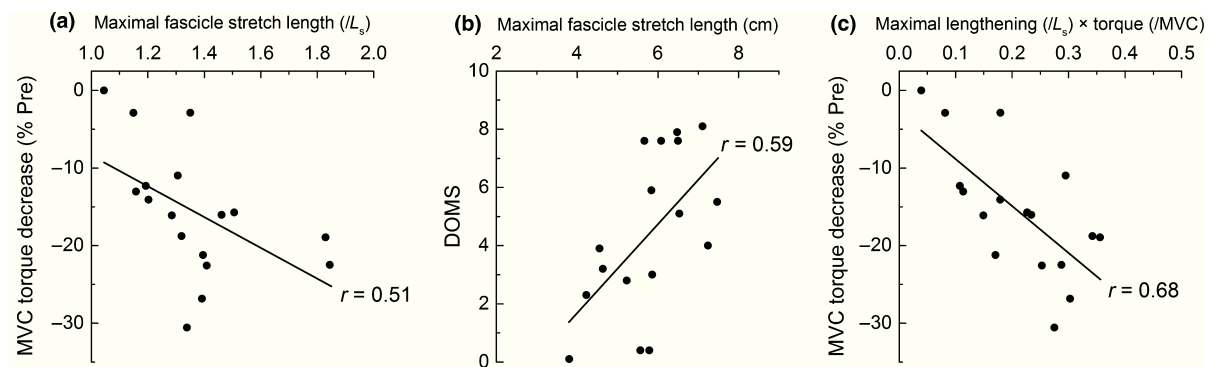


Figure 3 Correlations between muscle fascicles behaviour and muscle damage. Significant correlations were found (a) between maximal muscle fascicle stretch length (L_s) and MVC torque decrease at 48 h (% Pre), (b) between maximal muscle fascicle stretch length (cm) and delayed onset muscle soreness (DOMS) and (c) between maximal fascicle lengthening (L_s) multiplied by external torque (/MVC) and MVC torque decrease (% Pre).

homeostasis induced by cytoskeletal alterations (Lacourpaille *et al.* 2014). In addition, recent pilot analyses led by our group tend to show that this increase in shear modulus is strongly related to the MVC torque decrease 48 h post-exercise. Although the direct relation between the increase in shear modulus and muscle damage remains to be clearly established, the 28% increase in the GM shear modulus reported in the present study immediately after the eccentric exercise suggests that this muscle was noticeably damaged by our eccentric protocol.

Muscle–tendon unit behaviour during eccentric contractions. In line with previous data obtained during eccentric contractions of the plantar flexors (Wakahara *et al.* 2009), our results demonstrate that the fascicles contribute to more than half of muscle–tendon unit elongation during maximal single-joint eccentric contractions. The contribution of tendinous tissues to maximal muscle–tendon unit lengthening (43%) was also similar to those reported at a various range of eccentric velocities (45–50%) (Chino *et al.* 2008). Interestingly, Chino *et al.* (2008) showed a high interindividual variability in tendinous tissue behaviour, thus strengthening the relevance of further exploration of muscle–tendon unit behaviour during eccentric contractions.

According to the torque–length relationship in eccentric condition (Fig. 2b), the large amplitude towards dorsiflexion fixed in the present study resulted in a high muscle–tendon loading, as reflected by the important lengthening amplitude of tendinous tissues (i.e. 1.92 cm). However, after being stretched early during the contraction, tendinous tissues then remained at a quasi-constant length during the late part of the contraction (Fig. 2e). The additional lengthening of muscle–tendon unit in this last part is thus mainly supported by a large active stretch of

muscle fascicles up to 2.31 cm. Given that force is not increasing at the end of the contraction (Fig. 2a), the tendon is not longer stretched and thus fascicles have to withstand the lengthening.

The present single-joint eccentric task stretched GM fascicles (up to 2.3 cm) on average to a greater extent than backward downhill walking, which causes a fascicle stretch of ~1.1 cm (Hoffman *et al.* 2014). In this previous study, the fascicle stretch induced a 23% decrease in electro-induced maximal isometric torque 2 h after exercise; however, the potential impact of fatigue due to prolonged exercise may have affected the force measured at 2 h and no data were provided regarding the strength loss at 48 h post-exercise (i.e. the most common index to identify EIMD) (Friden & Lieber 2001, Clarkson & Hubal 2002, Paulsen *et al.* 2012). Moreover, backward walking probably induced a fascicle lengthening mainly over the ascending limb of the force–length curve (Hoffman *et al.* 2014). The sarcomere non-uniformity hypothesis states that unstable sarcomeres rapidly elongate during active stretch at long muscle lengths, resulting in sarcomere disruption and damage predominantly on the descending limb of the muscle's length–tension curve (Morgan 1990). Nonetheless, in his review, Butterfield (2010) points out that this so-called popping sarcomere hypothesis was established on isolated fibres, raising the persistent necessity to further investigate how muscle fibres behave on the descending limb *in vivo*.

The present protocol was therefore designed to elicit maximal eccentric contractions (i.e. similar to strength training workout) and to stretch the fascicles over the descending limb of the length–tension curve (Fig. 2b) in physiological joint amplitudes. The amount of fascicle lengthening induced by eccentric contractions (1.36 L_s on average) was therefore higher than values reported for submaximal eccentric exercises (1.18 optimal length during backward walking in

Hoffman *et al.* 2014). While remaining realistic and within the physiological ranges on average, the maximal fascicle length reached $1.8 L_s$ for two individuals in the present study. These high values could originate from the normalization by the slack length, which is classically shorter than the optimal fascicle length (i.e. L_0 , Hoffman *et al.* 2014). Alternatively, it must be acknowledged that such result seems to be due to particularly short slack length values for these individuals and then could reflect the specificity or potential limitations of the slack length measurement methodology. Our results showed the presence of significant exercise-induced muscle damage when muscle fascicles operate at long muscle lengths *in vivo*. On a different joint, Penailillo *et al.* (2015) observed that the *vastus lateralis* fascicles are lengthened by 8.0 cm on average during submaximal eccentric cycling (at 192 W) that induced a non-significant decline (-6.4%) in maximal voluntary isometric torque 2 days after. However, compared to the present eccentric bout performed maximally, the submaximal cycling intensity generated lower muscle activity levels and a lower resistance of muscle fascicles to active stretch. This can explain the high fascicle lengthening associated with a lack of significant muscle force impairment in their study.

Relationship between muscle–tendon unit behaviour and indexes of subsequent muscle damage. Our findings show a significant interindividual variability in both muscle–tendon unit and muscle fascicle behaviours during a standardized single-joint task, as it has been reported during the eccentric phase of stretch-shortening cycle tasks (Fukunaga *et al.* 2001, Ishikawa *et al.* 2007, Lichtwark *et al.* 2007) or during pure concentric maximal contractions (Hauraix *et al.* 2013). Maximal length and maximal lengthening amplitude of muscle–tendon unit induced by the present eccentric exercise were not significantly correlated with the maximal isometric torque decrease 48 h after exercise. However, in accordance with our hypothesis, the maximal length and the maximal lengthening amplitude of fascicle (normalized to the slack length) were (i) significantly higher for the participants that exhibit the largest decrease in MVC torque at 48 h and (ii) significantly related to the decrease in maximal isometric torque 48 h after the eccentric protocol (respectively, $r = 0.51$ and 0.44 ; Fig. 3a, Table 2). In addition, a significant correlation was observed between maximal fascicle length reached during eccentric contractions and DOMS evaluated 48 h after exercise ($r = 0.59$; Fig. 3b). Taken together, these results demonstrate for the first time *in vivo* that functional impairments due to exercise-induced muscle damage are linked to the lengthening amplitude applied to the muscle fascicles,

rather than the global muscle–tendon unit length changes.

Importantly, the significant correlations previously mentioned were found only for values of maximal fascicle lengthening expressed as a function of the slack length. Indeed, it means that different amounts of muscle damage can occur in response to the same absolute fascicle length changes due to differences in individual fascicle properties. Therefore, the most important factor seems to be the amplitude of the relative stretch depending on its length at rest and especially the stretch induced beyond the fascicle slack length. This finding emphasizes that muscle injury may result from a strain-induced lengthening which may exceed the mechanical limits of the tissue (Proske & Morgan 2001, Butterfield 2010).

In addition, some authors have suggested that torque levels produced during eccentric contractions could also contribute to the magnitude of muscle damage in elbow flexor muscles (Nosaka & Sakamoto 2001). In the present study, despite the significant interindividual variability in the torque produced during the standardized maximal eccentric protocol, no direct correlation was observed between the MVC torque decrease at 48 h and the relative torque produced beyond the slack length (Table 2). Considering that both fascicle lengthening and the torque level could concomitantly influence the amount of muscle damage, the best correlation with the torque decrease at 48 h was obtained for the average torque produced beyond the slack length multiplied by the maximal fascicle lengthening ($r = 0.68$; Fig. 3c). This result provides a tangible evidence that the mechanical work dissipated by the sarcomere during the eccentric contraction can be considered as a relevant predictor of muscle damage or at least of its negative consequence on muscle function (Brooks *et al.* 1995).

Protective factors. The present study demonstrates the crucial role of the interactions between contractile and tendinous tissues in exercise-induced muscle damage and highlights both the fundamental influence of individual muscle–tendon elastic properties and architectural features due to pennation. Among the processes that can modulate the impact of mechanical strain on muscle fibres, the AGR operating in pennate muscles such as the GM has been suggested to reduce the stretch applied to muscle fibres during eccentric contractions (Brainerd & Azizi 2005, Azizi & Roberts 2014). Our findings confirm the greater length changes in muscle's line of action than in fascicle's (Fig. 2e), with an actual AGR of 1.09, similar to previous values obtained during eccentric contractions (on average ~ 1.0 to 1.2 in Shin *et al.* (2009)). However, correlation analyses did not reveal a significant link between the actual AGR

and subsequent muscle damage magnitude. This process thus appears to be a limited interindividual determinant of exercise-induced muscle damage. Nonetheless, it should be kept in mind that dynamic tasks involve both longitudinal and transverse deformation of aponeuroses and 3D rotation of muscle fascicles during contraction (Cronin & Lichtwark 2013, Herbert *et al.* 2015). To date, no 3D methods have currently been validated to measure fascicle motion during contraction. Therefore, these processes may have slightly influenced the results of the present study, and this should be explored in the future.

When visually inspecting the changes in fascicle length throughout the maximal eccentric contractions (Fig. 2e), it appeared that muscle fascicles were lengthened more rapidly at the end of the movement. Therefore, our results tend to show that for compliant tendon, muscle fascicles contract at shorter lengths at the beginning of the contraction and hence are actively lengthened to a lesser extent, the muscle–tendon unit lengthening being mainly taken by the tendinous tissues. At the end of the contraction, while torque levels were high, tendon became stiffer and most of the muscle–tendon lengthening took place in the muscle fascicles, which were still active as reflected by the EMG activity detected at the end of the contraction (Fig. 2d). These findings support three main conclusions: (i) tendinous tissues can act as a mechanical buffer to attenuate the subsequent stretch applied to the muscle fibres during eccentric contractions and hence potentially the amount of EIMD, (ii) muscle–tendon interactions are strongly influenced by the individual mechanical properties of the subject as well as the type and intensity of eccentric task itself (Hicks *et al.* 2013), and (iii) the last part of eccentric contractions (i.e. at long muscle–tendon lengths with high loads) likely explains most of the muscle damage reported in the present study. One could notice that the present study did not manipulate muscle–tendon properties to evaluate their influence on muscle damage. Further investigations including separate groups of individuals exhibiting clear different ranges of tendon stiffness and AGR values could more directly investigate this hypothesis.

To summarize, the results of the present study emphasize the crucial influence of the muscle fibre stretch amplitude combined with high levels of force produced at extreme lengths on the amplitude of changes in damage indexes (i.e. force loss, soreness) subsequent to eccentric contractions in humans. They also highlight the roles of muscle–tendon interactions and the pennation angle dynamics in the modulation of the stress directly applied to the muscle fibres *in vivo*. Thus, further studies are needed to explore the impact of various types of more complex task that

impose different mechanical stress (e.g. sprint running, counter-movement jump, drop jump) on muscle damage extent. Considering the potential influence of morphological and architectural characteristics of muscle fibres (pennation angle, fibre length, fibre type proportion), the present results should also be confirmed on muscles more prone to muscle damage than GM (Jamurtas *et al.* 2005, Hedayatpour & Falla 2012). Such research would help to fully understand the influence of muscle–tendon interactions and their intrinsic properties in the muscle response on extreme lengthening and subsequent eccentric-induced damage.

Conflict of interest

No conflict of interest, financial or otherwise, is declared by the authors.

The study was supported by grants from the French Ministry of Sports (contract n°07-006) and the Region Pays de la Loire (ANOPACy project, n°2012-13467). The authors would like to thank Dr Arnaud Guével and Dr François Hug for valuable discussions and their contribution in the acquisition of funding.

References

- Azizi, E. & Roberts, T.J. 2014. Geared up to stretch: pennate muscle behavior during active lengthening. *J Exp Biol* **217**, 376–381.
- Brainerd, E.L. & Azizi, E. 2005. Muscle fiber angle, segment bulging and architectural gear ratio in segmented musculature. *J Exp Biol* **208**, 3249–3261.
- Brooks, S.V., Zerba, E. & Faulkner, J.A. 1995. Injury to muscle fibres after single stretches of passive and maximally stimulated muscles in mice. *J Physiol* **488**(Pt 2), 459–469.
- Butterfield, T.A. 2010. Eccentric exercise *in vivo*: strain-induced muscle damage and adaptation in a stable system. *Exerc Sport Sci Rev* **38**, 51–60.
- Butterfield, T.A. & Herzog, W. 2005. Is the force-length relationship a useful indicator of contractile element damage following eccentric exercise? *J Biomech* **38**, 1932–1937.
- Chen, T.C. 2006. Variability in muscle damage after eccentric exercise and the repeated bout effect. *Res Q Exerc Sport* **77**, 362–371.
- Chino, K., Oda, T., Kurihara, T., Nagayoshi, T., Yoshikawa, K., Kanehisa, H., Fukunaga, T., Fukashiro, S. & Kawakami, Y. 2008. *In vivo* fascicle behavior of synergistic muscles in concentric and eccentric plantar flexions in humans. *J Electromyogr Kinesiol* **18**, 79–88.
- Clarkson, P.M. & Hubal, M.J. 2002. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil* **81**, S52–S69.
- Cronin, N.J. & Lichtwark, G. 2013. The use of ultrasound to study muscle-tendon function in human posture and locomotion. *Gait Posture* **37**, 305–312.
- Cronin, N.J., Carty, C.P., Barrett, R.S. & Lichtwark, G. 2011. Automatic tracking of medial gastrocnemius fascicle

- length during human locomotion. *J Appl Physiol* 111, 1491–1496.
- Farcy, S., Nordez, A., Dorel, S., Hauraix, H., Portero, P. & Rabita, G. 2014. Interaction between gastrocnemius medialis fascicle and Achilles tendon compliance: a new insight on the quick-release method. *J Appl Physiol* 116, 259–266.
- Friden, J. & Lieber, R.L. 2001. Eccentric exercise-induced injuries to contractile and cytoskeletal muscle fibre components. *Acta Physiol Scand* 171, 321–326.
- Fukunaga, T., Kubo, K., Kawakami, Y., Fukashiro, S., Kanehisa, H. & Maganaris, C.N. 2001. In vivo behaviour of human muscle tendon during walking. *Proc Biol Sci* 268, 229–233.
- Grieve, D., Pheasant, S. & Cavanagh, P.R. 1978. Prediction of gastrocnemius length from knee and ankle joint posture. In: E. Asmussen & K. Jorgensen (ed.) *International Series on Biomechanics*, pp. 405–412. University Park Press, Baltimore, MD.
- Guilhem, G., Cornu, C. & Guevel, A. 2010. Neuromuscular and muscle-tendon system adaptations to isotonic and isokinetic eccentric exercise. *Ann Phys Rehabil Med* 53, 319–341.
- Guilhem, G., Hug, F., Couturier, A., Regnault, S., Bournat, L., Filliard, J.R. & Dorel, S. 2013. Effects of air-pulsed cryotherapy on neuromuscular recovery subsequent to exercise-induced muscle damage. *Am J Sports Med* 41, 1942–1951.
- Hauraix, H., Nordez, A. & Dorel, S. 2013. Shortening behavior of the different components of muscle-tendon unit during isokinetic plantar flexions. *J Appl Physiol*, 115, 1015–1024.
- Hedayatpour, N. & Falla, D. 2012. Non-uniform muscle adaptations to eccentric exercise and the implications for training and sport. *J Electromyogr Kinesiol* 22, 329–333.
- Herbert, R.D., Héroux, M.E., Diong, J., Bilston, L.E., Gandevia, S.C. & Lichtwark, G.A. 2015. Changes in the length and three-dimensional orientation of muscle fascicles and aponeuroses with passive length changes in human gastrocnemius muscles. *J Physiol* 593, 441–455.
- Hicks, K.M., Onambele-Pearson, G.L., Winwood, K. & Morse, C.I. 2013. Gender differences in fascicular lengthening during eccentric contractions: the role of the patella tendon stiffness. *Acta Physiol*, 209, 235–244.
- Hoffman, B.W., Cresswell, A.G., Carroll, T.J. & Lichtwark, G.A. 2014. Muscle fascicle strains in human gastrocnemius during backward downhill walking. *J Appl Physiol* 116, 1455–1462.
- Ishikawa, M., Finni, T. & Komi, P.V. 2003. Behaviour of vastus lateralis muscle-tendon during high intensity SSC exercises in vivo. *Acta Physiol Scand* 178, 205–213.
- Ishikawa, M., Pakaslahti, J. & Komi, P.V. 2007. Medial gastrocnemius muscle behavior during human running and walking. *Gait Posture* 25, 380–384.
- Jamurtas, A.Z., Theocharis, V., Tofas, T., Tsiokanos, A., Yfanti, C., Paschalis, V., Koutedakis, Y. & Nosaka, K. 2005. Comparison between leg and arm eccentric exercises of the same relative intensity on indices of muscle damage. *Eur J Appl Physiol* 95, 179–185.
- Kawakami, Y., Muraoka, T., Ito, S., Kanehisa, H. & Fukunaga, T. 2002. In vivo muscle fibre behaviour during counter-movement exercise in humans reveals a significant role for tendon elasticity. *J Physiol* 540, 635–646.
- Konow, N. & Roberts, T.J. 2015. The series elastic shock absorber: tendon elasticity modulates energy dissipation by muscle during burst deceleration. *Proc Biol Sci* 282, 20142800.
- Lacourpaille, L., Hug, F., Bouillard, K., Hogrel, J.Y. & Nordez, A. 2012. Supersonic shear imaging provides a reliable measurement of resting muscle shear elastic modulus. *Physiol Meas* 33, N19–N28.
- Lacourpaille, L., Nordez, A., Hug, F., Couturier, A., Dibie, C. & Guilhem, G. 2014. Time-course effect of exercise-induced muscle damage on localized muscle mechanical properties assessed using elastography. *Acta Physiol (Oxf)* 211, 135–146.
- Lichtwark, G.A., Bougoulias, K. & Wilson, A.M. 2007. Muscle fascicle and series elastic element length changes along the length of the human gastrocnemius during walking and running. *J Biomech* 40, 157–164.
- 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.
- Lieber, R.L., Woodburn, T.M. & Friden, J. 1991. Muscle damage induced by eccentric contractions of 25% strain. *J Appl Physiol* 70, 2498–2507.
- Lieber, R.L., Shah, S. & Friden, J. 2002. Cytoskeletal disruption after eccentric contraction-induced muscle injury. *Clin Orthop Relat Res*, 403, S90–S99.
- Morgan, D.L. 1990. New insights into the behavior of muscle during active lengthening. *Biophys J* 57, 209–221.
- Nosaka, K. & Sakamoto, K. 2001. Effect of elbow joint angle on the magnitude of muscle damage to the elbow flexors. *Med Sci Sports Exerc* 33, 22–29.
- Paulsen, G., Mikkelsen, U.R., Raastad, T. & Peake, J.M. 2012. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Exerc Immunol Rev* 18, 42–97.
- Penailillo, L., Blazeovich, A.J. & Nosaka, K. 2015. Muscle fascicle behavior during eccentric cycling and its relation to muscle soreness. *Med Sci Sports Exerc* 47, 708–717.
- Prasartwuth, O., Taylor, J.L. & Gandevia, S.C. 2005. Maximal force, voluntary activation and muscle soreness after eccentric damage to human elbow flexor muscles. *J Physiol* 567, 337–348.
- Proske, U. & Morgan, D.L. 2001. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *J Physiol* 537, 333–345.
- Raastad, T., Owe, S.G., Paulsen, G., Enns, D., Overgaard, K., Crameri, R., Kiil, S., Belcastro, A., Bergersen, L. & Hallen, J. 2010. Changes in calpain activity, muscle structure, and function after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc* 42, 86–95.
- Shin, D.D., Hodgson, J.A., Edgerton, V.R. & Sinha, S. 2009. In vivo intramuscular fascicle-aponeuroses dynamics of the human medial gastrocnemius during plantarflexion and dorsiflexion of the foot. *J Appl Physiol* 107, 1276–1284.
- Wakahara, T., Kanehisa, H., Kawakami, Y. & Fukunaga, T. 2009. Effects of knee joint angle on the fascicle behavior of the gastrocnemius muscle during eccentric plantar flexions. *J Electromyogr Kinesiol* 19, 980–987.

Synthesis

The results of the **study 1** are in line with those observed in animal studies (Lieber & Friden, 1993 ; Warren et al., 1993a ; Brooks et al., 1995 ; Talbot & Morgan, 1998), showing that the magnitudes of fascicle lengthening and force generated on a stretched muscle during eccentric contractions are the causal factors of muscle damage in Human. Further, the study also underlined the significant role of tendinous tissues in reducing fascicle lengthening during eccentric contractions and subsequent muscle damage, whereas change in pennation angle with muscle lengthening would only play a minor role in the limitation of fascicle stretching during eccentric contractions.

To confirm that mechanical strain at long muscle lengths represents a predominant factor of muscle damage, the next study (**study 2**) tested whether isoload and isokinetic maximal eccentric contractions would induce different magnitudes of muscle damage since these resistance modalities were reported to involve different level of force at long muscle lengths (Guilhem et al., 2011).

STUDY 2**NEUROMUSCULAR CHANGES AND DAMAGE AFTER ISOLOAD VERSUS ISOKINETIC ECCENTRIC EXERCISE**

Doguet V., Nosaka K., Plautard M., Gross R., Guilhem G., Guével A., Jubeau M.

Accepted in 2016, in *Medicine and Science in Sports and Exercise*

ETUDE 2**ALTERATIONS NEUROMUSCULAIRES ET DOMMAGES MUSCULAIRES APRES DES EXERCICES EXCENTRIQUES ISOLOAD ET ISOCINETIQUE****Résumé**

But de l'étude : Cette étude a comparé l'effet d'exercices excentriques isoload (IL) et isocinétique (IK) des extenseurs de jambe sur les dommages musculaires et les caractéristiques du système neuromusculaire afin de tester l'hypothèse que les dommages musculaires et les variations des caractéristiques neuromusculaires seraient différentes après les exercices IL et IK. **Méthodes :** Vingt-deux jeunes hommes étaient associés par paires, selon leurs capacités de force, et placés dans un groupe IL (N = 11) ou un groupe IK (N = 11). Le groupe IL a réalisé 15 séries de 10 contractions excentriques contre une charge correspondant à 150% de leur répétition maximum (1-RM), prédéterminée avant le protocole. Le groupe IK a réalisé 15 séries de n contractions excentriques maximales, en ajustant, série par série, la quantité de travail totale et la vitesse angulaire moyenne selon celles mesurées pour leur homologue du groupe IL. Des marqueurs des dommages musculaires (pic de force maximale volontaire, douleurs musculaires et concentration en créatine kinase) et des paramètres neuromusculaires (e.g., activation volontaire, réflexe H, onde M) étaient mesurés avant, immédiatement après et 24, 48, 72 et 96 h après chaque protocole. **Résultats :** Le pic de force maximale volontaire diminuait similairement ($P = 0,94$) entre les deux groupes de immédiatement post- (IL = $-40,6 \pm 13,8\%$ vs. IK = $-42,4 \pm 10,2\%$) à 96 h post-exercice (IL = $-21,8 \pm 28,5\%$ vs. IK = $-26,7 \pm 23,5\%$). Ni le pic de douleurs musculaires (IL = $48,1 \pm 28,2$ mm vs. IK = $54,7 \pm 28,9$ mm, $P = 0,57$) ni le pic de créatine kinase (IL = 12811 ± 22654 U·L⁻¹ vs. IK = 15304 ± 24739 U·L⁻¹) n'étaient significativement différents entre les groupes. Le réflexe H (IL = -23% vs. IK = -35%) et l'onde M (IL = -10% vs. IK = -17%) étaient similairement réduits entre les groupes immédiatement après l'exercice. **Conclusions :** Les dommages musculaires et les variations des paramètres neuromusculaires mesurés étaient similaires après les exercices IL et IK, suggérant que la modalité de résistance a une faible influence sur les réponses musculaires aiguës associées à l'exercice excentrique.

Neuromuscular Changes and Damage after Isoload versus Isokinetic Eccentric Exercise

AQ1 VALENTIN DOGUET¹, KAZUNORI NOSAKA², MATHIEU PLAUTARD¹, RAPHAËL GROSS³, GAËL GUILHEM⁴, ARNAUD GUÉVEL¹, and MARC JUBEAU¹

¹Laboratory “Movement, Interactions, Performance” (EA 4334), Faculty of Sport Sciences, University of Nantes, Nantes, FRANCE; ²Centre for Exercise and Sports Science Research, School of Medical and Health Sciences, Edith Cowan University, Joondalup, WA, AUSTRALIA; ³Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Nantes University Hospital, Saint-Jacques Hospital, Nantes, FRANCE; and ⁴Research Department, Laboratory Sport, Expertise and Performance, French National Institute of Sport (INSEP), Paris EA 7370, FRANCE

ABSTRACT

DOGUET, V., K. NOSAKA, M. PLAUTARD, R. GROSS, G. GUILHEM, A. GUÉVEL, and M. JUBEAU. Neuromuscular Changes and Damage after Isoload versus Isokinetic Eccentric Exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 48, No. 12, pp. 00–00, 2016. **Purpose:** This study compared the effects of isoload (IL) and isokinetic (IK) knee extensor eccentric exercises on changes in muscle damage and neuromuscular parameters to test the hypothesis that the changes would be different after IL and IK exercises. **Methods:** Twenty-two young men were paired based on their strength and placed on the IL ($N = 11$) or the IK ($N = 11$) group. The IL group performed 15 sets of 10 eccentric contractions with a 150% of predetermined one-repetition maximum load. The IK group performed 15 sets of several maximal eccentric contractions matched set by set for the total amount of work and mean angular velocity with the IL group. Muscle damage markers (voluntary isometric peak torque, muscle soreness, and creatine kinase activity) and neuromuscular variables (e.g., voluntary activation, H-reflex, M-wave, and evoked torque) were measured before, immediately after, and 24, 48, 72, and 96 h postexercise. **Results:** Voluntary isometric peak torque decreased to the same extent ($P = 0.94$) in both groups immediately after (IL = $-40.6\% \pm 13.8\%$ vs IK = $-42.4\% \pm 10.2\%$) to 96 h after the exercise (IL = $-21.8\% \pm 28.5\%$ vs IK = $-26.7\% \pm 23.5\%$). Neither peak muscle soreness (IL = 48.1 ± 28.2 mm vs IK = 54.7 ± 28.9 mm, $P = 0.57$) nor creatine kinase activity (IL = 12811 ± 22654 U·L⁻¹ vs IK = 15304 ± 24739 U·L⁻¹, $P = 0.59$) significantly differed between groups. H-reflex (IL = -23% vs IK = -35%) and M-wave (IL = -10% vs IK = -17%) significantly decreased immediately postexercise similarly between groups. **Conclusion:** The changes in muscle damage and neuromuscular function after the exercise are similar between IL and IK, suggesting that resistance modality has little effects on acute muscle responses. **Key Words:** RESISTANCE MODALITY, FATIGUE, H-REFLEX, VOLUNTARY ACTIVATION, MUSCLE SORENESS

Performing unaccustomed high-intensity eccentric contractions leads to muscle damage characterized by prolonged loss of muscle function, delayed-onset muscle soreness, and increases in muscle proteins in the blood (3,27,30,36). *In vitro* observations stated that the sarcomeres overstretching, or more accurately the nonuniform sarcomeres lengthening during eccentric contractions, would be the main underpinning mechanism of muscle damage (24,26). Several studies demonstrated *in vivo* that the magnitude of fascicle (or muscle) lengthening was associated

with muscle damage symptoms (14,20,28,31). For instance, Guilhem et al. (14) reported a significant positive correlation between the magnitude of gastrocnemius medialis fascicle stretch during maximal eccentric plantarflexions and the decrease in voluntary strength at 2 d postexercise; the greater the fascicle stretching, the greater the long-lasting strength loss. The authors also showed that the long-lasting strength loss was strongly related to the amount of torque generated beyond the optimal fascicle length during eccentric contractions (14). This finding supported the statement that mechanical work dissipated by sarcomeres was one of the main factors of eccentric exercise-induced muscle damage (5).

Guilhem et al. (13) recorded torque and vastus lateralis fascicle length simultaneously during standardized (i.e., in terms of amount of work and angular velocity) isoload (IL) and isokinetic (IK) maximal eccentric contractions of the knee extensors. They found a greater torque production at long muscle lengths during IK, without any differences in fascicle length changes between IL and IK. These results suggest that the magnitude of muscle damage could be greater after IK eccentric contractions because of a greater mechanical stress (i.e., torque production) at long muscle lengths. Alemany et al. (1)

Address for correspondence: Marc Jubeau, Ph.D., Laboratory “Movement, Interactions, Performance” (EA 4334), Faculty of Sport Sciences, University of Nantes, 25 bis Boulevard Guy Mollet, Nantes 44322, France; E-mail: marc.jubeau@univ-nantes.fr.

Submitted for publication February 2016.

Accepted for publication July 2016.

0195-9131/16/4812-0000/0

MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE®

Copyright © 2016 by the American College of Sports Medicine

DOI: 10.1249/MSS.0000000000001042

reported greater changes in muscle damage markers for isotonic, which share several characteristics with the IL modality, when compared with IK modality (e.g., ~22% vs ~3% of strength loss, respectively) 2 d after 200 isotonic or IK eccentric contractions of the knee extensors. They claimed that the greater mechanical stress encountered in isotonic modality at the beginning of the muscle lengthening could explain this finding. However, in their study, each of the 200 isotonic contractions was preceded by a preactivation period that increased the time under tension and could have affected the magnitude of muscle damage between the protocols. Therefore, it is still unclear whether mechanical stress encountered by the muscle during lengthening contractions is a noteworthy underlying mechanism of muscle damage since this factor has never been investigated in standardized condition.

In IL exercise, the resistance is constant for an entire contraction range, whereas angular velocity could vary. By contrast, during IK exercise, the resistance is accommodated by the dynamometer according to the generated joint torque to maintain a constant angular velocity throughout the range of motion. The accommodated resistance offered by IK modality enables the completion of exercises more safely and, although rarely encountered in daily-life tasks, has been recommended for rehabilitation or training purposes (7,12). Such mechanical distinctions between resistance modalities could also lead to different neuromuscular modulations in response to eccentric exercise. Some previous studies used either IL or IK eccentric contractions to investigate eccentric exercise-induced muscle damage or neuromuscular responses (4,17,33); however, the effect of resistance modality on eccentric exercise-induced neuromuscular responses has never been explored.

Therefore, the present study compared the effects of IL and IK eccentric exercises of the knee extensors on changes in indirect markers of muscle damage and neuromuscular parameters after the exercise. Given that torque production has been shown to be greater at long muscle lengths for IK modality (13), it was hypothesized that the extent of muscle damage would be greater after IK than IL eccentric exercise. It was also hypothesized that mechanical stress would determine the magnitude of both neural and muscular impairments after exercise. Thus, greater decreases in voluntary activation and H-reflex (i.e., neural function) as well as evoked doublet torque (i.e., muscular function) were expected after IK than IL eccentric exercise.

METHODS

Participants

Twenty-two recreationally trained young men, with no history of neurological and neuromuscular diseases, were recruited as participants, and they were divided into two groups of equal number (IL = 11 and IK = 11) matching the physical characteristics between the groups, as shown in the next section. The sample size was calculated using G*Power software (version 3.1.9.2; Kiel University, Kiel, Germany)

(9) for an expected “medium” effect size ($f^2 = 0.25$) for maximal voluntary isometric contraction (MVC) peak torque changes over time between groups with an α level of 0.05, a power ($1 - \beta$) of 0.9, and a correlation among repeated measures of 0.6. It showed that at least 10 participants per group were necessary, but 22 participants were recruited to account for potential dropouts. Eleven pairs of participants were made by matching their one-repetition maximum (1-RM), maximal isometric voluntary contraction (MVC) peak torque, International Physical Activity Questionnaire score (short version), and anthropometric characteristics (i.e., height and body mass), in this order, and one of the pairs was placed on the IL group and the other on the IK group. No significant differences were found between IL and IK groups for age, height, body mass, International Physical Activity Questionnaire score, 1-RM, and MVC peak torque at baseline (Table 1).

T1

Participants were asked not to perform any resistance or strenuous exercises during a week before and the experimental period, and no recovery interventions (e.g., stretching, cryotherapy, heat, and massages) were allowed in the week after the eccentric exercise. Further, any therapies potentially decreasing the inflammatory response were not permitted (i.e., nonsteroidal anti-inflammatory medications and statins). After being informed about the experimental procedures and the possible risks and discomfort, all participants gave their written consents to participate in the study. All procedures were in accordance with the Declaration of Helsinki (2004) and were approved by the local ethics committee.

Study Design

Participants attended a medical check and a familiarization session 1 wk before the data collection. Participants in the IL group followed 1 wk later by those in the IK group performed IL and IK eccentric exercises, respectively. Measurements relating to muscle damage (i.e., MVC peak torque and muscle soreness) and neuromuscular function (i.e., voluntary activation, H-reflex, evoked doublet torque, M-wave, and torque–frequency relationship) were taken immediately before (baseline; duration = 45 min), immediately after (0 h; duration = 20 min), and for 4 d (24, 48, 72, and 96 h; duration = 45 min each) after the eccentric exercise. Serum creatine kinase (CK) activity was measured immediately before and 48 and 96 h after exercise.

TABLE 1. Characteristics of participants (mean \pm SD) for IL and IK and *P* values calculated using independent Student's *t*-tests between groups.

Variable	IL (n = 11)	IK (n = 11)	<i>P</i>
Age (yr)	19.6 \pm 1.2	21.7 \pm 4.4	0.14
Height (cm)	177.0 \pm 5.2	175.4 \pm 7.4	0.57
Body mass (kg)	69.8 \pm 10.0	69.4 \pm 8.3	0.91
International Physical Activity Questionnaire score (MET·min·wk ⁻¹)	3988.4 \pm 1856.4	3383.4 \pm 1775.5	0.44
MVC of the knee extensors (N·m)	239.6 \pm 42.6	253.5 \pm 54.6	0.52
1-RM for concentric knee extension (kg)	43.5 \pm 4.9	46.4 \pm 7.5	0.30

Eccentric Exercise

Each participant was seated on an IK dynamometer (Biodex System 3 Pro, Shirley, NY), with 85° hip flexion (full hip extension = 0°) and the right knee joint axis being aligned to the rotation axis of the dynamometer. The dynamometer was connected to a plate-loaded resistance training device to acquire mechanical parameters on the same dynamometer for both IL and IK modes (for more details, see Guilhem et al. [15]). A pair of circular surface EMG electrodes (recording diameter = 1 cm; ADInstruments Pty Ltd., Bella Vista, New South Wales, Australia) was placed on vastus medialis (VM) muscle in accordance with the SENIAM recommendations, and a ground electrode was placed below the patella of the ipsilateral leg. The present study only focused on VM muscle because VM H-reflex has been shown to be more reliable than other quadriceps muscles (8). EMG signal was amplified with a biosignal amplifier (g.BSamp 0201a, Guger Technologies, Schiedlberg, Austria; bandwidth = 2–1000 Hz, gain = 1000) and digitized together with mechanical signals through a 16-bit analog to digital converter module (DT 9804, Data Translation, Marlboro) and sampled at 4000 Hz in an acquisition software (NeuroEval[®] version 1.0; University of Nantes, Nantes, France). Torque was gravity corrected throughout the range of motion (from 40° to 110° of knee joint angle; 0° = full knee extension), with third-degree polynomial function, and low-pass filtered at 50 Hz (second Butterworth filter). For IL condition, measured torque was also corrected to the plate-loaded device moment (system + load) and inertia moment (15). Angular position and angular velocity signals were low-pass filtered at 20 Hz (second Butterworth filters). EMG signal was band-pass filtered off at 10–400 Hz (second-order Butterworth filter).

IL protocol. The IL group performed 15 sets of 10 supramaximal IL eccentric contractions, with a 2-min rest period between sets, from 40° to 110° with an external load corresponding to 150% of 1-RM. The 1-RM was determined individually as the heaviest load lifted during concentric leg extension from 90° to 0°. The load was adjusted to obtain 1-RM within seven trials by increasing or decreasing a load (1–5 kg). The repetition number was set in accordance with previous studies (1,4), and pilot studies were performed to ensure that 150 contractions could induce significant muscle damage. The mean angular velocity, averaged over the entire range of motion for all contractions, was calculated in real-time for each set. Participants were systematically asked to achieve 15 sets, but the exercise was interrupted when the mean angular velocity exceeded 100°·s⁻¹ during the two last sets. Participants for those the exercise was interrupted (4/11 participants) performed the postexercise tests after the last set completed.

IK protocol. The IK group performed an eccentric exercise based on the same range of motion and the same number of sets performed by the IL group (each pair). The angular velocity was fixed for each set according to the mean angular velocity measured during the corresponding set of IL group, and the number of repetitions for each set was based on the amount of work performed in the

corresponding set of the associated IL pair (15). The amount of work was calculated in real time, and the repetitions were completed when the preset amount of work was achieved.

Exercise variables. The number of eccentric contractions, the amount of work, and the mean angular velocity were reported set by set. The amount of work and the mean angular velocity were calculated using the torque–angle area for all contractions of each set and the angular velocity (mean of the contractions of each set), respectively. Torque and EMG data were averaged every 5° through the entire range of motion using a 5° window, i.e., 2.5° either side of the targeted angle (except for extreme angles). Torque–angle and EMG–angle relationships were measured for each cycle and then averaged for the overall IL and IK groups. The EMG data were normalized to the maximal M-wave peak-to-peak amplitude measured at baseline (see next section).

Muscle Damage Indirect Markers

MVC peak torque. Participants performed three 3-s MVC of knee extensors at 75°, with a 1-min rest period, and only one trial was performed immediately after exercise to minimize the time elapsed after the exercise. At baseline, an additional trial was performed when the difference among the three MVC peak torques was over 5%. MVC peak torque coefficient of variation measured between trials at baseline was 4.5%. The highest peak torque among the trials was used for further analysis.

Muscle soreness. Muscle soreness was assessed every day using a 100-mm visual analog scale with an anchor of “no sore” (0 mm) to “very, very sore” (100 mm). Participants were asked to report the perceived muscle soreness level on the visual analog scale after one and always the same investigator palpated each of the following five sites on the quadriceps: the midpoint between the apex patellae and the anterior superior iliac spin, 5 cm proximal and 5 cm distal to this point, VM, and vastus lateralis muscle bellies.

Serum CK activity. Venous blood (5 mL) sample was collected by a standard venipuncture technique from the cubital vein. All blood samples were allowed to clot, centrifuged for 5 min to obtain serum, and immediately stored at –20°C for the later analysis. Serum CK activity was determined spectrophotometrically by an automatic analyzer using a test kit (CK-NAC, Randox, Antrim, UK). The normal reference range for young adults in this analysis was <150 U·L⁻¹.

Neuromuscular Parameters

Electrical stimulation. Electrical impulses (single and paired pulses) were software-triggered (NeuroEval[®] version 1.0, University of Nantes) and delivered using a constant-current stimulator (Digitimer DS7A; Digitimer Ltd., Hertfordshire, UK). Single and paired (100 Hz) electrical nerve stimulations (rectangular pulse: 1-ms duration; 400 V output voltage) were applied to the femoral nerve using a circular cathode

(diameter = 1 cm; ADInstruments Pty Ltd.), in the femoral triangle, and an anode (50 × 90 mm; Stimex, Rouffach, France) placed under the gluteal fold. During stimulations, a constant pressure was systematically applied on the cathode, by the same experienced investigator, to minimize the distance between the cathode and the femoral nerve. Although changes in this distance could potentially influence H-reflex variability (32), we previously reported a good quadriceps H-reflex reliability using constant manual pressure (8). Trains of muscle stimulations (duration = 1 s; 10 frequencies, from 5 to 100 Hz) were applied using electrodes positioned on distal (50 × 90 mm, Stimex) and proximal (80 × 130 mm, Stimex) quadriceps heads: 5 cm proximal to the apex patellae and 15 cm distal to the anterior superior iliac spin. The locations of the muscle electrodes were marked and replicated for all testing sessions.

Ramps of electrical nerve stimulations were conducted at the beginning of the test sessions to assess the required intensities to evoke maximal H-reflex (I_H) and M-wave amplitudes (I_{max}), except for immediately postexercise because the intensities measured at baseline were used to minimize the time elapsed after the exercise. Single electrical pulses were superimposed during submaximal isometric contractions performed at 30% of MVC at 75° knee flexion measured during the familiarization session, and the target torque was indicated with a line feedback. Stimulations were applied when participants maintained the target torque for 1 s, and intensity was gradually increased with an interstimulus interval of 10 s (37) as follows: i) I_{max} was firstly found with a 10-mA increment from motor threshold until no further increase of M-wave amplitude, and ii) I_H was then found with a 2- to 5-mA increment from 40% to 70% of I_{max} (8). I_{max} was thereafter increased by 25% for the following measurements. On average, 15.9 ± 3.5 stimulations were necessary to complete the recruitment curve of both M-wave and H-reflex at baseline. EMG root mean square amplitude, calculated over a 375-ms window preceding the stimulation, did not change ($P = 0.52$) between the first five (0.272 ± 0.111 mV) and the last five (0.266 ± 0.099 mV) contractions of the recruitment curve measured at baseline, suggesting that no fatigue occurred during the assessment.

Voluntary activation. For the first and the third MVC trials, i) an I_{max} paired stimulation was superimposed to MVC, when the torque plateaued, and ii) an I_{max} paired stimulation was applied 2 s after the end of the contraction. For the trial with the highest peak torque, superimposed doublet torque and potentiated doublet torque were calculated as the difference between torque just before stimulation and poststimulus peak torque for paired stimulations evoked during and after the MVC, respectively. Voluntary activation level with reference to potentiated doublet torque (VALp) was calculated with the following formula (2,35):

$$VALp = \left[1 - \frac{T_{sup} \times \frac{T_{stim}}{T_{max}}}{T_{pot}} \right] \times 100,$$

where T_{sup} represents the superimposed doublet torque, T_{stim} represents the torque at stimulation time, T_{max} represents the maximal measured torque, and T_{pot} represents the potentiated doublet torque.

M-wave and H-reflex. A single I_{max} pulse was delivered 2 s before the third MVC (or the unique trial immediately after the exercise) to record the passive M-wave peak-to-peak amplitude (M_{max}). Then participants performed five 5-s submaximal isometric knee extensions with a real-time raw EMG bar biofeedback targeting 30% of maximal VM root mean square amplitude recorded during the baseline MVC. I_H single pulses were evoked twice (interstimulus interval > 1 s) during the first, the second, the fourth, and the fifth contractions (eight trials), and I_{max} single pulse was evoked once during the third contraction. Superimposed H-reflex peak-to-peak amplitudes were averaged over the eight trials and normalized to the superimposed M-wave peak-to-peak amplitude (H_{sup}/M_{sup} ratio). Although the recruitment curves of the H-reflex and M-wave were determined using a torque feedback, H-reflex was tested during an EMG-controlled submaximal condition to stabilize the compound influences of postsynaptic regulatory pathways (e.g., volitional drive and reciprocal inhibition) on motoneuronal activity (32). As such, the torque level associated with the steady background EMG activity differed between baseline (80.4 ± 25.0 N·m) and immediately after (39.3 ± 20.7 N·m, $P < 0.001$), 24 h (48.9 ± 20.6 N·m, $P < 0.001$), 48 h (60.3 ± 24.4 N·m, $P < 0.001$), 72 h (66.6 ± 26.3 N·m, $P < 0.01$), and 96 h (68.5 ± 29.5 N·m, $P < 0.01$) postexercise.

Torque–frequency relationship. Ten 1-s muscle trains were randomly evoked, with a 10-s rest period between trains, at different stimulation frequencies (5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, and 100 Hz). Raw peak evoked torque recorded during muscular trains was used to calculate a 20:50-Hz ratio (22), and the torques induced by the different stimulation frequencies were normalized to the torque assessed at 100 Hz to build a torque–frequency relationship (21). Muscular stimulation intensity was set at baseline to evoke 30% of the MVC peak torque using 1-s muscle train at 70 Hz. Both stimulation intensity and frequency arrangements were maintained for all testing sessions.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using Statistica 7.0 (Statsoft Inc., Tulsa, OK), except for linear mixed models that were performed using SPSS Statistics 17.0 (IBM Corp., Armonk, NY) software. Student's *t*-tests for independent samples were used to compare between groups at baseline. Because of some pairs of participants (4 among 11 pairs) who did not complete 15 sets, the number of eccentric repetitions, the amount of work, and the mean angular velocity were compared between groups (fixed effect) and within sets (random effect) using separated linear mixed models. Torque and EMG data recorded during the eccentric exercise were analyzed using separated two-way repeated-measures

ANOVA (group \times angle). Other variables assessed during test sessions were analyzed using separated two-way repeated-measures ANOVA (group \times time). When the sphericity assumption in the repeated-measures ANOVA was violated (Mauchly's test), a Geisser–Greenhouse correction was used. *Post hoc* analyses were performed when appropriate using a Newman–Keuls method with a Bonferroni correction. Partial eta square ($\rho\eta^2$) was reported as effect size estimation, with $\rho\eta^2 \geq 0.07$ and $\rho\eta^2 \geq 0.14$ used as moderate and large effects, respectively (6). Significance level was set at $P < 0.05$. Data are expressed as mean \pm SD.

RESULTS

Eccentric exercise. The number of sets performed by the IL and IK pairs ranged between 11 and 15 (average 14.2 ± 1.4). The total number of eccentric contraction was 136.2 ± 19.2 and 137.3 ± 29.3 for IL and IK groups, respectively, without a significant difference between groups ($P = 0.85$). Changes in neither the work ($P = 0.93$) nor the mean angular velocity ($P = 0.32$) over sets were significantly different between IL and IK (Fig. 1A and B). Mean eccentric torque was similar between groups from 40° to 85° of knee joint angle, but the torque was greater for IL than the IK group at

F1

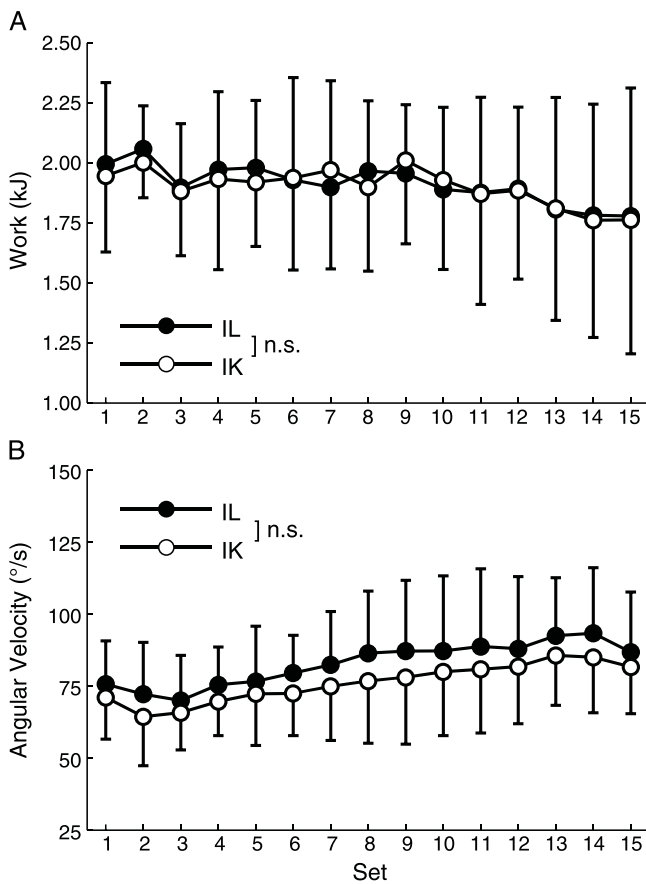


FIGURE 1—Amount of work (A) and mean angular velocity (B) measured set by set during IL and IK eccentric exercises. n.s., no significant group–set interaction.

90° – 95° and for IK than the IL group at 105° ($P < 0.001$, $\rho\eta^2 = 0.55$; Fig. 2A). No group–angle interaction was found for mean eccentric EMG activity ($P = 0.83$, $\rho\eta^2 = 0.06$; Fig. 2B), and no group main effect was evident for both mean eccentric torque ($P = 0.73$, $\rho\eta^2 = 0.01$) and mean eccentric EMG activity ($P = 0.17$, $\rho\eta^2 = 0.18$). F2

Muscle damage indirect markers. Neither significant group nor group–time interaction effects were observed for changes in MVC peak torque ($P = 0.94$, $\rho\eta^2 < 0.01$ and $P = 0.73$, $\rho\eta^2 = 0.03$, respectively), muscle soreness ($P = 0.53$, $\rho\eta^2 = 0.04$ and $P = 0.49$, $\rho\eta^2 = 0.07$, respectively), and serum CK activity ($P = 0.98$, $\rho\eta^2 < 0.01$ and $P = 0.59$, $\rho\eta^2 = 0.04$, respectively). A time effect ($P < 0.001$, $\rho\eta^2 = 0.72$) showed that MVC peak torque significantly decreased from baseline immediately (IL = $-40.6\% \pm 13.8\%$, IK = $-42.4\% \pm 10.2\%$, $P < 0.001$) to 96 h postexercise (IL = $-21.8\% \pm 28.5\%$, IK = $-26.7\% \pm 23.5\%$, $P < 0.001$) for both groups (Fig. 3A). A time effect ($P < 0.001$, $\rho\eta^2 = 0.73$) showed that muscle soreness unchanged from baseline immediately after the exercise ($P = 0.46$) but significantly increased from 24 to 96 h ($P < 0.001$) and peaked at 48 h for both IL and IK groups (Fig. 3B). A time effect ($P < 0.05$, $\rho\eta^2 = 0.33$) was also found for serum CK activity that showed no significant changes from baseline to 48 h postexercise ($P = 0.51$) but significantly increased at 96 h ($P < 0.05$) for both IL and IK groups (Fig. 3C). A large variability in the magnitude of the increase in serum CK activity was evident among participants, and the values at 96 h postexercise ranged between 266 and 75,700 $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ for the IL group and between 299 and 79,300 $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ for the IK group. F3

Neuromuscular parameters. Neither significant group nor group–time interaction effects were observed for potentiated doublet torque ($P = 0.56$, $\rho\eta^2 = 0.03$ and $P = 0.45$, $\rho\eta^2 = 0.08$, respectively), VALp ($P = 0.12$, $\rho\eta^2 = 0.22$ and $P = 0.52$, $\rho\eta^2 = 0.08$, respectively), $H_{\text{sup}}/M_{\text{sup}}$ ($P = 0.53$, $\rho\eta^2 = 0.04$ and $P = 0.76$, $\rho\eta^2 = 0.05$, respectively), M_{max} ($P = 0.16$, $\rho\eta^2 = 0.19$ and $P = 0.28$, $\rho\eta^2 = 0.12$, respectively), and 20:50 Hz ratio ($P = 0.45$, $\rho\eta^2 = 0.06$ and $P = 0.54$, $\rho\eta^2 = 0.08$, respectively). A significant time effect was found ($P < 0.001$, $\rho\eta^2 = 0.77$) for potentiated doublet torque that significantly decreased at immediately ($P < 0.001$) to 96 h ($P < 0.001$) after the exercises (Fig. 4A). Likewise, time effects were observed for VALp ($P < 0.001$, $\rho\eta^2 = 0.50$; Fig. 4B) and $H_{\text{sup}}/M_{\text{sup}}$ ($P < 0.01$, $\rho\eta^2 = 0.30$; Fig. 4C) that significantly decreased immediately after the exercise but returned to the baseline by 24 h postexercise for both IL and IK groups. A time effect ($P < 0.05$, $\rho\eta^2 = 0.33$) showed that, compared with baseline (IL = 19.2 ± 4.1 mV, IK = 22.2 ± 4.1 mV), M_{max} decreased immediately after the exercise (IL = 17.2 ± 2.6 mV, IK = 18.5 ± 3.9 mV, $P < 0.01$) but did not differ at 24 h postexercise (IL = 18.7 ± 4.5 mV, IK = 22.4 ± 5.9 mV, $P = 0.83$) and 96 h postexercise (IL = 18.2 ± 4.8 mV, IK = 20.7 ± 6.1 mV, $P = 0.33$) for both groups. F4

Figure 5 shows the relative torque–frequency relationships with 100 Hz set as 100% at baseline, immediately, and 24 h after the exercise for IL and IK groups. A time effect F5

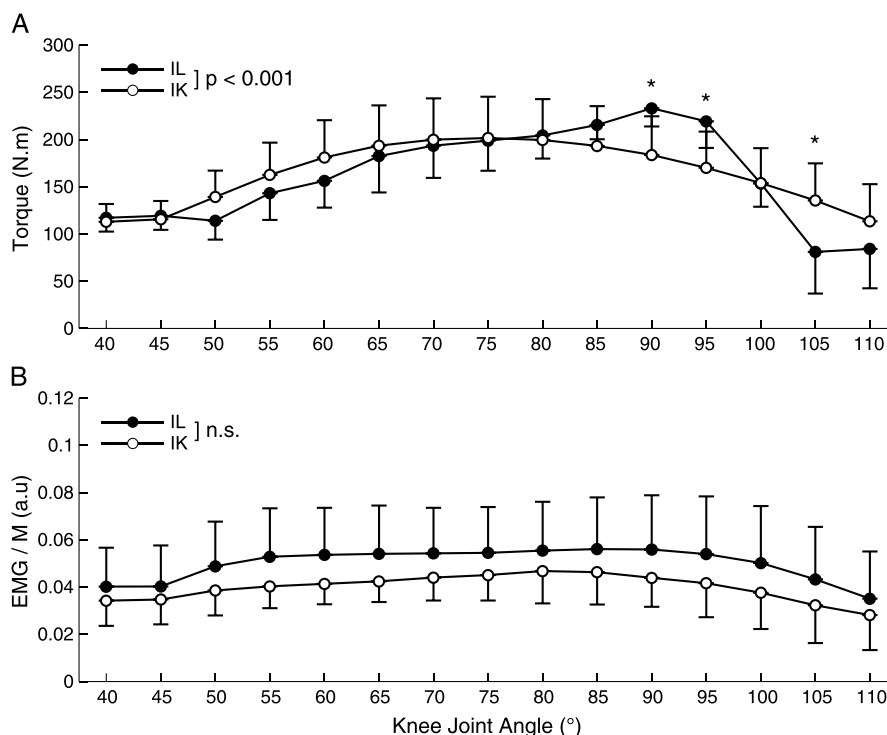


FIGURE 2—Eccentric torque–angle (A) and eccentric EMG–angle (B) relationships based on all participants within all eccentric contractions for IL and IK groups. *Significant group–angle interaction ($P < 0.05$). n.s., no significant group–angle interaction.

($P < 0.001$, $\rho\eta^2 = 0.76$) showed that compared with the baseline (IL = 0.64 ± 0.07 , IK = 0.70 ± 0.06), a 20:50 Hz ratio significantly decreased immediately (IL = 0.40 ± 0.13 , IK = 0.44 ± 0.10 , $P < 0.001$) to 96 h after the exercise (IL = 0.61 ± 0.09 , IK = 0.60 ± 0.10 , $P < 0.01$). Neither significant group ($P = 0.45$, $\rho\eta^2 = 0.06$) nor group–time interaction ($P = 0.54$, $\rho\eta^2 = 0.08$) effects were observed for a 20:50 Hz ratio.

DISCUSSION

This study compared the effects of two different resistance modalities (IL and IK) on changes in muscle damage and neuromuscular parameters after eccentric exercise of the knee extensors to test the hypothesis that the magnitude of the changes would be greater after IK than IL eccentric exercise. Contrary to the hypothesis, the results showed that the changes in muscle damage markers did not differ between IL and IK modalities, and both eccentric exercises resulted in short-term neural alterations and long-term muscular impairments.

The methods used in the present study ensured that potential changes in muscle damage markers and neuromuscular parameters after eccentric exercises were related to the resistance modality (IL or IK) itself rather than differences in exercise performance (e.g., volume of exercise, time under tension). To achieve it, the present study used a validated procedure (13,15,34) to match the amount of work and mean angular velocity between IL and IK along the eccentric exercises (Fig. 1). As reported previously (13), an equal number of contractions was necessary to reach the same amount of

work between IL ($N = 136$) and IK ($N = 137$) eccentric exercises. Thus, exercise characteristics were standardized between IL and IK eccentric exercises, and the present study design enabled to investigate the effects of the contraction mode (i.e., IL vs IK) on postexercise changes in muscle damage markers and neuromuscular parameters.

The presence of muscle damage is classically identified using changes in indirect markers such as the long-lasting strength loss, muscle soreness, and increases in CK activity in the blood in the days after exercise (10,30). In line with previous studies (4,28), a large decrease in MVC peak torque and increases in muscle soreness were found until 96 h after the exercise for both IL and IK. Regarding serum CK activity, a large variability was evident for the changes among participants, but large increases were evident at 96 h postexercise for both IL (average value = $\sim 13,000 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$) and IK ($\sim 15,000 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$). Some participants (6 for each group) showed small to moderate increases ($< 3000 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$) in serum CK activity, similarly than values reported after eccentric exercise of knee extensors ($\sim 500 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$) (1) or marathon race ($\sim 2400 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$) (19). However, other participants showed very high values, in line with results observed after extreme mountain ultra-marathon ($> 15,000 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$) (23), which attested the presence of “severe” muscle damage for those participants (30). Importantly, the changes in these indirect markers of muscle damage were similar between IL and IK (Fig. 3). By contrast, Alemany et al. (1) reported greater changes in voluntary isometric strength of knee extensors (isotonic = $\sim 22\%$ vs IK = $\sim 3\%$) and peak CK activity (isotonic = 488 vs IK = 147 $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$) when eccentric

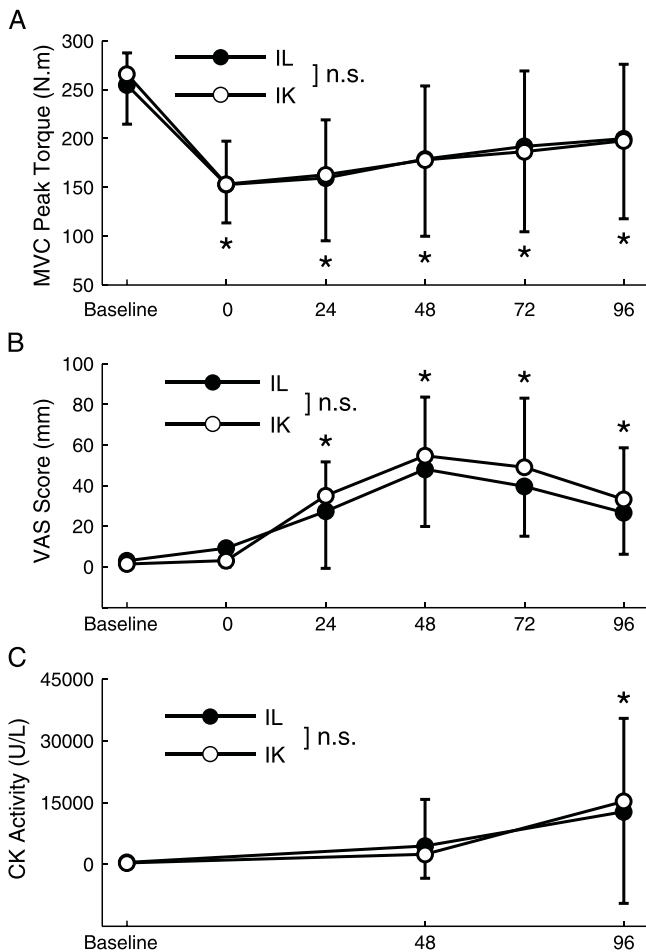


FIGURE 3—Changes (mean \pm SD) in MVC peak torque (A), muscle soreness (B), and serum CK activity (C) from baseline to 96 h postexercise for IL and IK groups. *Significantly ($P < 0.05$) different from baseline. n.s., no significant group–time interaction.

contractions were performed in isotonic than IK mode, in which the same number of eccentric contractions ($N = 200$) were performed for both conditions. The authors stated that the difference in the magnitude of muscle damage was due to a greater torque production for the isotonic mode during the early phase of the range of motion (i.e., 30° among the 90° total range) than that in IK mode (1). In fact, the isotonic mode required the participants to generate a preset isometric torque to trigger each eccentric movement, whereas the IK exercise was initiated without preactivation phases. Therefore, it is likely that the actual time under tension and the total volume of exercise were greater for isotonic than IK mode in their study, explaining the greater muscle damage after the isotonic eccentric exercise. By contrast, the present study used IL resistance modality that enabled to impose a constant resistance over the range of motion but did not require a preactivation phase to initiate the motion. Then no significant differences in the changes in muscle damage markers were found between IL and IK eccentric exercises in the present study, when the time under tension and the amount of work were matched between IL and IK. This finding suggests that IK eccentric exercise is an appropriate

model to investigate eccentric exercise-induced muscle damage, although IK contractions never occur during natural movements in our daily activities and exercises, and the use of IK eccentric exercise could provide methodological advantages (e.g., safety).

As shown by isolated muscle fiber preparations (24), recent *in vivo* studies confirmed that the magnitude of muscle (20,28) or fascicle (14,31) lengthening determined the magnitude of muscle damage. The present study did not investigate the muscle–tendon behavior of quadriceps during the eccentric exercise; however, using the same standardization procedure, Guilhem et al. (13) reported a similar increase in vastus lateralis fascicle length ($\sim 47\%$) from 30° to 90° of knee joint angle between IL and IK eccentric knee extensions. The mechanical stress encountered by the stretched sarcomeres has been suggested as another factor of muscle damage (5,14). On the basis of the greater torque production reported

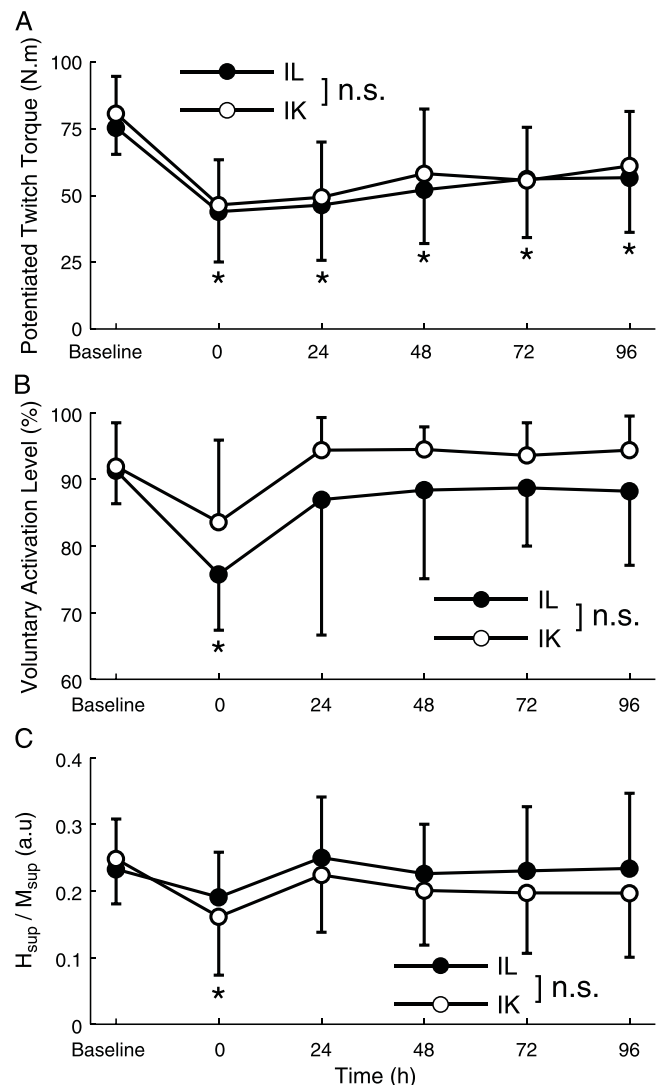


FIGURE 4—Changes (mean \pm SD) in potentiated doublet torque (A), voluntary activation level (B), and superimposed H-reflex (C) from baseline to 96 h postexercise for IL and IK groups. *Significantly ($P < 0.05$) different from baseline. n.s., no significant group–time interaction.

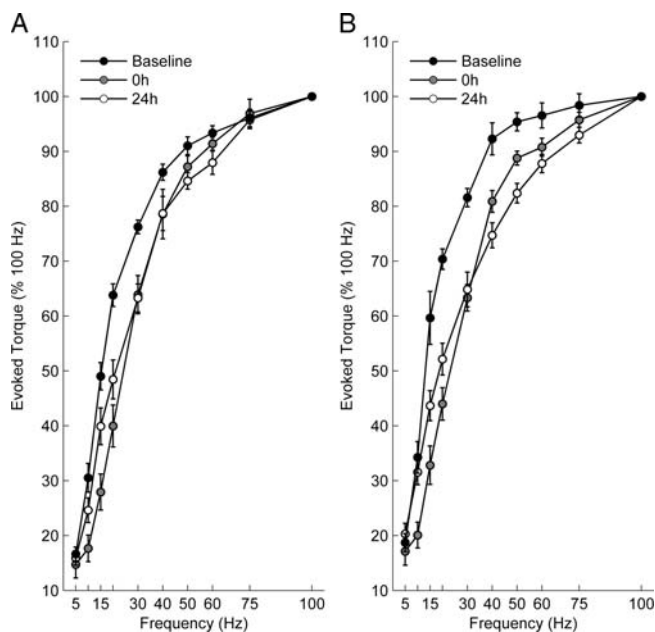


FIGURE 5—Torque–frequency relationships (mean \pm SE) measured at baseline, immediately after (0 h), and 24 h after the eccentric exercises for IL (A) and IK (B) groups. Values are normalized to the torque evoked at 100 Hz frequency for each session.

at long muscle lengths ($>70^\circ$ of knee joint angle) during IK than IL eccentric contractions (13), it was expected that IK eccentric exercise would induce greater muscle damage than IL eccentric exercise. However, the present study showed only a small difference in the torque patterns during eccentric contractions between IL and IK exercises (Fig. 2A) and no difference in the magnitude of muscle damage (Fig. 3). It is possible that the heavier load set for IL modality in the present study (150% of 1-RM) than the previous study (13) (120% of 1-RM) explains the discrepancy between the studies. The absence of difference in VM EMG activity between IL and IK during eccentric contractions (Fig. 2B) also suggests that the mechanical stress (i.e., torque production) was equally distributed among the recruited motor units between both modalities, at least for the VM. Therefore, it can be assumed that performing an IL eccentric exercise without preactivation phase and with a supramaximal load (e.g., overloaded jump landing) imposed a similar mechanical stress on the sarcomeres and induced the same magnitude of muscle damage to that after IK eccentric exercise.

Another objective of this study was to compare the effects of IL and IK resistance modalities on eccentric exercise-induced neuromuscular modulations. As shown in Figure 4, voluntary activation level (-17% vs -8% , respectively) and VM H-reflex (-23% vs -35% , respectively) decreased immediately after the exercise and returned to the baseline by 24 h postexercise for both IL and IK, without significant differences between modes. Behrens et al. (4) also reported a reduction (-16%) in voluntary activation immediately after 100 IK eccentric knee extensions, which recovered thereafter. However, the passive VM H-reflex remained unchanged after the exercise in their study, suggesting that muscle damage did

not affect the global spinal excitability. In the present study, H-reflex was superimposed to submaximal voluntary contractions, which may exhibit the spinal pathways and lead to a greater sensitivity to the inhibitory mechanisms (32). A steady background EMG activity was used to stabilize the compound influences of descending tracts from motor cortex and postsynaptic regulatory pathways, such as nonreciprocal inhibition and recurrent inhibition (32,37). However, the decrease in maximal M-wave amplitude observed immediately after the exercise indicates that the motoneuronal activity increased from baseline at this time point, and the use of a real-time M-wave correction (i.e., EMG/M ratio) instead of a raw EMG biofeedback would have ensured a constant motoneuronal activity between tests. The increase in motoneuronal activity observed after both IL and IK should have facilitated Ia afferents α -motoneuron transmission (32). Conversely, H-reflex decreased after IL and IK eccentric exercises, suggesting that spinal excitability was impaired (e.g., facilitation of presynaptic inhibition) after IL and IK eccentric exercises despite a likely compensation from descending tracts. Therefore, it appears that an alteration in the central nervous system occurs in the early phase after the eccentric exercise, regardless of the resistance modality, originating from spinal and/or supraspinal levels. It should be noted that changes in the central nervous system after eccentric exercise, especially the descending tracts from the supraspinal areas, cannot be unequivocally discussed using such design. The parallel voluntary activation and submaximal H-reflex changes measured between IL and IK modes need to be further investigated to assess the specific spinal and supraspinal adaptations involved in eccentric exercise.

A decrease in the potentiated doublet torque was still observed 96 h after IL and IK eccentric exercises (Fig. 4A). Prasartwuth et al. (33) stated that the evoked torque decrement would be a better index of muscle recovery than voluntary strength loss after an eccentric exercise. Moreover, although muscle fatigue may coexist with muscle damage in the early phase of recovery (10,30), eccentric exercise-induced muscular alterations were previously reported to be strongly related to muscle damage (17). Thus, the parallel modulation of potentiated doublet torque after IL and IK eccentric exercises was consistent with the similar prolonged decreases in MVC peak torque, the development of muscle soreness, and the increases in serum CK activity between IL and IK conditions (Fig. 3). The muscular modulations after an eccentric exercise mainly involve mechanical disturbances (25,36), such as cytoskeletal alterations or a shift in the length-tension curve. Alternatively they could also be linked to metabolic changes in the muscle cells, mainly related to peripheral fatigue occurrence (29). The reduction in maximal VM M-wave amplitude induced with IL and IK eccentric exercises suggested a failure in sarcolemmal excitation responsible for the early strength loss. Previous studies reported no reduction in M-wave amplitude for VM (4) and tibialis anterior (29) after IK eccentric knee extensions and dorsiflexions, respectively. Moreover, a larger

evoked torque decrement was found immediately postexercise in the present study (−42%) compared with the study of Behrens et al. (4) (−35%), suggesting greater impairments in the muscle function with the present knee extensors eccentric exercise. These different results between studies may be due to the greater volume of exercise performed in the present study (~135 vs 100 knee extensions). It should be also noted that Behrens et al. (4) used unpotentiated twitches and doublets to assess peripheral alterations, whereas the present study used potentiated doublets. It has been shown that the unpotentiated twitches and doublets would underestimate the fatigue-induced contractile dysfunction immediately after exercise (11). This lower sensitivity to detect peripheral fatigue may also explain the lower reduction in muscle function parameters (i.e., M-wave and evoked torque) in their study. It is therefore better to use potentiated twitch and/or doublet to detect the fatigue-induced contractile dysfunction immediately after IK or IL exercise.

The M-wave amplitude was recovered 24 h after both IL and IK eccentric exercises, without a complete recovery of the potentiated doublet torque (Fig. 4A). These results corroborated *in vitro* observations suggesting that the excitation–contraction coupling failure largely contributes to the alterations of muscle function in the days after exercise (36). In addition, the torque–frequency relationships shifted rightward for both IL and IK immediately after the eccentric exercise and did not recover at 24 h postexercise (Fig. 5). Such long-lasting shift has been reported to reflect a delayed recovery in low-frequency components, especially originating from a decrease in calcium release by the sarcoplasmic reticulum or calcium binding to troponin (18). Hill et al. (16) reported that the reduction in intracellular calcium, related to a low-frequency fatigue, was correlated with a decrease in 20:50 Hz ratio. Thus, the significant decrease in 20:50 Hz ratio until 96 h after the IL and IK eccentric exercises found in the present study also suggests the presence of a delayed low-frequency recovery. It is possible that the long-lasting failure in excitation–contraction coupling processes after eccentric exercises was mainly related to disturbances in calcium homeostasis into muscle fibers (18). However, it has been reported that the lengthening contractions lead to a reorganization of sarcomeres arrangement into the damaged

fibers, with overstretched sarcomeres in the middle of the muscle and shortened sarcomeres in muscle extremities (24). This sarcomere reorganization could also partly explain the shift in torque–frequency curve.

In summary, the present study showed that IL and IK eccentric exercises, whether the amount of torque and the time under tension were matched between modalities, induced similar changes in muscle damage markers after the exercise. Contrary to the hypothesis, IL and IK eccentric contractions involved a similar torque production at long muscle lengths, which suggest that the mechanical stress did not differ between resistance modalities. However, the possible relationship between mechanical stress and muscle damage cannot be excluded, and further studies are needed to isolate the mechanical stress influence on muscle damage. Our data also showed a similar time course of neural and muscular modulations after IL and IK eccentric exercises. The present findings need to be extended by investigating the respective involvement of spinal and supraspinal excitabilities as well as metabolic and structural changes in the damaged muscle fibers.

In practical, clinical, or research setting, the use of IK (i.e., using an IK ergometer) or IL (i.e., using a load bench) eccentric exercise does not appear to affect the magnitude of muscle damage and neuromuscular responses. Thus, it is likely that the adaptations induced with IL and IK eccentric exercises are similar, but this should be investigated in future studies. It should also be noted that the present study used supramaximal eccentric exercises, which may misrepresent muscle damage induced in daily activity and sports. Further studies are necessary to investigate whether any differences in muscle damage and neuromuscular changes exist between IL and IK submaximal eccentric exercises.

This study was supported by grants from the Region Pays de la Loire (ANOPACy project no. 2012-13467). The authors thank Aurélien Dordor, Gwenina Cueff, Cathy Charlier, and Pierre Weigel for their respective contributions to blood sampling measurements and Anne LeMoing for providing them access to the Medicine University Service.

A. G. and M. J. equally contributed to this work.

No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the authors. The results of the present study do not constitute endorsement by the American College of Sports Medicine.

REFERENCES

1. Alemany JA, Delgado-Díaz DC, Mathews H, Davis JM, Kostek MC. Comparison of acute responses to isotonic or isokinetic eccentric muscle action: differential outcomes in skeletal muscle damage and implications for rehabilitation. *Int J Sports Med.* 2014;35(1):1–7.
2. Allen GM, Gandevia SC, McKenzie DK. Reliability of measurements of muscle strength and voluntary activation using twitch interpolation. *Muscle Nerve.* 1995;18(6):593–600.
3. Armstrong RB. Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness: a brief review. *Med Sci Sports Exerc.* 1984;16(6):529–38.
4. Behrens M, Mau-Moeller A, Bruhn S. Effect of exercise-induced muscle damage on neuromuscular function of the quadriceps muscle. *Int J Sports Med.* 2012;33(8):600–6.
5. Brooks SV, Zerba E, Faulkner JA. Injury to muscle fibres after single stretches of passive and maximally stimulated muscles in mice. *J Physiol.* 1995;488(Pt 2):459–69.
6. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* Hillsdale (NJ): L. Erlbaum Associates; 1988. pp. 273–406.
7. Croisier JL, Foidart-Dessalle M, Tinant F, Crielaard JM, Forthomme B. An isokinetic eccentric programme for the management of chronic lateral epicondylar tendinopathy. *Br J Sports Med.* 2007;41(4):269–75.

8. Doguet V, Jubeau M. Reliability of H-reflex in vastus lateralis and vastus medialis muscles during passive and active isometric conditions. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(12):2509–19.
9. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175–91.
10. Faulkner JA, Brooks SV, Opitck JA. Injury to skeletal muscle fibers during contractions: conditions of occurrence and prevention. *Phys Ther*. 1993;73(12):911–21.
11. Froyd C, Beltrami FG, Jensen J, Millet GY, Noakes TD. Potentiation and electrical stimulus frequency during self-paced exercise and recovery. *J Hum Kinet*. 2014;42:91–101.
12. Guilhem G, Cornu C, Guével A. Neuromuscular and muscle–tendon system adaptations to isotonic and isokinetic eccentric exercise. *Ann Phys Rehabil Med*. 2010;53(5):319–41.
13. Guilhem G, Cornu C, Guével A. Muscle architecture and EMG activity changes during isotonic and isokinetic eccentric exercises. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(11):2723–33.
14. Guilhem G, Doguet V, Hauraix H, et al. Muscle force loss and soreness subsequent to maximal eccentric contractions depend on the amount of fascicle strain in vivo. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016;217(2):152–63.
15. Guilhem G, Guével A, Cornu C. A standardization method to compare isotonic vs. isokinetic eccentric exercises. *J Electromyogr Kinesiol*. 2010;20(5):1000–6.
16. Hill CA, Thompson MW, Ruell PA, Thom JM, White MJ. Sarcoplasmic reticulum function and muscle contractile character following fatiguing exercise in humans. *J Physiol*. 2001;531(Pt 3):871–8.
17. Hubal MJ, Rubinstein SR, Clarkson PM. Mechanisms of variability in strength loss after muscle-lengthening actions. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(3):461–8.
18. Jones DA. High-and low-frequency fatigue revisited. *Acta Physiol Scand*. 1996;156(3):265–70.
19. Kobayashi Y, Takeuchi T, Hosoi T, Yoshizaki H, Loeppky JA. Effect of a marathon run on serum lipoproteins, creatine kinase, and lactate dehydrogenase in recreational runners. *Res Q Exerc Sport*. 2005;76(4):450–5.
20. Lau WY, Blazevich AJ, Newton MJ, Wu SS, Nosaka K. Reduced muscle lengthening during eccentric contractions as a mechanism underpinning the repeated-bout effect. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;308(10):R879–86.
21. Matkowski B, Lepers R, Martin A. Torque decrease during submaximal evoked contractions of the quadriceps muscle is linked not only to muscle fatigue. *J Appl Physiol (1985)*. 2015;118(9):1136–44.
22. Millet GY, Lepers R. Alterations of neuromuscular function after prolonged running, cycling and skiing exercises. *Sports Med*. 2004;34(2):105–16.
23. Millet GY, Tomazin K, Verges S, et al. Neuromuscular consequences of an extreme mountain ultra-marathon. *PLoS One*. 2011;6(2):e17059.
24. Morgan DL. New insights into the behavior of muscle during active lengthening. *Biophys J*. 1990;57(2):209–21.
25. Morgan DL, Allen DG. Early events in stretch-induced muscle damage. *J Appl Physiol (1985)*. 1999;87(6):2007–15.
26. Morgan DL, Proske U. Popping sarcomere hypothesis explains stretch-induced muscle damage. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004;31(8):541–5.
27. Nosaka K, Newton M, Sacco P. Delayed-onset muscle soreness does not reflect the magnitude of eccentric exercise-induced muscle damage. *Scand J Med Sci Sports*. 2002;12(6):337–46.
28. Nosaka K, Sakamoto K. Effect of elbow joint angle on the magnitude of muscle damage to the elbow flexors. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(1):22–9.
29. Pasquet B, Carpentier A, Duchateau J, Hainaut K. Muscle fatigue during concentric and eccentric contractions. *Muscle Nerve*. 2000;23(11):1727–35.
30. Paulsen G, Mikkelsen UR, Raastad T, Peake JM. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Exerc Immunol Rev*. 2012;18:42–97.
31. Peñailillo L, Blazevich AJ, Nosaka K. Muscle fascicle behavior during eccentric cycling and its relation to muscle soreness. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(4):708–17.
32. Pierrot-Deseilligny E, Burke D. *The Circuitry of the Human Spinal Cord: Its Role in Motor Control and Movement Disorders*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. pp. 1–56.
33. Prasartwuth O, Allen TJ, Butler JE, Gandevia SC, Taylor JL. Length-dependent changes in voluntary activation, maximum voluntary torque and twitch responses after eccentric damage in humans. *J Physiol*. 2006;571(Pt 1):243–52.
34. Remaud A, Cornu C, Guével A. A methodologic approach for the comparison between dynamic contractions: influences on the neuromuscular system. *J Athl Train*. 2005;40(4):281–7.
35. Strojnik V, Komi PV. Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 1998;84(1):344–50.
36. Warren GL, Ingalls CP, Lowe DA, Armstrong RB. What mechanisms contribute to the strength loss that occurs during and in the recovery from skeletal muscle injury? *J Orthop Sports Phys Ther*. 2002;32(2):58–64.
37. Zehr EP. Considerations for use of the Hoffmann reflex in exercise studies. *Eur J Appl Physiol*. 2002;86(6):455–68.

Synthesis

The **study 2** showed that isoload and isokinetic maximal eccentric contractions were associated with similar level of force at long muscle lengths during eccentric contractions as well as similar changes in muscle damage symptoms. The similar torque patterns and amount of work between isoload and isokinetic eccentric contractions suggest that the mechanical strain that a muscle withstand (i.e., level of torque and amount of work) are strong determinants of muscle damage extent.

The two first studies demonstrated that muscle-tendon unit mechanical behaviors during maximal eccentric contractions contribute substantially to muscle damage in vivo. The next study (**study 3**) evaluated whether neural factors, such that the ability to fully activate a muscle voluntarily (i.e., voluntary activation), may also determine muscle damage extent during eccentric contractions.

STUDY 3

TIME-COURSE OF NEUROMUSCULAR CHANGES DURING AND AFTER MAXIMAL ECCENTRIC CONTRACTIONS

Doguet V., Jubeau M., Dorel S., Couturier A., Lacourpaille L., Guével A., Guilhem G.

Published in April 2016, in *Frontiers in Physiology* 7: 137

ETUDE 3

EVOLUTION DES PARAMETRES NEUROMUSCULAIRES AU COURS ET A LA SUITE DE CONTRACTIONS EXCENTRIQUES MAXIMALES

Résumé

But de l'étude : Cette étude visait à tester si la sévérité des dommages musculaires dépend des modulations centrales (i.e., nerveuses) et périphériques (i.e., musculaires) intervenant pendant et à la suite de contractions excentriques des fléchisseurs plantaires. **Méthodes :** Onze participants ont réalisé 10 séries de 30 contractions excentriques maximales des fléchisseurs plantaires à $45^{\circ}\cdot s^{-1}$. Le couple de force volontaire, la force électro-induite (paramètre périphérique) et l'activation volontaire (paramètre central) étaient mesurés avant, pendant, immédiatement après (POST) et 48 h après l'exercice excentrique. **Résultats :** Le couple de force volontaire diminuait progressivement (jusqu'à -36%) pendant l'exercice excentrique, tout comme la force électro-induite (jusqu'à -34%) et l'activation volontaire (jusqu'à -13%). Le couple de force maximal isométrique ($-48 \pm 7\%$), la force isométrique électro-induite ($-41 \pm 14\%$) et l'activation volontaire ($-13 \pm 11\%$) diminuaient à POST, mais seuls le couple de force maximal isométrique ($-19 \pm 6\%$) et la force électro-induite ($-10 \pm 18\%$) étaient altérés à 48 h. Ni l'activation volontaire, ni la force électro-induite mesurées pendant l'exercice excentrique n'étaient associées à la sévérité des symptômes des dommages musculaires, mais la réduction de la force électro-induite à 48 h était significativement corrélée aux réductions d'activation volontaire ($r = -0,71$) et de force électro-induite ($r = 0,77$) à POST. **Conclusions :** Ces résultats montrent que les réponses neuromusculaires observées pendant l'exercice excentrique ne sont pas directement associées aux dommages musculaires. A l'inverse, les altérations centrale et périphérique observées immédiatement après l'exercice reflètent la réduction longue durée de la capacité de production de force.



Time-Course of Neuromuscular Changes during and after Maximal Eccentric Contractions

Valentin Doguet¹, Marc Jubeau^{1*}, Sylvain Dorel¹, Antoine Couturier², Lilian Lacourpaille^{1,2}, Arnaud Guével¹ and Gaël Guilhem²

¹ Laboratory "Movement, Interactions, Performance" (EA 4334), Faculty of Sport Sciences, University of Nantes, Nantes, France, ² Laboratory Sport, Expertise and Performance (EA 7370), Research Department, French Institute of Sport (INSEP), Paris, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Johnny Padulo,
University eCampus, Italy

Reviewed by:

Antonio Dello Iacono,
The Zinman College of Physical
Education and Sport Sciences at the
Wingate Institute, Israel
Igor Jelaska,
University of Split, Croatia

*Correspondence:

Marc Jubeau
marc.jubeau@univ-nantes.fr

Specialty section:

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

Received: 15 March 2016

Accepted: 29 March 2016

Published: 18 April 2016

Citation:

Doguet V, Jubeau M, Dorel S,
Couturier A, Lacourpaille L, Guével A
and Guilhem G (2016) Time-Course of
Neuromuscular Changes during and
after Maximal Eccentric Contractions.
Front. Physiol. 7:137.
doi: 10.3389/fphys.2016.00137

This study tested the relationship between the magnitude of muscle damage and both central and peripheral modulations during and after eccentric contractions of plantar flexors. Eleven participants performed 10 sets of 30 maximal eccentric contractions of the plantar flexors at $45^\circ \cdot s^{-1}$. Maximal voluntary torque, evoked torque (peripheral component) and voluntary activation (central component) were assessed before, during, immediately after (POST) and 48 h after (48 h) the eccentric exercise. Voluntary eccentric torque progressively decreased (up to -36%) concomitantly to a significant alteration of evoked torque (up to -34%) and voluntary activation (up to -13%) during the exercise. Voluntary isometric torque ($-48 \pm 7\%$), evoked torque ($-41 \pm 14\%$) and voluntary activation ($-13 \pm 11\%$) decreased at POST, but only voluntary isometric torque ($-19 \pm 6\%$) and evoked torque ($-10 \pm 18\%$) remained depressed at 48 h. Neither changes in voluntary activation nor evoked torque during the exercise were related to the magnitude of muscle damage markers, but the evoked torque decrement at 48 h was significantly correlated with the changes in voluntary activation ($r = -0.71$) and evoked torque ($r = 0.77$) at POST. Our findings show that neuromuscular responses observed during eccentric contractions were not associated with muscle damage. Conversely, central and peripheral impairments observed immediately after the exercise reflect the long-lasting reduction in force-generating capacity.

Keywords: central activation ratio, voluntary activation level, evoked torque, plantar flexors, muscle damage

INTRODUCTION

Eccentric contraction represents a motor action whereby the muscle-tendon unit is forcibly lengthened while the muscle is activated. Such contractions have been recognized to generate greater torque than isometric or concentric modes (Kellis and Baltzopoulos, 1995), thanks to a large contribution of passive structures (Herzog, 2014). In parallel, compared with concentric and isometric contractions, lower surface electromyographic (EMG) activity and voluntary activation have been reported during eccentric contractions (Westing et al., 1991; Babault et al., 2001). This non-maximal motor unit recruitment showed evidences of an unique neural strategy during eccentric contractions (Enoka, 1996), arising from spinal (e.g., facilitation of pre- and post-synaptic inhibitions), and supra-spinal (e.g., cortical excitability enhancement) components (see Duchateau and Baudry, 2014 for a review). Further, it is well-established that unaccustomed or repetitive

eccentric contractions result in structural and histochemical disruptions in the activated muscle, referred to as muscle damage (Armstrong, 1984; Mair et al., 1992). Whilst functional (e.g., drop in muscle strength, muscle soreness) and physiological (e.g., muscle fiber disruptions, inflammatory processes) events associated with muscle damage have been well-described (Mair et al., 1992; Faulkner et al., 1993; Paulsen et al., 2012), neuromuscular causes of exercise-induced muscle damage remain not fully understood.

Previous studies theorized that the lower muscle activation observed during eccentric contractions, compared with the other contraction modes, could generate high tension levels in a reduced active muscle fibers population, favoring mechanical disturbances (Newham et al., 1983; Moritani et al., 1987). Conversely, other authors argued that this incomplete muscle activation could act as a tension-limiting phenomenon protecting against further muscle damage (Westing et al., 1991). Research focused on the repeated bout effect phenomenon, which refers to the protection conferred from an initial eccentric exercise to a second exercise bout, demonstrated the influence of neural factors on the magnitude of muscle damage (McHugh, 2003). For instance, Warren et al. (2000) reported a shift in the EMG frequency content toward a low frequency band in the second bout of eccentric exercise, associated with a reduction in indirect markers of muscle damage (e.g., drop in muscle strength, muscle soreness). These authors suggested that slow-twitch fibers, which are more resilient to muscle damage (Fridén et al., 1983), were preferentially recruited by the central nervous system during the second bout. In addition, other studies showed that an initial eccentric exercise bout of elbow flexors could reduce the muscle damage symptoms of both ipsilateral and contralateral arms (Howatson and van Someren, 2007; Starbuck and Eston, 2012), also suggesting an influence of neural factors on the magnitude of muscle damage. In contrast, Hubal et al. (2007) reported that changes in torque generating capacity after eccentric contractions of elbow flexors were associated with peripheral changes characterized by evoked torque, but not with neural changes measured using both EMG and voluntary activation. Thus, this study suggested that neural factors did not influence eccentric exercise-induced muscle damage. However, the relationship between the central nervous system and eccentric exercise-induced muscle damage has mainly been investigated on the basis of the delayed responses to damaging exercises (Prasartwuth et al., 2005; Hubal et al., 2007; Racinais et al., 2008). Thus, these findings allowed to assess some origins of the force impairments resulting from damaging exercise, without fully explaining the causal mechanisms responsible for muscle damage. As far as can be ascertained, an assessment of central (i.e., central nervous system) and peripheral (i.e., muscle) properties during eccentric contractions has never been explored.

The present study evaluated voluntary activation and evoked torque as indexes of central and peripheral components, respectively, during and after (immediately and 48 h post-exercise) isokinetic eccentric contractions of plantar flexors. Based on previous evidences of a neural influence on muscle damage through repeated bout effect phenomenon (Warren et al., 2000; Howatson and van Someren, 2007), it was

hypothesized that central function assessed during eccentric contraction was related to muscle damage markers. Moreover, peripheral changes during eccentric contractions were expected to be closely related to muscle damage symptoms as muscle function has been suggested to represent the main part of alterations associated with muscle damage (Warren et al., 2002).

MATERIALS AND METHODS

Participants

Eleven healthy young subjects (5 males, 6 females) with no history of neurological or neuromuscular diseases, and not practicing lower limbs resistance training, participated in this study (age: 25.9 ± 3.9 years; height: 173.7 ± 9.9 cm; weight: 68.7 ± 11.4 kg). All participants gave their written informed consent after they have been informed about the experimental procedures and possible risks and discomfort. This study was approved by the local ethics committee and conducted according to the Declaration of Helsinki (2004).

Experimental Design

A cross-sectional study design has been used in the present investigation. Participants attended to three separate sessions. A first test session was dedicated to the assessment of baseline measurements. Two days later, participants performed isokinetic eccentric contractions (i.e., eccentric exercise, section Eccentric Exercise) and the same tests as the initial test session were repeated immediately (POST) and 2 days (48 h) after the exercise.

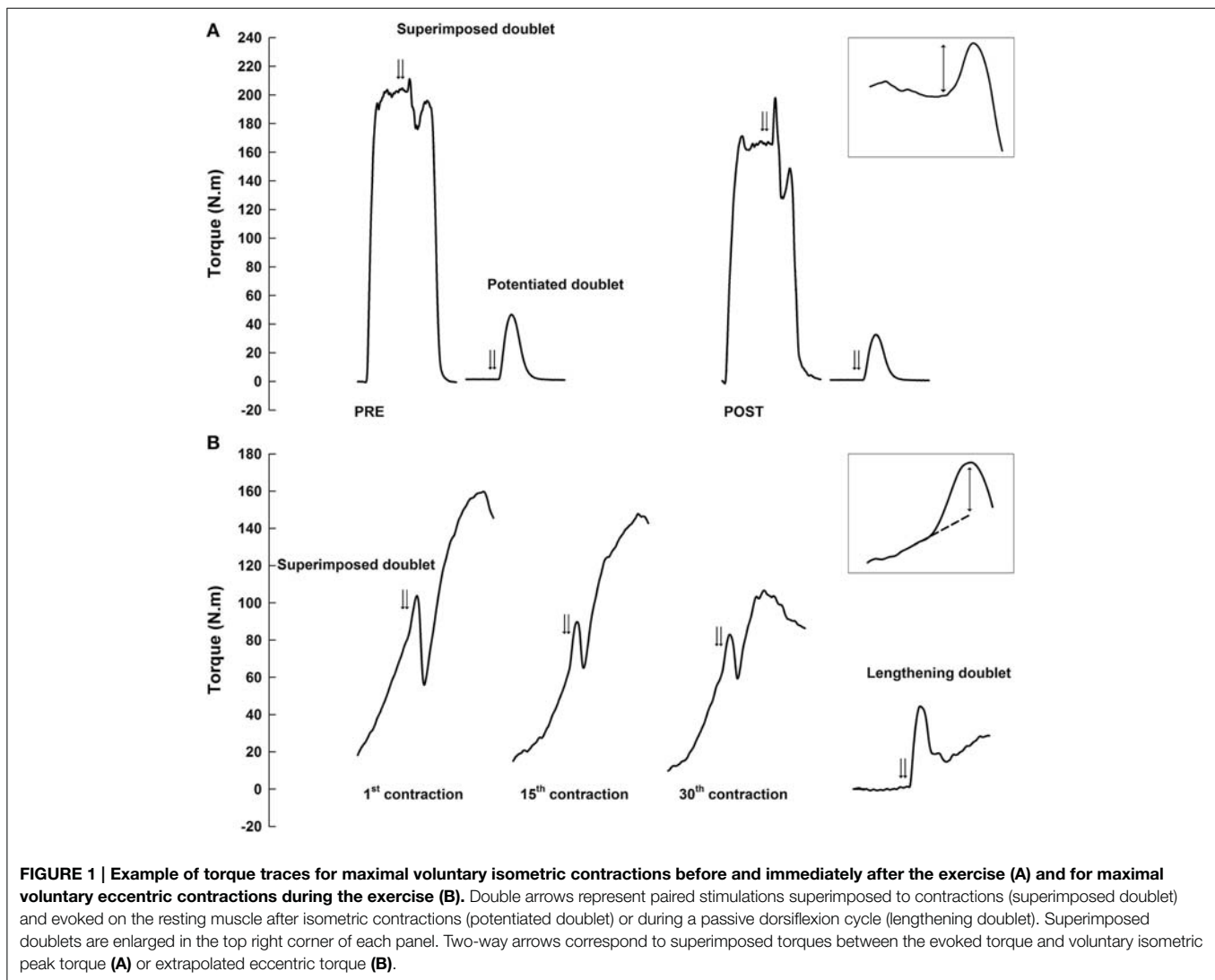
Test Sessions

Voluntary Isometric Peak Torque

Two 3-s isometric maximal voluntary contractions (MVC) of plantar flexors were performed at 90° of ankle joint angle (i.e., foot perpendicular to the tibia), within a 1-min rest period, except at POST where only one trial was achieved to minimize the time elapsed after the exercise. Participants were lying prone (hip angle: $\sim 0^\circ$; knee angle: $\sim 0^\circ$) on a Con-Trex MJ isokinetic dynamometer (CMV AG, Dübendorf, Switzerland) with the right ankle fixed to the dynamometer's attachment with non-compliant straps. A trunk harness system was also attached to the ergometer structure so that the body did not move on the platform. Torque and position signals were digitized by a 12-bit analog to digital converter (DT 9804, Data Translation, Marlboro, USA) and sampled at 5000 Hz.

Neuromuscular Tests

For each MVC, (i) a supramaximal doublet was superimposed to the contraction (superimposed doublet; **Figure 1A**), over the isometric plateau and (ii) a supramaximal doublet was applied at rest, 2 s after the contraction (potentiated doublet). Rectangular paired pulses (duration: 1 ms, frequency: 100 Hz) were delivered by a constant-current Digitimer DS7A electrical stimulator (Digitimer Ltd., Hertfordshire, UK). The cathode (diameter = 1 cm; ADInstruments Pty. Ltd.) was positioned over the tibial nerve, in the popliteal fossa, and the anode (8×13 cm; Stimex, Rouffach, France) under the patella. A light pressure was applied on the cathode to stimulate closer to the nerve throughout



the sessions. At the beginning of all sessions, the first intensity necessary to evoke the maximal amplitude of the twitch torque was determined using a 10-mA increment stimulation ramp. This intensity was increased by 30% for all following measurements.

Muscle Soreness

Muscle soreness was assessed using a 100 mm visual analog scale with an anchor of “no pain” (0 mm) to “intolerable pain” (100 mm). Participants were asked to report the global perceived soreness level on the scale after the investigator palpated the following sites on the *triceps surae*: muscle insertions and muscle bellies of three plantar flexor muscles (i.e., *gastrocnemius medialis*, *gastrocnemius lateralis*, *soleus*).

Eccentric Exercise

Participants were lying prone on the isokinetic dynamometer and their ankle joint was passively moved (3 trials) from 90° to the maximal dorsiflexion angle they were able to achieve without discomfort. The greater angle reached in dorsiflexion

(0°) was set as the limit of the range of motion and the starting position was set to obtain a whole constant range of motion of 60°. Thereafter, participants performed 10 sets of 30 maximal eccentric plantarflexions (2-min rest between sets), without preactivation period, at a constant angular velocity ($45^\circ \cdot s^{-1}$). Participants were vigorously encouraged and the ergometer passively moved the foot to the starting position after each repetition at $45^\circ \cdot s^{-1}$. For each set, supramaximal doublets were software-driven superimposed to the first, 15th and last eccentric contractions when the foot crossed the 90° dynamometer’s angle (i.e., foot perpendicular to the tibia; **Figure 1B**). Immediately after the last repetition of each set, a supramaximal lengthening doublet was applied at the same angle during a passive dorsiflexion cycle ($45^\circ \cdot s^{-1}$). Torque signal was gravity-corrected (i.e., foot and accessory mass) throughout the overall range of motion with a 3rd degree polynomial function of torque measured during passive cycles ($10^\circ \cdot s^{-1}$) performed over the same range of motion (Guilhem et al., 2010; Dello Iacono et al., 2016).

Data Processing

Test Sessions

The voluntary isometric peak torque recorded during MVC was considered for all test sessions. For the considered MVC, the superimposed torque and potentiated torque evoked during and after isometric MVC, respectively, corresponded to the difference between torque before the pulse and the maximal evoked torque (**Figure 1A**). The superimposed torque was systematically corrected as follows to account for pulse delivered away from the actual maximal voluntary torque (Place et al., 2007):

$$ST_{corrected} = ST \times \frac{T_{stim}}{T_{max}} \quad (1)$$

where $ST_{corrected}$ is the corrected superimposed torque; ST is the superimposed torque, T_{stim} is the torque at stimulation time, and T_{max} is the maximal measured torque.

Isometric voluntary activation was calculated using the voluntary activation level (VAL) method (Place et al., 2007) as follows:

$$VAL = \left[1 - \frac{ST_{corrected}}{T_{potentiated}} \right] \times 100 \quad (2)$$

where VAL is the voluntary activation level; $ST_{corrected}$ is the corrected superimposed torque; and $T_{potentiated}$ is the potentiated torque.

Eccentric Exercise

Torque-angle relationship was measured set-by-set over the entire range of motion, excluding contractions with superimposed stimulations, and the mean value of the curve was reported as the mean voluntary torque. During the eccentric contractions, the superimposed torque was assessed by subtracting the maximal evoked torque to the torque that would have occurred without any stimulation at the same angle to the evoked torque (Babault et al., 2001). This “unstimulated” torque was quantified by linear extrapolation of the 50-ms torque preceding the stimulation (extrapolated torque; **Figure 1B**). Eccentric voluntary activation was calculated using the central activation ratio (CAR) method as follows:

$$CAR = \frac{T_{extrapolated}}{(T_{extrapolated} + ST_{corrected})} \times 100 \quad (3)$$

where CAR is the central activation ratio; $T_{extrapolated}$ is the extrapolated torque; and $ST_{corrected}$ is the corrected superimposed torque.

For passive cycles following all sets, the lengthening torque was assessed as the difference between torque before the lengthening doublet and the maximal evoked torque. Then, the lengthening torque was normalized to the baseline isometric potentiated torque.

Statistical Analysis

Outlier analyses were performed for all variables using the absolute deviation around the median (Leys et al., 2013), with a very conservative rejection criterion in accordance with Miller

(1991). None of the participants was detected as outlier whatever the variable.

Statistical tests were performed using Statistica 7.0 software (Statsoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). All data being normally distributed (Shapiro-Wilk test), variables measured during test sessions were compared between times using separated one-way repeated measures ANOVA. During the eccentric contractions, mean voluntary torque and lengthening torque were compared between sets using separated one-way repeated measures ANOVA. CAR was compared between sets and contractions (1st, 15th, and 30th) using two-way repeated measures ANOVA to observe intra- and inter-set changes. Since no contraction main effect was found, CAR was averaged between contractions for each set and compared between sets using one-way repeated measure ANOVA. *Post-hoc* analyses were performed when appropriate using a Newman-Keuls method. Partial eta square ($p\eta^2$) values are reported as measures of effect size, with moderate and large effects considered for $p\eta^2 \geq 0.07$ and $p\eta^2 \geq 0.14$, respectively (Cohen, 1988). Separate linear Pearson's correlations (r) were performed to test for correlations between muscle damage markers at 48 h (i.e., voluntary peak torque and potentiated torque decrements) and neuromuscular parameters measured during (CAR and lengthening torque) and immediately after the exercise (relative changes for VAL and potentiated torque). The significance level was set at $p < 0.05$. Data are expressed as mean \pm standard deviation (SD).

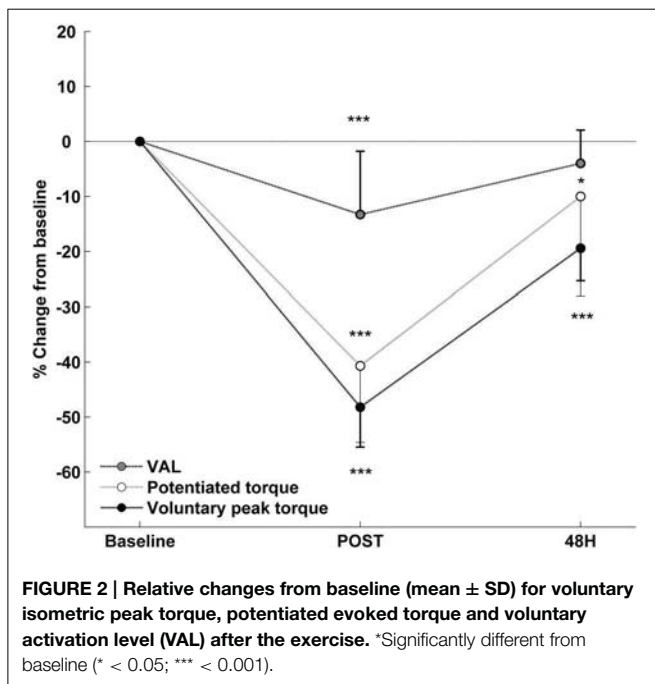
RESULTS

Test Sessions

Compared with baseline, voluntary peak torque (144.2 ± 30.1 vs. 75.1 ± 21.4 N·m; $p < 0.001$, $p\eta^2 = 0.92$), potentiated torque (44.9 ± 7.4 vs. 26.6 ± 7.2 N·m; $p < 0.001$, $p\eta^2 = 0.81$) and VAL (99.5 ± 0.8 vs. $86.3 \pm 11.9\%$; $p < 0.001$, $p\eta^2 = 0.58$) significantly decreased at POST (**Figure 2**). At 48 h, voluntary peak torque (116.3 ± 26.6 N·m; $p < 0.001$) and potentiated torque (40.4 ± 9.5 N·m; $p = 0.041$) remained significantly lower than baseline, while VAL was not significantly different from baseline ($95.5 \pm 6.6\%$; $p = 0.139$). As shown in **Table 1**, the potentiated torque decrement at 48 h was positively correlated ($r = 0.77$; $p < 0.01$) with the decrease in potentiated torque at POST and negatively correlated ($r = -0.71$; $p < 0.05$) with the decrease in VAL at POST. Muscle soreness did not differ from baseline (3.2 ± 4.6 mm) at POST (12.8 ± 18.2 mm), but increased ($p < 0.001$, $p\eta^2 = 0.82$) at 48 h (55.9 ± 19.1 mm).

Eccentric Exercise

Compared with the first set, the mean voluntary torque was significantly reduced from the second (89.1 ± 22.5 vs. 74.8 ± 18.9 N·m; $p < 0.01$; $p\eta^2 = 0.61$; **Figure 3**) to the last set of the exercise (55.1 ± 16.0 N·m; $p < 0.001$). Both lengthening torque (Set 1: 1.30 ± 0.28 vs. Set 10: 0.86 ± 0.23 a.u.; $p < 0.001$; $p\eta^2 = 0.73$) and CAR (Set 1: 87.4 ± 7.7 vs. Set 10: $75.7 \pm 9.9\%$; $p < 0.01$; $p\eta^2 = 0.35$) decreased during the eccentric contractions, with a significant drop from the second and the third set, respectively (**Figure 3**). Lengthening torque and CAR, either measured for the



first set or averaged on the entire exercise, were not significantly correlated with muscle damage markers at 48 h (Table 1).

DISCUSSION

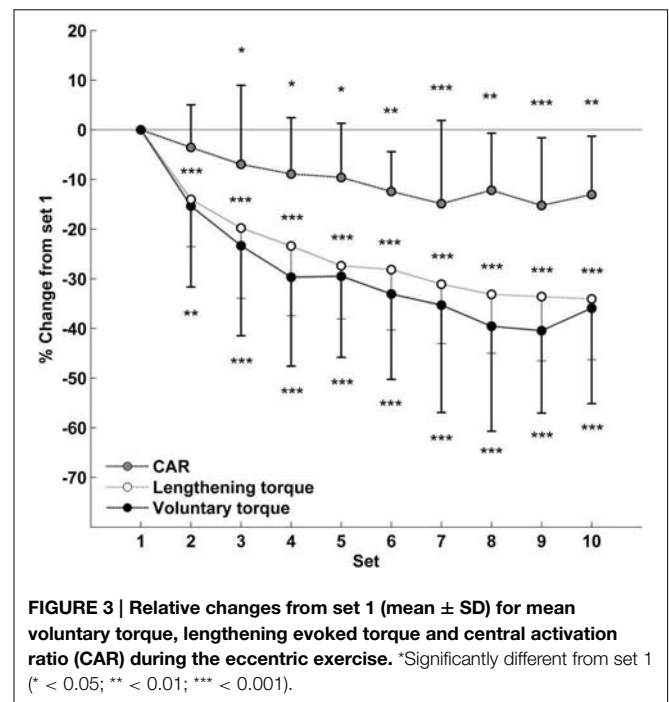
Our results showed a progressive decrease in voluntary torque concomitantly to a significant impairment of both central (voluntary activation) and peripheral (evoked torque) components during eccentric contractions. The long-lasting decrease in muscle strength, measured 2 days after the exercise, was related to changes in both components recorded immediately after the exercise, with no relation with either central or peripheral factors measured during the exercise.

Eccentric contractions induced a reduction in the mean voluntary torque (up to -36%) from the first to the last set. This drop in force-generating capacity was associated with both central and peripheral impairments, as reflected by the concomitant decrease in central activation ratio (up to -13%) and lengthening torque (up to -34%) during the eccentric contractions. The voluntary isometric peak torque also significantly decreased immediately after the eccentric contractions (-48%) and remained impaired 2 days later (-19%). In accordance with Paulsen et al. (2012), such early (approximately -50%) and long-lasting (approximately -20%) reductions in force-generating capacity could reflect histological disruptions classified as “moderate” exercise-induced muscle damage. At the peripheral level, the significant impairment in potentiated torque measured 2 days after the exercise (-10%) also indicated the presence of damage in the exercised muscles. Prasartwuth et al. (2006) stated that monitoring the evoked torque instead of voluntary strength after eccentric contractions could better reflect muscle recovery. However, while long-lasting alterations of muscle function

TABLE 1 | Pearson’s correlation coefficients (r) and p-values (p) for simple regressions between neuromuscular parameters measured during (CAR and lengthening torque) and after (VAL and potentiated torque) the eccentric exercise and both voluntary isometric peak torque and potentiated torque decrements at 48 h.

Variables	Voluntary peak torque decrement at 48 h	Potentiated torque decrement at 48 h
CENTRAL		
Relative change for VAL at POST	$r = 0.22; p = 0.516$	$r = -0.71; p = 0.014^{\#}$
CAR averaged on the entire exercise	$r = 0.16; p = 0.635$	$r = -0.16; p = 0.646$
CAR measured for set 1	$r = 0.39; p = 0.234$	$r = 0.09; p = 0.797$
PERIPHERAL		
Relative change for potentiated torque at POST	$r = -0.09; p = 0.783$	$r = 0.77; p = 0.005^{\#}$
Lengthening torque averaged on the entire exercise	$r = -0.44; p = 0.171$	$r = 0.55; p = 0.081$
Lengthening torque for set 1	$r = -0.52; p = 0.102$	$r = 0.39; p = 0.237$

[#]Significant correlations (p < 0.05).



could be confidently associated with the presence of muscle damage, the drop in force-generating capacity measured during and immediately after the eccentric contractions could be affected by both muscle damage and fatigue (Faulkner et al., 1993).

Excitation-contraction coupling failure has been suggested as a major mechanism responsible for damage-induced peripheral impairments (Warren et al., 2002). Despite the lower energetic cost associated with eccentric contractions compared with

concentric contractions (LaStayo et al., 2014), it is likely that the 300 repeated contractions used in the present study also resulted in metabolic disturbances, representative of neuromuscular fatigue (Pasquet et al., 2000). Further, while muscle soreness and voluntary activation have been shown to behave differently after eccentric contractions (Prasartwuth et al., 2005; Behrens et al., 2012), it is still unclear how nociceptive sensory volleys triggered with the accumulation of biochemical metabolites in the damaged muscle affect neural modulations (Gandevia, 2001; Racinais et al., 2008). Therefore, muscle damage and fatigue processes may involve composite alterations in some components of the muscle function (e.g., excitation-contraction coupling, spinal excitability), and the observed neuromuscular changes must be interpreted with caution.

Stretch amplitude (Nosaka and Sakamoto, 2001), maximum force during an active stretch (Warren et al., 1993), number of eccentric actions (Warren et al., 1993), or training status (Newham et al., 1987) have been suggested as potential determinant factors in magnitude of exercise-induced muscle damage. In a previous study, Hubal et al. (2007) showed that the larger the voluntary strength loss immediately after eccentric contractions, the larger evoked torque decrements, without differences in central activation ratio between low and high responders to muscle damage. These authors concluded that the variability in strength loss after eccentric contractions was mainly driven at the muscle level. In the present study, we found a strong positive correlation between early (POST) and long-lasting (48 h) potentiated torque decrements ($r = 0.77$; $p < 0.01$). This result suggests that the muscular impairments observed in the days following the eccentric exercise were related to the immediate peripheral disruptions. On the basis of observations inferred from the mouse model, Warren et al. (2002) stated that the early force loss after eccentric contractions mainly results from excitation-contraction coupling failure (~75%) and cytoskeletal alterations (~25%), which both persist 24 h after the damaging exercise. Therefore, most of the peripheral determinants of the early strength loss were incompletely recovered in the days following eccentric contractions (Morgan and Allen, 1999; Warren et al., 2002). This feature could partly explain the strong relationship observed between potentiated torque decrements at POST and 48 h in the present study.

Central and peripheral modulations were assessed during the eccentric contractions in an attempt to better identify the relationship between the very early (i.e., from the first contractions) eccentric exercise-induced neuromuscular responses and muscle damage symptoms. Our results showed that the decreases in voluntary peak torque and potentiated torque at 48 h were not related to the lengthening torque, either assessed after the first set or averaged over the entire eccentric exercise (Table 1). Contrary to the initial hypothesis, and despite the close relationship between peripheral function and muscle damage depicted above, peripheral changes observed during the eccentric contractions were not related to the progressive apparition of muscle damage.

In the present study, we found a lower voluntary activation at the onset of the eccentric contractions (~87%) than for

the baseline isometric measurement (~99%). The non-maximal neural activity observed during eccentric contractions has been mainly explained by a facilitation of spinal inhibitory pathways, despite an extra excitatory descending drive from the motor cortex (Gruber et al., 2009). Previous authors suggested that the distinctive motor output involved in eccentric contractions could act as a tension-limiting phenomenon protecting against muscle damage (Westing et al., 1991). However, this specific neural feature has never been directly compared with the magnitude of muscle damage. The present study is the first to appraise the central contribution to eccentric exercise-induced muscle damage by assessing voluntary activation during the eccentric contractions. Contrary to the initial hypothesis, our findings did not underline any relationship between muscle damage symptoms and central activation ratio, either measured during the first set or over the entire eccentric exercise. Therefore, the central nervous system should only have a limited influence on the reduction in muscle function after eccentric contractions (Pasquet et al., 2000; Hubal et al., 2007). However, it must be reminded that the assessment of voluntary activation during the eccentric exercise might represent continuous regulatory mechanisms (e.g., facilitation of inhibitory spinal pathways) associated with central fatigue, which could discredit a real tension-limiting phenomenon.

The reduction in voluntary activation measured immediately after the exercise (POST) constitutes a widespread indicator of central fatigue (Gandevia, 2001). Racinais et al. (2008) reported a decrease in voluntary activation up to 2 days after a 30-min backward downhill walking exercise. This long-lasting decrement in neural activity was suggested to be driven by nociceptive afferents associated with muscle soreness. In the present study, we did not find any alteration of the voluntary activation level 2 days after the exercise, despite a significant increase in muscle soreness. Therefore, as suggested in previous works (Prasartwuth et al., 2005; Behrens et al., 2012), the neural alterations would be only perceptible in a short-term after eccentric contractions, and would be mainly related to fatigue. However, in contrast to Hubal et al. (2007), we found a negative relationship ($r = -0.71$; $p < 0.05$) between the potentiated torque decrement 2 days after damaging exercise, indicator of muscle damage (Prasartwuth et al., 2006), and the early impairment in voluntary activation. In other words, the higher the central alterations after the exercise, the lower the long-lasting strength loss at the muscle level. Therefore, even after a maximal eccentric exercise, a muscle wisdom phenomenon arising from central components would attest for a low magnitude in long-lasting muscle function impairment. However, additional investigations, including comparison with concentric and/or isometric contractions, are needed to inspect the specific origin of central alterations with repeated eccentric contractions.

To summarize, the present study indicated that the progressive decrease in voluntary torque during eccentric contractions of plantar flexors was concomitant to an impairment of both central (voluntary activation) and

peripheral (evoked torque) components. The assessment of voluntary activation during eccentric contractions did not underline any influence of the central nervous system to prevent muscle damage. However, the immediate reduction in both central and peripheral components after the eccentric contractions could reflect the magnitude of long-lasting muscle function impairments. Further investigations are needed to discriminate the contribution of muscle damage and fatigue phenomenon in the neuromuscular responses observed in the early phase after and during the eccentric exercise, by investigating central and peripheral components during other contraction modes (e.g., concentric and isometric).

REFERENCES

- Armstrong, R. B. (1984). Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness: a brief review. *Med. Sci. Sports Exerc.* 16, 529–538. doi: 10.1249/00005768-198412000-00002
- Babault, N., Pousson, M., Ballay, Y., and Van Hoecke, J. (2001). Activation of human quadriceps femoris during isometric, concentric, and eccentric contractions. *J. Appl. Physiol.* (1985) 91, 2628–2634.
- Behrens, M., Mau-Moeller, A., and Bruhn, S. (2012). Effect of exercise-induced muscle damage on neuromuscular function of the quadriceps muscle. *Int. J. Sports Med.* 33, 600–606. doi: 10.1055/s-0032-1304642
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hillsdale, NJ: L. Erlbaum Associates.
- Dello Iacono, A., Padulo, J., and Ayalon, M. (2016). Core stability training on lower limb balance strength. *J. Sports Sci.* 34, 671–678. doi: 10.1080/02640414.2015.1068437
- Duchateau, J., and Baudry, S. (2014). Insights into the neural control of eccentric contractions. *J. Appl. Physiol.* (1985) 116, 1418–1425. doi: 10.1152/jappphysiol.00002.2013
- Enoka, R. M. (1996). Eccentric contractions require unique activation strategies by the nervous system. *J. Appl. Physiol.* (1985) 81, 2339–2346.
- Faulkner, J. A., Brooks, S. V., and Opitck, J. A. (1993). Injury to skeletal muscle fibers during contractions: conditions of occurrence and prevention. *Phys. Ther.* 73, 911–921.
- Fridén, J., Sjöström, M., and Ekblom, B. (1983). Myofibrillar damage following intense eccentric exercise in man. *Int. J. Sports Med.* 4, 170–176. doi: 10.1055/s-2008-1026030
- Gandevia, S. C. (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol. Rev.* 81, 1725–1789.
- 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
- Guilhem, G., Cornu, C., Nordez, A., and Guével, A. (2010). A new device to study isoload eccentric exercise. *J. Strength Cond. Res.* 24, 3476–3483. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181d640ec
- Herzog, W. (2014). Mechanisms of enhanced force production in lengthening (eccentric) muscle contractions. *J. Appl. Physiol.* (1985) 116, 1407–1417. doi: 10.1152/jappphysiol.00069.2013
- Howatson, G., and van Someren, K. A. (2007). Evidence of a contralateral repeated bout effect after maximal eccentric contractions. *Eur. J. Appl. Physiol.* 101, 207–214. doi: 10.1007/s00421-007-0489-5
- Hubal, M. J., Rubinstein, S. R., and Clarkson, P. M. (2007). Mechanisms of variability in strength loss after muscle-lengthening actions. *Med. Sci. Sports Exerc.* 39, 461–468. doi: 10.1249/01.mss.0000247007.19127.da
- Kellis, E., and Baltzopoulos, V. (1995). Isokinetic eccentric exercise. *Sports Med.* 19, 202–222. doi: 10.2165/00007256-199519030-00005
- LaStayo, P., Marcus, R., Dibble, L., Frajacom, F., and Lindstedt, S. (2014). Eccentric exercise in rehabilitation: safety, feasibility, and application. *J. Appl. Physiol.* (1985) 116, 1426–1434. doi: 10.1152/jappphysiol.00008.2013
- Leys, C., Ley, C., Klein, O., Bernard, P., and Licata, L. (2013). Detecting outliers: Do not use standard deviation around the mean, use absolute deviation around the median. *J. Exp. Soc. Psychol.* 49, 764–766. doi: 10.1016/j.jesp.2013.03.013
- Mair, J., Koller, A., Artner-Dworzak, E., Haid, C., Wicke, K., Judmaier, W., et al. (1992). Effects of exercise on plasma myosin heavy chain fragments and MRI of skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* (1985) 72, 656–663.
- 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
- Miller, J. (1991). Reaction time analysis with outlier exclusion: bias varies with sample size. *Q. J. Exp. Psychol. A* 43, 907–912. doi: 10.1080/14640749108400962
- Morgan, D. L., and Allen, D. G. (1999). Early events in stretch-induced muscle damage. *J. Appl. Physiol.* 87, 2007–2015.
- Moritani, T., Muramatsu, S., and Muro, M. (1987). Activity of motor units during concentric and eccentric contractions. *Am. J. Phys. Med.* 66, 338–350.
- Newham, D. J., Jones, D. A., and Clarkson, P. M. (1987). Repeated high-force eccentric exercise: effects on muscle pain and damage. *J. Appl. Physiol.* (1985) 63, 1381–1386.
- Newham, D. J., Mills, K. R., Quigley, B. M., and Edwards, R. H. (1983). Pain and fatigue after concentric and eccentric muscle contractions. *Clin. Sci.* 64, 55–62. doi: 10.1042/cs0640055
- Nosaka, K., and Sakamoto, K. (2001). Effect of elbow joint angle on the magnitude of muscle damage to the elbow flexors. *Med. Sci. Sports Exerc.* 33, 22–29. doi: 10.1097/00005768-200101000-00005
- Pasquet, B., Carpentier, A., Duchateau, J., and Hainaut, K. (2000). Muscle fatigue during concentric and eccentric contractions. *Muscle Nerve* 23, 1727–1735.
- Paulsen, G., Mikkelsen, U. R., Raastad, T., and Peake, J. M. (2012). Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Exerc Immunol Rev* 18, 42–97.
- Place, N., Maffiuletti, N. A., Martin, A., and Lepers, R. (2007). Assessment of the reliability of central and peripheral fatigue after sustained maximal voluntary contraction of the quadriceps muscle. *Muscle Nerve* 35, 486–495. doi: 10.1002/mus.20714
- Prasartwuth, O., Allen, T. J., Butler, J. E., Gandevia, S. C., and Taylor, J. L. (2006). Length-dependent changes in voluntary activation, maximum voluntary torque and twitch responses after eccentric damage in humans. *J. Physiol.* 571, 243–252. doi: 10.1113/jphysiol.2005.101600
- Prasartwuth, O., Taylor, J. L., and Gandevia, S. C. (2005). Maximal force, voluntary activation and muscle soreness after eccentric damage to human elbow flexor muscles. *J. Physiol.* 567, 337–348. doi: 10.1113/jphysiol.2005.087767
- Racinais, S., Bringard, A., Puchaux, K., Noakes, T. D., and Perrey, S. (2008). Modulation in voluntary neural drive in relation to muscle soreness. *Eur. J. Appl. Physiol.* 102, 439–446. doi: 10.1007/s00421-007-0604-7

AUTHOR CONTRIBUTIONS

VD, MJ, SD, AC, LL, AG, and GG: conception and design. VD, MJ, SD, AC, LL, AG, and GG: acquisition, analysis or interpretation of data. VD, MJ, SD, AC, LL, AG, and GG: drafting and revising the article. VD, MJ, SD, AC, LL, AG, and GG: final approval of the version to be published.

ACKNOWLEDGMENTS

The study was supported by grants from the French Ministry of Sports (contract no. 07-006) and the Region Pays de la Loire (ANOPACy project, n°2012-13467).

- Starbuck, C., and Eston, R. G. (2012). Exercise-induced muscle damage and the repeated bout effect: evidence for cross transfer. *Eur. J. Appl. Physiol.* 112, 1005–1013. doi: 10.1007/s00421-011-2053-6
- Warren, G. L., Hayes, D. A., Lowe, D. A., and Armstrong, R. B. (1993). Mechanical factors in the initiation of eccentric contraction-induced injury in rat soleus muscle. *J. Physiol. (Lond)*. 464, 457–475. doi: 10.1113/jphysiol.1993.sp019645
- Warren, G. L., Hermann, K. M., Ingalls, C. P., Masselli, M. R., and Armstrong, R. B. (2000). Decreased EMG median frequency during a second bout of eccentric contractions. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32, 820–829. doi: 10.1097/00005768-200004000-00015
- Warren, G. L., Ingalls, C. P., Lowe, D. A., and Armstrong, R. B. (2002). What mechanisms contribute to the strength loss that occurs during and in the recovery from skeletal muscle injury? *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 32, 58–64. doi: 10.2519/jospt.2002.32.2.58
- Westing, S. H., Cresswell, A. G., and Thorstensson, A. (1991). Muscle activation during maximal voluntary eccentric and concentric knee extension. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 62, 104–108. doi: 10.1007/BF00626764

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 © 2016 Doguet, Jubeau, Dorel, Couturier, Lacourpaille, Guével and Guilhem. 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) or licensor 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.

Synthesis

The **study 3** demonstrated that the ability to fully activate a muscle voluntarily (i.e., voluntary activation) during a single bout of maximal eccentric contractions is not associated with muscle damage symptoms after the exercise. Therefore, strategy of the central nervous system during eccentric contractions would not be associated with muscle damage.

However, the **study 3** presents some methodological limitations. Indeed, the relationship between muscle damage and neural factors was only tested at one single joint angle (or muscle length). However, the two first studies (**studies 1 and 2**) strongly suggested that muscle behavior at long muscle lengths has a predominant influence on muscle damage. Since the central nervous system and muscles interact during contractions, the next study (**study 4**) evaluated whether voluntary activation would be modulated according to the muscle length during maximal eccentric contractions.

STUDY 4**SPECIFIC JOINT ANGLE DEPENDENCY OF VOLUNTARY ACTIVATION DURING ECCENTRIC KNEE EXTENSIONS**

Doguet V., Rivière V., Guével A., Guilhem G., Chauvet L., Jubeau M.

In revision in Muscle & Nerve

ETUDE 4**RELATION SPECIFIQUE ENTRE L'ACTIVATION VOLONTAIRE ET L'ANGLE ARTICULAIRE LORS DE CONTRACTIONS EXCENTRIQUES DES EXTENSEURS DE JAMBE****Résumé**

But de l'étude : La littérature scientifique suggère que l'exercice excentrique réalisé à grandes longueurs musculaires peut influencer de manière importante les réponses neuromusculaires à l'exercice. Toutefois, il reste à déterminer si les variations de longueur musculaire au cours de contractions excentriques peuvent influencer l'activité nerveuse. Cette étude a comparé l'activation volontaire au cours de contractions maximales isométrique, concentrique et excentrique des extenseurs de jambe à différentes longueurs musculaires.

Méthodes : Quinze participants ont réalisé des protocoles de contractions maximales isométriques (×9 contractions), concentriques (×9) et excentriques (×9). Pour chaque protocole, le ratio d'activation centrale (CAR) était aléatoirement mesuré à 50°, 75° ou 100° de flexion du genou (0° = extension complète du genou) à l'aide de doublets de stimulation supra-maximale surimposés à la contraction. **Résultats :** Le CAR augmentait entre 50° et 100° pour les contractions isométriques ($93,6 \pm 3,1$ vs. $98,5 \pm 1,4\%$), concentriques ($92,4 \pm 5,4$ vs. $99,2 \pm 1,2\%$) et excentriques ($93,0 \pm 3,5$ vs. $96,6 \pm 3,8\%$). Le CAR était plus faible lors des contractions excentriques que lors des contractions isométriques et concentriques à 75° et 100°, mais similaire entre les régimes de contraction à 50°. **Conclusions :** Cette étude a conclu que la capacité à activer volontairement les extenseurs de jambe de manière maximale est réduite lors de contractions excentriques par rapport aux autres régimes de contraction à moyennes et grandes longueurs musculaires, mais pas à faibles longueurs musculaires.

Study 4

MUS-16-0556-R1

**Specific joint angle dependency of voluntary activation during eccentric
knee extensions**

Valentin Doguet, MSc,¹ Valentin Rivière, MSc,¹ Arnaud Guével, PhD,¹ Gaël Guilhem, PhD,²
Lucile Chauvet, BSc,¹ and Marc Jubeau, PhD,¹

¹ Laboratory “Movement, Interactions, Performance”, EA 4334, Faculty of Sport Sciences,
University of Nantes, Nantes, France

² French National Institute of Sport (INSEP), Research Department, Laboratory Sport,
Expertise and Performance (EA 7370), Paris, France

Running title: CAR and joint angle

Acknowledgments:

The study was supported by the Region Pays de la Loire (ANOPACy project, n°2012-13467).

ABSTRACT

Introduction: This study compared voluntary activation during isometric, concentric and eccentric maximal knee extensions at different muscle lengths. **Methods:** Fifteen participants performed isometric, concentric and eccentric protocols (9 contractions each). For each protocol, central activation ratio (CAR) was randomly measured at 50°, 75° or 100° of knee joint angle (0° = full knee extension) using superimposed supramaximal paired nerve stimulations during contractions. **Results:** CAR increased between 50° and 100° during isometric (93.6 ± 3.1 vs. $98.5 \pm 1.4\%$), concentric (92.4 ± 5.4 vs. $99.2 \pm 1.2\%$) and eccentric (93.0 ± 3.5 vs. $96.6 \pm 3.8\%$) contractions. CAR was lower during eccentric than both isometric and concentric contractions at 75° and 100°, but similar between contraction types at 50°. **Discussion:** This study concluded that the ability to activate muscle maximally is impaired during eccentric contractions compared with other contraction types at mid and long, but not at short muscle lengths.

Key words: Central activation ratio, Muscle length, Maximal contractions, Isometric, Concentric.

INTRODUCTION

During a voluntary muscle contraction, the properties of the neuromuscular system (e.g., motoneuronal excitability, muscle-tendon properties) and the type of external resistance applied to the muscle may affect the execution of a motor action (Gandevia, 2001 ; Herzog, 2014). Eccentric contractions refer to a voluntary contraction for which the muscle is forcibly lengthened under a resistance load greater than the produced muscle force. This type of contraction has been associated with a unique neural strategy compared with shortening (i.e., concentric) and static (i.e., isometric) contractions (Enoka, 1996 ; Aagaard et al., 2000), but the neural control of eccentric contractions is still debated (see Duchateau & Enoka (2016) and Budini & Tilp (2016) for recent reviews).

Previous studies reported a lower electromyographic (EMG) activity during maximal eccentric contractions compared with isometric or concentric contractions (Westing et al., 1991 ; Aagaard et al., 2000 ; Komi et al., 2000). Further, using the twitch interpolated method, Beltman et al. (2004) measured a significantly lower voluntary activation for knee extensors during eccentric (79%) in comparison with concentric (92%) and isometric (93%) contractions at the optimal knee joint angle (~60°). At a similar knee joint angle (50°), Babault et al. (2001) also reported a reduced voluntary activation during both eccentric (88%) and concentric (90%) knee extensions, when compared with the isometric (95%) contractions. Most of inhibitory processes driving the reduced motoneuronal excitability during eccentric contractions have been suggested to occur at the spinal level (Gruber et al., 2009 ; Duclay et al., 2011 ; Duchateau & Enoka, 2016). For instance, recording evoked motor responses to both transcranial magnetic stimulations of the motor cortex and electrical stimulations at the cervicomedullary junction, Gruber et al. (2009) found signs of enhanced motor cortical excitability that was suggested to counteract the presence of spinal inhibition during eccentric contractions of elbow flexors. Therefore, it seems that the reduction in neural output during eccentric contractions would be closely related to inhibitory afferents from the periphery rather than a reduction of supraspinal drive. Inhibitory afferents from Golgi tendon organs have been suggested to act as a tension-limiting phenomenon to protect muscle against high mechanical constraints during eccentric contractions (Amiridis et al., 1996). However, the magnitude of tension (i.e., torque level) does not seem to be related to the reduced neural activity during maximal eccentric contractions (Pinniger et al., 2000 ; Duclay et al., 2014 ; Duchateau & Enoka, 2016).

Changes in muscle length as well as changes in joint arrangement occurring during dynamic actions, especially eccentric contractions, might also activate type I and II

mechanoreceptor afferent discharges projecting to the spinal cord (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005). Further, both in vitro (Morgan, 1990 ; Morgan & Proske, 2004) and in vivo (Guilhem et al., 2016) studies supported that muscle elements (i.e., sarcomeres or fascicles, respectively) would be specifically stretched on the last part of a contraction range during an active muscle lengthening (i.e., eccentric contraction). Therefore, muscle-tendon unit and/or joint mechanical changes that occur during maximal eccentric contractions might differently discharge length-dependent (i.e., muscle spindles) and position-dependent (i.e., joint receptors) mechanoreceptors over a contraction range. In that case, it is likely that motoneuronal activity would be modulated according to the muscle length during eccentric contractions. Previous studies already demonstrated an influence of muscle length on voluntary activation during isometric and concentric contractions of knee extensors (Suter & Herzog, 1997 ; Becker & Awiszus, 2001 ; Babault et al., 2003 ; Kubo et al., 2004). However, less is known about muscle length dependency of neural control during eccentric contractions. It is possible that peripheral inhibitory volleys, such as autogenic inhibition of Ia afferents, Ib reciprocal inhibition or recurrent Renshaw inhibition (Duclay et al., 2011), predominantly affect motoneuronal excitability at extreme muscle stretching (i.e., long muscle length) during eccentric contractions.

The present study compared voluntary activation at three knee joint angles representing short, mid and long muscle lengths during isometric, concentric and eccentric maximal contractions of knee extensors. The purpose of the study was to further explore the influence of muscle length on voluntary activation during maximal voluntary contractions in relation to the type of contraction. Given that inhibitory spinal regulations should increase with muscle-tendon unit lengthening, it was hypothesized that the increase in muscle length induced a larger reduction in voluntary activation during eccentric contractions than isometric and concentric contractions.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Fifteen young males (21.9 ± 4.2 yrs; 178.3 ± 7.0 cm; 70.1 ± 7.5 kg) with no history of neurological illness or musculoskeletal injury of the right knee extensors and not performing lower limb resistance training participated in this study. Sample-size calculation was performed using G*Power (version 3.1.9.2; Kiel University, Kiel, Germany) (Faul et al., 2007), for an expected “medium” effect size ($f^2 = 0.25$) for voluntary activation change between contraction types and knee joint angles, with α level of 0.05, power ($1-\beta$) of 0.8 and correlation among repeated measures of 0.85. After being informed about the experimental procedures and possible risks and discomfort, all volunteers gave their written consent to participate in the study, which was approved by the local ethics and was in accordance with the Helsinki Declaration.

Study design

After a warm-up consisting of 15 progressive (from 20% to 100% of estimated maximal force) isometric and extension-flexion concentric cycles of knee extensors, participants performed isometric, concentric and eccentric protocols. For each protocol, 9 maximal voluntary contractions (MVC) of the knee extensors were performed and voluntary activation was randomly assessed at short (50° of knee joint angle; $0^\circ =$ full knee extension), mid (75°) or long (100°) muscle lengths (3 MVCs for each knee joint angle; Figure 1). The three protocols were performed in a randomized order among the participants, and separated with 10 min rest periods.

Setup

Participants were firmly attached to a Con-Trex[®] MJ isokinetic dynamometer (CMV AG, Dübendorf, Switzerland; device error = 0.5%) with an 85° hip angle ($0^\circ =$ full hip extension) and the right knee joint axis aligned to the dynamometer rotation axis. Torque and angular position were digitized using a 16-bit analog to digital converter module (PCI 6034E, National Instruments[®], Austin, Texas, USA) and sampled in real-time at 2000 Hz in a data acquisition software (NeuroEval[®] version 1, University of Nantes, Nantes, France). Torque signal was gravity-corrected over the entire range of motion, with a 3rd degree polynomial function, and low-pass filtered at 50 Hz, with a 2nd order zero-lag Butterworth filter. Angular position signal was low-pass filtered at 20 Hz, with a 2nd order zero-lag Butterworth filter. Participants received a visual feedback of their torque trace during all contractions.

Single and paired (frequency: 100 Hz) rectangular pulses were software-triggered (NeuroEval[®] version 1, University of Nantes, Nantes, France) and delivered by a constant-current (400 V output voltage, pulse duration: 1 ms) electrical stimulator (Digitimer[®] DS7A, Digitimer Ltd., Hertfordshire, UK) using a cathode (diameter = 1 cm; ADInstruments[®] Pty Ltd., Bella Vista, New South Wales, Australia), positioned in front of the femoral nerve, and an anode (50 × 90 mm; Stimex[®], Rouffach, France) placed under the gluteal fold. During all stimulations, a constant pressure was systematically applied on the cathode, by the same experienced investigator, to minimize the distance between the cathode and the femoral nerve. Before the first protocol, the optimal intensity of stimulation was determined at rest to avoid the occurrence of fatigue, by delivering single pulses with a 10 mA increment and a 10 s inter-stimulus interval, from the motor threshold until the evoked torque plateaued (I_{\max}). Then, I_{\max} was assessed for 50° and 100° using short intensity ranges from - 20% to + 20% of I_{\max} measured at 75°, with a 5 mA increment and a 10 s inter-stimulus interval. I_{\max} measured at each angle was increased by 25% for the following measurements to ensure the supramaximality of the stimulation intensity during contractions (Place et al., 2007). No difference ($p = 0.73$) was found between I_{\max} used for 50° (88.4 ± 22.8 mA), 75° (88.4 ± 22.8 mA) and 100° (87.5 ± 22.7 mA).

Isometric protocol

Participants performed nine 3-s isometric MVCs at 50° (× 3 trials), 75° (× 3) and 100° (× 3) of knee joint angle, in a random order (e.g., 1st contraction: 50°, 2nd: 75°, 3rd: 50°, 4th: 100°, ... 9th: 100°). During MVCs, participants were asked to maintain maximal engagement during the entire contraction time, and they were verbally encouraged. MVCs were separated with a 1 min 30 s rest period to avoid fatigue process. For each MVC, I_{\max} paired stimulations were manually triggered during the contraction, when the torque plateaued (Figure 1A). Superimposed torque was calculated as the difference between torque before the stimulation and post-stimulus evoked peak torque. Torque measured at the stimulation time corresponded to the voluntary torque at the target knee angle.

Concentric and eccentric protocols

For concentric protocol, participants performed nine isokinetic (at $60^\circ \cdot s^{-1}$) concentric MVCs from 110° to 20° of knee joint angle. For eccentric protocol, participants performed nine isokinetic (at $60^\circ \cdot s^{-1}$) eccentric MVCs from 20° to 110° of knee joint angle. For both protocols, contractions were separated with a 1 min 30 s rest period. During MVCs,

participants were asked to contract their quadriceps the fastest and the hardest as possible, during the whole contraction range, and were verbally encouraged. No isometric preactivation phase was used during dynamic protocols. I_{\max} paired stimulations were automatically software-driven delivered to the contraction when the angular position crossed 50° ($\times 3$ trials), 75° ($\times 3$) or 100° ($\times 3$) of knee angle (Figure 1B & C), angles being tested in a random order (e.g., 100° , 75° , 75° , ... 50°). Voluntary torque corresponding to the target knee joint angle was estimated using a linear extrapolation of the 50-ms torque signal recorded before the stimulation time (Figure 1B) (Gandevia et al., 1998 ; Babault et al., 2001). Superimposed torque corresponded to the difference between the post-stimulus evoked peak torque and the extrapolated torque measured at the same knee joint angle.

Voluntary activation calculation

Voluntary activation was calculated for each trial using the central activation ratio (CAR) method as the following, and the mean of the three trials were measured for each contraction type and knee joint angle:

$$CAR = \frac{T_{\text{angle}}}{T_{\text{angle}} + T_{\text{sup}}} \times 100 \quad [1]$$

where T_{angle} is the voluntary (or extrapolated) torque at knee angle; and T_{sup} is the superimposed torque.

Voluntary activation has been widely measured during both isometric (Newman et al., 2003 ; Kubo et al., 2004 ; Kluka et al., 2015) and dynamic (Gandevia et al., 1998 ; Babault et al., 2001 ; Babault et al., 2003) contractions using the voluntary activation level calculation method (i.e., using stimulations delivered during a voluntary contraction and at rest). However, Arampatzis et al. (2007) asserted that normalizing the evoked torque superimposed to the voluntary contraction (i.e., superimposed torque) to an evoked torque at rest introduced a bias in voluntary activation estimation due to changes in muscle length between conditions. Conversely, the CAR calculation method, which does not require to evoke a resting doublet torque (see Equation 1), has rarely been used during dynamic contractions (Doguet et al., 2016). The present results showed a good within-subject reliability (assessed using the coefficient of variation) for CAR at all knee joint angles during isometric (50° : 2.2%; 75° : 1.0%; 100° : 0.8%), concentric (50° : 4.6%; 75° : 3.1%; 100° : 2.1%) and eccentric (50° : 3.2%; 75° : 4.4%; 100° : 3.7%) contractions. Hence, this method was then considered as a reliable estimation of voluntary activation.

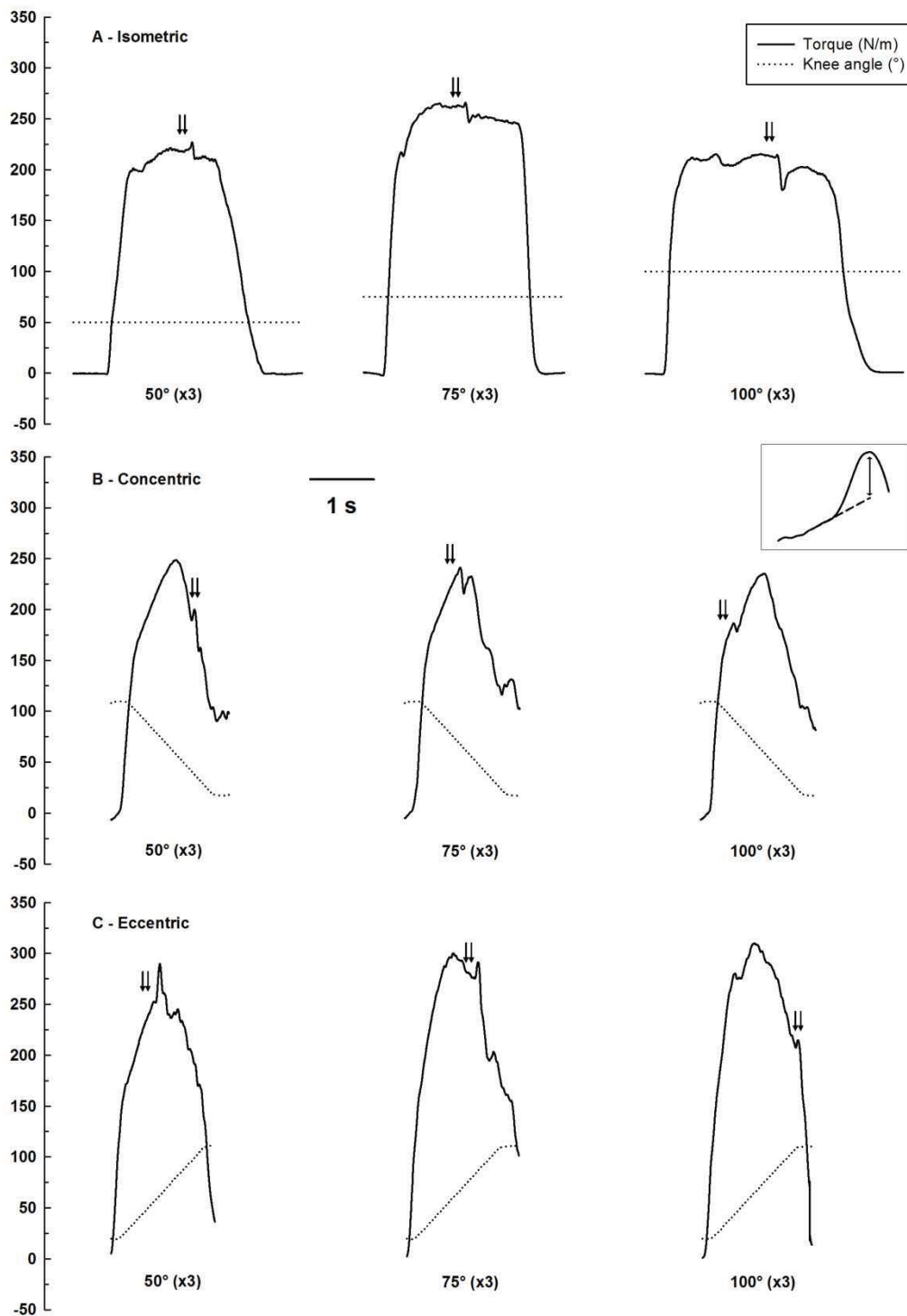


Figure 1. Example of torque (continuous lines) and angular position (dotted lines) signals during isometric (panel A), concentric (panel B) and eccentric (panel C) protocols of one subject. Double arrows represent paired stimulations delivered at 50° (left traces), 75° (center traces) and 100° (right traces) of knee joint angle, during maximal voluntary contractions. An example of torque following superimposed paired stimulations during dynamic contractions is enlarged in a frame at the right of the panel B. Two-way arrow represents torque between the electro-induced torque (superimposed torque; continuous line) and extrapolated torque (dashed line).

Statistical analysis

Data are expressed as mean \pm standard deviation (SD). Statistical analysis was performed using Statistica 7.0 software (Statsoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). All data being normally distributed (Shapiro-Wilk's test), CAR, voluntary torque and superimposed torque were compared between contraction types (isometric, concentric & eccentric) and knee joint angles (50°, 75° & 100°) using two-way repeated measures ANOVAs. When the sphericity assumption in repeated measures ANOVAs was violated (Mauchly's test), a Geisser-Greenhouse correction was used. Post-hoc analysis was conducted using Fisher LSD test. Significance level was set at $p < 0.05$, and effect-size was reported using partial eta square ($\rho\eta^2$) value, with 0.07 and 0.14 for medium and large effect size, respectively (Cohen, 1988). Due to the ceiling effect (and low between-subject variability) of CAR values, intraclass correlation coefficient was not calculated (Place et al., 2007). Coefficient of variation (CV) was used to measure within-subject reliability for CAR in all test conditions, and was calculated as follows (Hopkins, 2000):

$$CV = \left[\frac{((sdiff_{2-1} + sdiff_{3-2}) \div 2) \div \sqrt{2}}{X} \right] \times 100 \quad [2]$$

where $sdiff_{2-1}$ and $sdiff_{3-2}$ represent the standard deviations of individual difference score between successive trials 2-1 and 3-2, respectively; and X represents the mean value of the considered contraction type and knee joint angle.

RESULTS

No contraction type main effect ($p = 0.070$; $\rho\eta^2 = 0.19$) was found for CAR between isometric, concentric and eccentric contractions. An angle main effect ($p < 0.001$; $\rho\eta^2 = 0.73$) showed that CAR significantly increased from 50° to 75° ($p < 0.001$) and from 75° to 100° ($p < 0.01$), for all contraction types. A contraction type \times angle interaction ($p < 0.05$; $\rho\eta^2 = 0.19$) showed that CAR did not increase from 50° to 75° during eccentric contractions ($p = 0.241$) and from 75° to 100° during isometric contractions ($p = 0.104$). No significant differences were found for CAR between isometric and concentric contractions, regardless of the knee joint angle ($p > 0.159$). CAR was not significantly different between eccentric and both isometric ($p = 0.526$) and concentric ($p = 0.434$) contractions at 50° , but was lower during eccentric than isometric and concentric contractions at both 75° ($p < 0.001$) and 100° ($p < 0.05$) of knee joint angle (Figure 2).

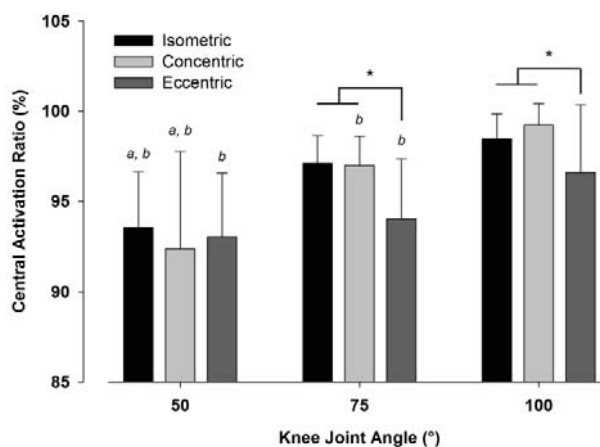


Figure 2. Central activation ratio measured for isometric, concentric and eccentric contractions, at 50° , 75° and 100° of knee joint angle. ^a: significantly different from 75° (< 0.05); ^b: significantly different from 100° (< 0.05); *: significantly different from both concentric and isometric (< 0.05).

A contraction type main effect ($p < 0.001$; $\rho\eta^2 = 0.68$) showed that voluntary torque was greater during eccentric than both isometric ($p < 0.01$) and concentric ($p < 0.001$) contractions, and it was greater ($p < 0.001$) during isometric than concentric contractions. An angle main effect ($p < 0.001$; $\rho\eta^2 = 0.69$) showed that voluntary torque was greater ($p < 0.001$) at 75° than both 50° and 100° of knee joint angle, with no difference ($p = 0.361$) between 50° and 100° . A contraction type \times angle interaction ($p < 0.001$; $\rho\eta^2 = 0.74$) showed that voluntary torque increased from 50° to 75° during isometric and concentric, but not during eccentric contractions, and decreased from 75° to 100° for all contraction types (Table 1). The interaction also showed that voluntary torque was higher during eccentric than both isometric ($p < 0.001$ & $p < 0.05$, respectively) and concentric ($p < 0.001$ & $p < 0.05$,

respectively) contractions at 50° and 100°, and higher ($p < 0.001$) during eccentric than concentric contractions at 75°. Voluntary torque was lower ($p < 0.001$) during concentric than isometric contractions at 50° and 75°, but no difference ($p = 0.52$) was found between the two contractions types at 100°.

A contraction type main effect ($p < 0.01$; $\rho\eta^2 = 0.48$) showed that superimposed torque was greater ($p < 0.001$) for eccentric than both isometric and concentric contractions, with no difference ($p = 0.351$) between isometric and concentric contractions. An angle main effect ($p < 0.001$; $\rho\eta^2 = 0.74$) showed that superimposed torque was greater ($p < 0.001$) at 50° than both 75° and 100° of knee joint angle, and greater ($p < 0.001$) at 75° than 100°. No contraction type \times angle interaction ($p = 0.329$; $\rho\eta^2 = 0.08$) was found for superimposed torque (Table 1).

Table 1. Raw values (mean \pm SD) for voluntary torque and superimposed torque measured at 50°, 75° and 100° of knee joint angle during maximal isometric, concentric and eccentric contractions.

Variable	Isometric	Concentric	Eccentric
Voluntary Torque (Nm)			
50°	192.0 \pm 31.8 ^a	* 138.9 \pm 36.8 ^{a, b}	*, # 247.9 \pm 29.0 ^b
75°	246.4 \pm 32.5 ^b	* 196.0 \pm 35.7 ^b	# 248.7 \pm 44.0 ^b
100°	184.9 \pm 31.4	181.2 \pm 30.7	*, # 196.4 \pm 36.8
Superimposed Torque (Nm)			
50°	12.7 \pm 5.8	11.2 \pm 9.0	18.2 \pm 8.7
75°	7.2 \pm 3.8	5.9 \pm 3.2	14.9 \pm 6.8
100°	2.6 \pm 2.0	1.3 \pm 2.1	6.1 \pm 5.3

*: significantly different from isometric ($p < 0.05$)

#: significantly different from concentric ($p < 0.05$)

^a: significantly different from 75° ($p < 0.05$)

^b: significantly different from 100° ($p < 0.05$)

DISCUSSION

The current study compared quadriceps voluntary activation at three different knee joint angles (50°, 75° and 100°) during isometric, concentric and eccentric contractions to test the hypothesis that muscle length would mainly affect voluntary activation during eccentric contractions. While the voluntary activation increased between 50° and 100° of knee joint angle for all contractions types, voluntary activation was lower during eccentric contractions compared with isometric and concentric contractions at mid and long muscle lengths, but was similar between contraction types at short muscle length.

Muscle length-dependency of voluntary activation

In the present study, voluntary activation significantly increased between 50° and 100° of knee joint angle during isometric (+5% absolute change), concentric (+7%) and eccentric (+4%) contractions (Figure 2). Previous studies also reported an increase in voluntary activation with the increase in quadriceps length during isometric (Becker & Awiszus, 2001 ; Kubo et al., 2004 ; Kluka et al., 2015) and concentric (Babault et al., 2003) maximal contractions. This greater central drive has been proposed to rely on a facilitation of the fusimotor-driven Ia discharge with the increase in muscle length, which could increase the excitatory post-synaptic potential (Westing et al., 1991 ; Becker & Awiszus, 2001 ; Kubo et al., 2004). Beyond muscle spindle discharge, afferents from joint mechanoreceptors have also been proposed as potential candidates that might modulate voluntary activation over the knee joint range of motion (Suter & Herzog, 1997 ; Becker & Awiszus, 2001 ; Babault et al., 2003). For instance, Suter & Herzog (1997) stated that the unload of the anterior cruciate ligament with the knee flexion could explain an increase in quadriceps voluntary activation above 75° of knee joint angle. Conversely, changes in non-reciprocal inhibition from Golgi tendon organs do not seem to contribute to the increased voluntary activation with the flexion of knee joint angle, as supported by the similar levels of torque produced at 50° and 100° of knee joint angle during isometric contractions, while voluntary activation was greater in the latter condition. However, the knee joint torque does not only depend on quadriceps muscle force, but also varies according to the patella tendon moment arm over a contraction range (Krevolin et al., 2004). This should be taken into account in regard to the possible existence of a tension limiting phenomenon. Substantive changes in muscle fiber arrangement (Leedham & Dowling, 1995 ; Becker & Awiszus, 2001), intrinsic muscle properties such as calcium release sensitivity (Frigon et al., 2011), and elastic component properties (Maganaris & Paul, 1999 ; Kawakami et al., 2002a) due to changes in the length of quadriceps muscle-tendon units are

potential additional factors that could affect the evoked torque responses and the estimation of voluntary activation (Babault et al., 2003 ; Prasartwuth et al., 2006). For instance, an increase in voluntary activation with changes in joint angle might enable to compensate mechanical disadvantages, such as a reduced number of contractile protein attachments or a lower tendon stiffness (Babault et al., 2003 ; Kluka et al., 2015). Therefore, mechanical disadvantages (e.g., contractile protein attachments, lever arm) may explain why the angle with the greatest voluntary activation (100°) was not associated with the greatest torque production for all contraction types. It should be noted that some authors also showed opposite results (Suter & Herzog, 1997 ; Babault et al., 2003), i.e., increase in voluntary activation with the decrease in muscle length, or no relationship (Newman et al., 2003) between quadriceps voluntary activation and knee joint angle during maximal isometric contractions. Beside the compound influences of physiological mechanisms previously mentioned, these discrepancies might also arise from the various methodologies employed across the studies, such as the joint angles tested, number of impulses (single vs. triplet), type of stimulation (electrical vs. magnetic) or nature of control twitch (unpotentiated vs. potentiated) (Miller et al., 1999 ; Folland & Williams, 2007 ; Place et al., 2007). It should further be noted that it is unlikely that the present findings would have been biased by fatigue manifestation since tested knee joint angles were randomized and rest periods were allotted between protocols.

Babault et al. (2003) reported that voluntary activation increased at more flexed knee joint angles (i.e., at longer muscle lengths) for fast ($120^\circ \cdot s^{-1}$), but not for slow ($30^\circ \cdot s^{-1}$) concentric contractions. Thus, the movement velocity can also influence the voluntary activation during dynamic contractions. Only a few studies explored the velocity-dependency of neural activity (Kellis & Baltzopoulos, 1998 ; Babault et al., 2003), and the underlying mechanisms of this relationship are unclear; however, it is possible that the present results were only conclusive for the angular velocity used during dynamic contractions ($60^\circ \cdot s^{-1}$). Pierrot-Deseilligny & Burke (2005) stated that the central nervous system critically depresses the presynaptic inhibition of the activated muscle at the onset of a voluntary motor action to promote motor adjustments by muscle spindles (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005). While this mechanism is likely to act during isometric contractions, it could mostly affect the voluntary activation measured at the onset of concentric and eccentric contractions in the present study. Indeed, 167 and 500 ms elapsed between the contraction initiation and the earliest electrical stimulation during concentric (100°) and eccentric (50°) contractions, respectively, whereas stimulation was systematically delivered after subject reached the torque plateau (>1 s) during isometric contractions. Since it has been reported that torque

peaked only ~300 ms after the onset of a maximal voluntary contraction (Thorstensson et al., 1976), it is possible that voluntary torque was not maximal at 100° of knee joint angle during concentric contractions. In that case, voluntary activation measured at long muscle length during concentric contractions might be underestimated in the present study. However, in the present study, the greater voluntary activation was obtained at 100° compared to 50° of knee joint angle for all contraction types, despite different stimulation timings (e.g., at the onset of the range during concentric contractions and at the end of the range during eccentric contractions). Therefore, the concomitant increases in voluntary activation and muscle length were believed to be physiologically significant rather than a matter of stimulation timing. Spinal and supraspinal processes responsible for increased neural activity with the increase in muscle length (or knee joint angle) need to be further investigated using EMG recordings and stimulations techniques (e.g., electrical nerve stimulation, transcranial magnetic stimulation), during maximal voluntary contractions.

Specific voluntary activation during eccentric contractions

As for isometric and concentric contractions, and contrarily to the initial hypothesis, voluntary activation increased with the increase in muscle length during eccentric contractions. This finding suggests that common neural mechanisms likely modulate motoneuronal excitability over the joint range of motion between contraction types. However, voluntary activation was lower during eccentric contractions than both isometric and concentric contractions at mid and long (75° and 100° of knee joint angle), but not at short (50°) muscle lengths (Figure 2). Thus, the present study confirmed the existence of a unique strategy of the central nervous system during eccentric contractions (Enoka, 1996 ; Aagaard et al., 2000), but suggested that this specific neural control would not be verified at short muscle length.

The exact mechanisms driving the reduction in motoneuronal activity during eccentric contractions remain uncertain, but previous studies argued that the failure would mainly arise from spinal inhibitory processes (Gruber et al., 2009 ; Duclay et al., 2011, 2014 ; Duchateau & Enoka, 2016). For instance, Duclay et al. (2011) reported that soleus H-reflex was depressed during maximal eccentric contractions compared with isometric and concentric contractions of plantar flexors. This H-reflex depression was mainly attributed to an autogenic presynaptic inhibition of Ia afferents resulting from their own activation with stretching of muscle spindles, and postsynaptic inhibitory potentials from various sensory feedback (e.g., Ib reciprocal inhibition, recurrent inhibition) (Hultborn et al., 1987b ; Petersen et al., 2007 ;

Duclay et al., 2011). Grospretre et al. (2014) recently showed that presynaptic inhibition of Ia terminals of triceps surae muscles was reduced when cortical activity is artificially improved by transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex during eccentric, but not concentric and isometric contractions of plantar flexors. Thus, it is possible that presynaptic inhibition of Ia terminals account for the main part of the reduction in voluntary activation during eccentric contractions in the present study. Given that no relationship was observed between the magnitude of depression in neural activity and torque production, previous studies (Pinniger et al., 2000 ; Gruber et al., 2009 ; Duclay et al., 2014) refuted the hypothesis of a tension-limiting phenomenon from Golgi tendon organ afferents during eccentric contractions (Westing et al., 1991 ; Amiridis et al., 1996). However, the present data cannot exclude the involvement of Golgi tendon organ afferents on neural activity during eccentric contractions since voluntary activation only increased between 75° and 100° of knee joint angle (Figure 2), when torque production decreased (Table 1). It should be noted that voluntary activation only represents global changes in neural function, which did not allow to determine whether neural inhibitions arose from the active muscle lengthening (i.e., muscle spindles discharge), tendon strain (i.e., Golgi tendon organs discharge) or even changes in joint arrangement (i.e., joint mechanoreceptors discharge). It is also unclear whether a compensatory phenomenon from supraspinal centers, which has been suggested to partly compensate the spinal inhibitory processes during eccentric contractions (Gruber et al., 2009), could modulate the neural control of eccentric contractions according to the muscle length.

As described above, current knowledge suggests that facilitations of inhibitory afferents from various peripheral mechanoreceptors, especially muscle spindles, would play a major role in the reduction of motoneuronal activity during eccentric contractions. However, the similar voluntary activation observed between contraction types at 50° of knee joint angle (Figure 2) suggested that these sensory volleys might be less pronounced, or more compensated by supraspinal centers, at short muscle lengths (or flexed angles). Again, voluntary activation should be interpreted with caution since it cannot enable localizing responsible mechanisms in the global nervous system; however, this finding suggested that the muscle length-dependency might have a greater influence than tension-dependency on neural inhibitions during eccentric contractions. Indeed, voluntary activation was similar to other contraction types during eccentric contractions at 50° of knee joint angle despite the greater produced torque for eccentric (Table 1). Conversely, at 75° of knee joint angle, when the muscle-tendon unit is stretched, voluntary activation was lower for eccentric than both isometric and concentric contractions while torque production only increased for the two

latter contraction types. It should be remembered that timing between the contraction onset and the stimulation at 50° during eccentric contractions (500 ms) should be long enough to allow the full rising in torque (~300 ms; Thorstensson et al. (1976)), thus preventing underestimation of voluntary activation for this condition. Therefore, the ability of the central nervous system to activate the exercised muscle seems to fail only at mid and long muscle lengths. This finding could emphasize the contribution of muscle spindles in neural control of eccentric contractions. The interaction between neural and mechanical factors of motor control over an eccentric contraction range needs to be directly explored by monitoring neural excitability and muscle length concomitantly during eccentric contractions.

Conclusion

The present study demonstrated that an increase in muscle length is accompanied by increased voluntary activation during maximal isometric, concentric and eccentric contractions of the knee extensors. In addition, voluntary activation was lower during eccentric than isometric and concentric contractions at mid and long, but not at short muscle lengths. These findings suggest that, although common neural mechanisms might regulate motoneuronal activity between contraction types, neural strategy is specifically modulated over the range of motion during eccentric contractions. The specific muscle length dependency of neural activity observed during eccentric contractions needs to be further explored by investigating spinal and supraspinal modulations acting over the range of motion during muscle-tendon unit lengthening.

REFERENCES

- Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson SP, Halkjaer-Kristensen J & Dyhre-Poulsen P (2000). Neural inhibition during maximal eccentric and concentric quadriceps contraction: effects of resistance training. *J Appl Physiol* **89**, 2249-2257.
- Amiridis IG, 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 Occup Physiol* **73**, 149-156.
- Arampatzis A, Mademli L, De Monte G & Walsh M (2007). Changes in fascicle length from rest to maximal voluntary contraction affect the assessment of voluntary activation. *J Biomech* **40**, 3193-3200.
- 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.
- Babault N, Pousson M, Michaut A & Van Hoecke J (2003). Effect of quadriceps femoris muscle length on neural activation during isometric and concentric contractions. *J Appl Physiol* **94**, 983-990.
- Becker R & Awiszus F (2001). Physiological alterations of maximal voluntary quadriceps activation by changes of knee joint angle. *Muscle Nerve* **24**, 667-672.
- Beltman JG, Sargeant AJ, 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.
- Budini F & Tilp M (2016). Changes in H-reflex amplitude to muscle stretch and lengthening in humans. *Rev Neurosci* **27**, 511-522.
- Cohen J (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. L. Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ.
- Doguet V, Jubeau M, Dorel S, Couturier A, Lacourpaille L, Guevel A & Guilhem G (2016). Time-Course of Neuromuscular Changes during and after Maximal Eccentric Contractions. *Front Physiol* **7**, 137.
- Duchateau J & Enoka RM (2016). Neural control of lengthening contractions. *J Exp Biol* **219**, 197-204.
- Duclay J, Pasquet B, Martin A & Duchateau J (2011). Specific modulation of corticospinal and spinal excitabilities during maximal voluntary isometric, shortening and lengthening contractions in synergist muscles. *J Physiol* **589**, 2901-2916.
- Duclay J, Pasquet B, Martin A & Duchateau J (2014). Specific modulation of spinal and cortical excitabilities during lengthening and shortening submaximal and maximal contractions in plantar flexor muscles. *J Appl Physiol* **117**, 1440-1450.
- Enoka RM (1996). Eccentric contractions require unique activation strategies by the nervous system. *J Appl Physiol* **81**, 2339-2346.
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG & Buchner A (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* **39**, 175-191.
- Folland JP & Williams AG (2007). Methodological issues with the interpolated twitch technique. *J Electromyogr Kinesiol* **17**, 317-327.
- Frigon A, Thompson CK, Johnson MD, Manuel M, Hornby TG & Heckman CJ (2011). Extra forces evoked during electrical stimulation of the muscle or its nerve are generated and modulated by a length-dependent intrinsic property of muscle in humans and cats. *J Neurosci* **31**, 5579-5588.
- Gandevia SC (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* **81**, 1725-1789.

- Gandevia SC, Herbert RD & Leeper JB (1998). Voluntary activation of human elbow flexor muscles during maximal concentric contractions. *J Physiol* **512** (Pt 2), 595-602.
- Grospretre S, Papaxanthis C & Martin A (2014). Modulation of spinal excitability by a sub-threshold stimulation of M1 area during muscle lengthening. *Neurosci* **263**, 60-71.
- Gruber M, Linnamo V, Strojnik V, Rantalainen T & Avela J (2009). Excitability at the motoneuron pool and motor cortex is specifically modulated in lengthening compared to isometric contractions. *J Neurophysiol* **101**, 2030-2040.
- Guilhem G, Doguet V, Hauraix H, Lacourpaille L, Jubeau M, Nordez A & Dorel S (2016). Muscle force loss and soreness subsequent to maximal eccentric contractions depend on the amount of fascicle strain in vivo. *Acta Physiol* **217**, 152-163.
- Herzog W (2014). Mechanisms of enhanced force production in lengthening (eccentric) muscle contractions. *J Appl Physiol* **116**, 1407-1417.
- Hopkins WG (2000). Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med* **30**, 1-15.
- Hultborn H, Meunier S, Pierrot-Deseilligny E & Shindo M (1987). Changes in presynaptic inhibition of Ia fibres at the onset of voluntary contraction in man. *J Physiol* **389**, 757-772.
- Kawakami Y, Kubo K, Kanehisa H & Fukunaga T (2002). Effect of series elasticity on isokinetic torque-angle relationship in humans. *Eur J Appl Physiol* **87**, 381-387.
- Kellis E & Baltzopoulos V (1998). Muscle activation differences between eccentric and concentric isokinetic exercise. *Med Sci Sports Exerc* **30**, 1616-1623.
- Kluka V, Martin V, Vicencio SG, Jegu AG, Cardenoux C, Morio C, Coudeyre E & Ratel S (2015). Effect of muscle length on voluntary activation level in children and adults. *Med Sci Sports Exerc* **47**, 718-724.
- Komi PV, Linnamo V, Silventoinen P & Sillanpaa M (2000). Force and EMG power spectrum during eccentric and concentric actions. *Med Sci Sports Exerc* **32**, 1757-1762.
- Kremlin JL, Pandy MG & Pearce JC (2004). Moment arm of the patellar tendon in the human knee. *J Biomech* **37**, 785-788.
- Kubo K, Tsunoda N, Kanehisa H & Fukunaga T (2004). Activation of agonist and antagonist muscles at different joint angles during maximal isometric efforts. *Eur J Appl Physiol* **91**, 349-352.
- Leedham JS & Dowling JJ (1995). Force-length, torque-angle and EMG-joint angle relationships of the human in vivo biceps brachii. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **70**, 421-426.
- Maganaris CN & Paul JP (1999). In vivo human tendon mechanical properties. *J Physiol* **521 Pt 1**, 307-313.
- Miller M, Downham D & Lexell J (1999). Superimposed single impulse and pulse train electrical stimulation: A quantitative assessment during submaximal isometric knee extension in young, healthy men. *Muscle Nerve* **22**, 1038-1046.
- Morgan DL (1990). New insights into the behavior of muscle during active lengthening. *Biophys J* **57**, 209-221.
- Morgan DL & Proske U (2004). Popping sarcomere hypothesis explains stretch-induced muscle damage. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **31**, 541-545.
- Newman SA, Jones G & Newham DJ (2003). Quadriceps voluntary activation at different joint angles measured by two stimulation techniques. *Eur J Appl Physiol* **89**, 496-499.
- Petersen NT, Butler JE, Carpenter MG & Cresswell AG (2007). Ia-afferent input to motoneurons during shortening and lengthening muscle contractions in humans. *J Appl Physiol* **102**, 144-148.
- Pierrot-Deseilligny E & Burke D (2005). *The Circuitry of the Human Spinal Cord : Its Role in Motor Control and Movement Disorders*. Cambridge University Press, Cambridge.

- Pinniger GJ, Steele JR, Thorstensson A & Cresswell AG (2000). Tension regulation during lengthening and shortening actions of the human soleus muscle. *Eur J Appl Physiol* **81**, 375-383.
- Place N, Maffiuletti NA, 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* **35**, 486-495.
- Prasartwuth O, Allen TJ, Butler JE, Gandevia SC & Taylor JL (2006). Length-dependent changes in voluntary activation, maximum voluntary torque and twitch responses after eccentric damage in humans. *J Physiol* **571**, 243-252.
- Suter E & Herzog W (1997). Extent of muscle inhibition as a function of knee angle. *J Electromyogr Kinesiol* **7**, 123-130.
- Thorstensson A, Karlsson J, Viitasalo JH, Luhtanen P & Komi PV (1976). Effect of strength training on EMG of human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* **98**, 232-236.
- Westing SH, Cresswell AG & Thorstensson A (1991). Muscle activation during maximal voluntary eccentric and concentric knee extension. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **62**, 104-108.

Synthesis

The **study 4** showed that knee joint angle (or quadriceps muscle length) specifically influences the ability to fully activate quadriceps voluntarily during maximal eccentric contractions. While common neural mechanisms seem to increase voluntary activation with the increase in muscle length between isometric, concentric and eccentric maximal contractions, voluntary activation reduces during eccentric contractions compared with other contractions types at long, but not at short muscle lengths. These findings highlight that neural control of eccentric contractions is unique, but suggest that its specificity arises from active muscle lengthening rather than tension regulatory mechanisms.

The next study (**study 5**) investigated corticospinal excitability at different muscle lengths during concentric, isometric and eccentric maximal contractions to check whether cortical and corticospinal processes would also specifically differ according to the muscle length during maximal eccentric contractions.

STUDY 5

SPECIFIC MUSCLE LENGTH DEPENDENCY OF CORTICOSPINAL EXCITABILITY DURING MAXIMAL ECCENTRIC CONTRACTIONS OF THE KNEE EXTENSORS

Doguet V., Nosaka K., Guével A., Thickbroom G., Ishimura K., Jubeau M.

ETUDE 5

RELATION SPECIFIQUE ENTRE L'EXCITABILITE CORTICOSPINALE ET LA LONGUEUR MUSCULAIRE LORS DE CONTRACTIONS EXCENTRIQUES MAXIMALES DES EXTENSEURS DE JAMBE

Résumé

But de l'étude : Le contrôle nerveux associé aux contractions excentriques a été rapporté comme étant différent de celui associé aux contractions concentriques et isométriques, toutefois, les stratégies adoptées par le système nerveux central à de grandes longueurs musculaires pour ces régimes de contraction restent méconnues. Cette étude a mesuré l'influence de la longueur musculaire sur l'excitabilité cortico-spinale lors de contractions maximales concentriques, isométriques et excentriques des extenseurs de jambe. **Méthodes :** Douze hommes ont réalisé 12 contractions maximales volontaires (MVC) dans chacun des régimes concentrique, isométrique et excentrique (36 MVC au total), avec 5 min de repos entre chaque régime. Lors des 12 MVC, exécutées toutes les 10 s, des stimulations magnétiques transcrâniennes (8 premières MVC) et des stimulations électriques du nerf fémoral (4 dernières MVC) étaient surimposées, alternativement à 75° et 100° de flexion de genou. L'amplitude moyenne des potentiels évoqués moteurs, normalisée par l'amplitude maximale de l'onde M mesurée dans la même condition (ratio MEP/M) et la durée de la période de silence cortical (CSP) étaient mesurées à chaque angle et comparées entre les régimes de contraction. **Résultats :** Le ratio MEP/M était inférieur lors des contractions excentriques par rapport aux contractions concentriques et isométriques (-23% et -28%, respectivement) à 75° ($p < 0,05$), mais similaire (-10% et -6%, respectivement) entre les régimes de contraction à 100°. La durée de la CSP était plus courte lors des contractions excentriques par rapport aux contractions concentriques et isométriques (-12% et -10%, respectivement) à 75°, mais plus longue lors des contractions excentriques (+11% et +9%, respectivement) à 100° ($p < 0,05$). **Conclusions :** Cette étude a montré que l'excitabilité cortico-spinale est dépendante de l'angle articulaire lors des contractions excentriques. Alors que l'excitabilité corti-spinale est réduite et les processus inhibiteurs intra-corticaux moins prononcés au cours de contractions excentriques par rapport aux autres régimes de contraction à longueurs musculaires intermédiaires, les processus inhibiteurs intra-corticaux sont plus prononcés lors de contractions excentriques à grandes longueurs musculaires, sans que l'excitabilité cortico-spinale soit différente entre les régimes de contractions.

Study 5

Specific muscle length dependency of corticospinal excitability during maximal eccentric contractions of the knee extensors

Valentin Doguet^{1,2}, Kazunori Nosaka², Arnaud Guével¹, Gary Thickbroom²,
Kazuhiro Ishimura², Marc Jubeau¹

¹ Laboratory “Movement, Interactions, Performance”, EA 4334, Faculty of Sport Sciences,
University of Nantes, Nantes, France

² Centre for Exercise and Sports Science Research, School of Medical and Health Sciences,
Edith Cowan University, Joondalup, WA 6027, Australia

Running Title: Muscle length-dependent neural control of eccentric contractions.

Acknowledgments:

The study was supported by the Region Pays de la Loire (ANOPACy project, n°2012-13467) and Centre for Exercise and Sports Science Research at Edith Cowan University.

ABSTRACT

Neural control of eccentric contractions has been shown to be different from that of concentric and isometric contractions, but no previous study has compared the strategies adopted by the central nervous system at long muscle lengths between contraction types. This study compared the effect of muscle length on corticospinal excitability between maximal concentric, isometric and eccentric contractions of the knee extensors. Twelve men performed 12 maximal voluntary contractions (MVC) for each of concentric, isometric and eccentric contraction type (36 MVC in total), separated by a 5-min rest between contraction types. During the 12 MVC, performed every 10 s, transcranial magnetic stimulations (8 first MVC) and electrical femoral nerve stimulations (4 last MVC) were superimposed alternatively at 75° and 100° of the knee joint angle. Average motor evoked potential amplitude, normalized to the maximal M wave amplitude measured in the same condition (MEP/M), and cortical silent period (CSP) duration were calculated for each angle, and compared among contractions types. MEP/M was lower (-23% and -28%, respectively) during eccentric than both concentric and isometric contractions at 75°, but similar (-10% and -6%, respectively) between contraction types at 100° ($p < 0.05$). CSP duration was shorter (-12% and -10%, respectively) during eccentric than both concentric and isometric contractions at 75° ($p < 0.05$), but longer (+11% and +9%, respectively) at 100° during eccentric contractions. These results showed that corticospinal excitability during eccentric contractions is angle dependent such that cortical inhibitory processes are greater with no alteration of corticospinal excitability at 100°, while this control is reversed at 75°.

Keywords: Motor evoked potential, Cortical silent period, Vastus lateralis, Concentric, Isometric

INTRODUCTION

The magnitude of resistance against muscle force determines mechanical muscle behavior such that a muscle-tendon unit is shortened, lengthened or remains static when the resistance over generated muscle force is smaller, greater or equal, respectively. It is documented that the central nervous system rules lengthening (eccentric) contractions differently than shortening (concentric) and static (isometric) contractions (Enoka, 1996 ; Aagaard et al., 2000 ; Duchateau & Baudry, 2014 ; Duchateau & Enoka, 2016). For example, a lower electromyographic (EMG) activity during maximal voluntary eccentric contractions was reported for quadriceps (Westing et al., 1991 ; Kellis & Baltzopoulos, 1998 ; Aagaard et al., 2000) or other muscle groups (Komi et al., 2000 ; Pinniger et al., 2000), when compared with concentric and isometric contractions. Less motoneuronal recruitment has also been shown in studies that used twitch interpolation technique, in which voluntary activation was lower for maximal eccentric than concentric or isometric contractions of the knee extensors (Westing et al., 1990 ; Babault et al., 2001 ; Beltman et al., 2004), albeit similar between concentric and isometric contractions (Beltman et al., 2004 ; Doguet et al., in revision).

Using transcranial magnetic stimulations (TMS) and electrical stimulations delivered at sub-cortical locations (e.g., cervicomedullary junction, peripheral nerve), previous studies demonstrated that the inability of the central nervous system to maximize the neural output during eccentric contractions was due to spinal inhibitory processes, rather than a reduced supraspinal drive (Duclay & Martin, 2005 ; Gruber et al., 2009 ; Duclay et al., 2011 ; Howatson et al., 2011 ; Duclay et al., 2014). For example, Duclay et al. (2014) reported a depression of soleus H-reflex amplitude, which represents a reduction of the Ia-alpha motoneuron transmission efficiency at the spinal level (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005), during maximal eccentric contractions of the plantar flexors when compared with concentric and isometric contractions. It was suggested that the greater spinal inhibition observed during eccentric contractions was likely related to an increase in presynaptic inhibition of Ia terminals, which may be due to their own activation with muscle spindle discharge (Duchateau & Enoka, 2016). Duclay et al. (2014) also reported a shorter duration of the cortical silent period (CSP) during eccentric contractions that reflected a reduction in intracortical inhibitory processes. These observations were in agreement with other studies (Duclay et al., 2011 ; Howatson et al., 2011), suggesting that an extra excitatory descending drive compensates the increased spinal inhibitions during eccentric contractions (Gruber et al., 2009).

Previous studies showed that the length of an activated muscle influences voluntary

activation during concentric and isometric maximal voluntary contractions (Becker & Awiszus, 2001 ; Babault et al., 2003). We have recently reported that muscle length also influences voluntary activation during maximal eccentric contractions of the knee extensors (Doguet et al., in revision). Further, we reported a lower voluntary activation at long, but not at short muscle lengths during eccentric contractions, when compared with concentric and isometric contractions. These findings suggest that the reduced neural activity during eccentric contractions would be muscle-length dependent. However, it is unknown whether neural changes observed at different muscle lengths during concentric, isometric and eccentric contractions are associated with cortical processes, spinal processes or both (i.e., corticospinal processes). The muscle-tendon unit elongation that occurs over an eccentric contraction may modulate afferent volleys from mechanoreceptors (e.g., muscle spindles) in a greater extent than that during concentric and isometric contractions. If this is the case, greater changes in spinal activity between different muscle lengths would be observed during eccentric contractions than concentric or isometric contractions. Further, cortical activity, which has been suggested to partly compensate spinal inhibitions during eccentric contractions (Gruber et al., 2009), might also be modulated according to muscle length changes.

Therefore, the present study compared concentric, isometric and eccentric maximal voluntary contractions of the knee extensors for changes in motor evoked potential (MEP) amplitude and CSP duration at two different knee joint angles, representing intermediate (75° of knee joint angle; 0° = full knee extension) and long (100°) muscle lengths. MEP amplitude and CSP duration were measured as reflect of corticospinal excitability and intracortical inhibitory processes, respectively. We hypothesized that MEP amplitude would be reduced during eccentric contractions compared with concentric and isometric contractions, and in a greater extent at the long muscle length (100°) due to a potential increase in presynaptic inhibition of Ia terminals. It was also assumed that CSP duration would be shorter for eccentric contractions than both concentric and isometric contractions, and that the CSP duration would be shorter at long than intermediate muscle length during eccentric contractions due to a greater compensatory strategy of cortical centers. No differences were expected between concentric and isometric contractions for both MEP and CSP.

METHODS

Participants

Twelve men (27.7 ± 4.9 yrs; 177.6 ± 7.9 cm; 75.5 ± 8.0 kg) with no history of neurological illness or musculoskeletal injury of the knee extensors participated in this study, and they were either untrained ($N = 8$) or resistance-trained ($N = 4$; 1-4 hours per week). The sample-size was calculated using G*Power (version 3.1.9.2; Kiel University, Kiel, Germany) (Faul et al., 2007), based on an expected “medium” effect size ($f^2 = 0.25$) for MEP amplitude difference between the two knee joint angles, with α level of 0.05, power ($1-\beta$) of 0.8 and correlation among repeated measures of 0.85. The study was in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics, and all volunteers gave their written consent before participation in the study.

Study design

All participants performed a total of 36 maximal voluntary contractions (MVC), with 12 for each contraction type (concentric, isometric and eccentric), and with 5 min of rest between contraction types in a single day. Participants performed a warm-up with both dynamic and isometric contractions (~15 submaximal contractions) before performing three isometric MVC to assess their isometric peak force. For all protocols, TMS and electrical stimulations of the peripheral nerve (ENS) were superimposed to the contractions at 75° and 100° of knee joint angle ($0^\circ =$ full knee extension) so that four TMS and two ENS were delivered at each angle to assess vastus lateralis (VL) MEP, CSP and M wave. The order of the concentric and isometric protocols was randomized among participants (6 participants did concentric protocol first, and 6 participants did isometric protocol first); however, since eccentric contractions are well-recognized to induce muscle damage (McCully & Faulkner, 1985 ; Friden & Lieber, 2001), the eccentric protocol was always performed last. VL quadriceps head was chosen since VL EMG activity has been shown to reliably predict the quadriceps torque production (Alkner et al., 2000) and a good within-day reliability has been reported for both MEP and CSP on this muscle (O'Leary et al., 2015).

Dynamometer

Participants were firmly attached to an isokinetic dynamometer Biodex System 3 Pro (Biodex Shirley Corporation, New York, USA) by non-extensible belts, with an 85° hip joint angle ($0^\circ =$ full hip extension) and the right knee joint axis being aligned to the dynamometer rotation axis. Torque and angular position were digitized using a 16-bit analog to digital

converter module (DT 9804, Data Translation, Marlboro, USA) and sampled in real-time at 5 kHz in a data acquisition software (NeuroEval[®], University of Nantes, Nantes, France). Torque signal was gravity-corrected over a range of motion from 40° to 110° of knee joint angle, with third-degree polynomial function, and low-pass filtered at 50 Hz, with a second-order zero-lag Butterworth filter. Angular position signal was low-pass filtered at 20 Hz, with a second-order zero-lag Butterworth filter. Participants received a visual feedback of their torque trace during all contractions.

Electromyography

VL EMG activity was recorded using a pair of circular surface electrodes (recording diameter = 10 mm; ADInstruments Pty Ltd., Bella Vista, New South Wales, Australia) placed at 15 cm from the patella apex in oblique direction, with a 20 mm inter-electrode interval. The EMG electrodes were placed parallel to the underlying muscle fascicle alignment explored using ultrasound B-mode scanning (Aloka ProSound F75, Hitachi Ltd., Tokyo, Japan). A ground electrode was placed at the patella of the ipsilateral leg. EMG signals were analog filtered (bandwidth: 1 Hz – 1 kHz) and amplified ($\times 500$) through a NeuroData acquisition system (Model 12, Grass Instrument Co., W. Warwick, RI, USA), and digitized and sampled at 5 kHz together with mechanical signals. EMG signal was also digital filtered (bandwidth: 10-400 Hz) with a second-order zero-lag Butterworth filter.

Transcranial magnetic stimulation (TMS)

Single magnetic pulses were delivered to participants' skull through a 100 mm double cone coil connected to a MagStim 200² stimulator (Magstim Company Ltd, Whitland, Dyfed, UK), and held flat on the skull. The TMS location was first determined by delivering 65% of maximal stimulator output TMS during intermittent (contraction interval = 10 s), maintained isometric contractions (~3 s) at 75° of knee joint angle corresponding to 20% of the isometric peak force, determined before the protocol. The coil's center was moved on a 1-by-1 cm square grid between stimulations, centered on the participant's vertex, and the TMS hotspot was determined as the grid area for which the highest MEP was recorded. MEP amplitudes of antagonist muscles were not controlled during the procedure. In average, 11.6 ± 2.2 trials were necessary to localize the TMS hotspot.

The TMS intensity was defined before the first protocol, during maintained isometric contractions at 75° corresponding to 20% of the isometric peak force (Rossini et al., 2015), using a TMS motor threshold assessment tool (MTAT 2.0;

<http://www.clinicalresearcher.org/software.htm>; Awiszus (2003)). This method consisted to adjust the TMS intensity under software control to obtain the intensity that gave an MEP of 0.5 mV amplitude. A fixed MEP amplitude of 1 mV is generally used with such method (Silbert et al., 2013), but pilot studies showed that a 1 mV MEP amplitude was not always evoked on quadriceps muscles for some individuals. The TMS intensity was further increased by 140% and maintained for the overall protocol. The average TMS intensity was $66 \pm 12\%$ of the maximal stimulator output.

Electrical nerve stimulations (ENS)

Single rectangular electrical pulses (duration: 200 μ s; output voltage: 400 V) were delivered using a constant-current stimulator (Digitimer DS7A, Digitimer Ltd., Hertfordshire, UK). A cathode (diameter = 1 cm; ADInstruments Pty Ltd., Bella Vista, New South Wales, Australia) was positioned over the femoral nerve, in the femoral triangle, and an anode (50 \times 90 mm; Dura-Stick Plus, Chattanooga Group, Hixson, TN, USA) was placed on the greater trochanter. A constant pressure was exerted, by the same experienced investigator, on the cathode during each ENS to facilitate current propagation into the nerve.

ENS intensity used through all protocols was defined before the first protocol as the lowest intensity required to evoke maximal M wave peak-to-peak amplitude on VL and this intensity was then increased by 25%, i.e., supramaximal intensity. ENS were delivered during intermittent (contraction interval = 10 s), maintained isometric contractions (\sim 3 s) at 75° corresponding to 20% of the isometric peak force, and the stimulation intensity was progressively increased, with a 10-mA increment, until no further increase of VL M wave amplitude. The average ENS intensity used was 161 ± 28 mA.

Maximal voluntary contractions

Concentric protocol

Participants performed 12 maximal concentric voluntary contractions, with a 10-s of rest between contractions, at a constant angular velocity of $45^\circ \cdot s^{-1}$ from 110° to 40° of knee joint angle. Using a software program function (NeuroEval[®]), TMS were superimposed to the first 8 contractions, alternatively at 75° (trials 1, 3, 5 and 7) and 100° (trials 2, 4, 6, and 8) of knee flexion. ENS were superimposed to the last 4 contractions, alternatively at 75° (trials 9 and 11) and 100° (trials 10 and 12) of knee flexion.

Isometric protocol

Participants performed 12 maximal isometric voluntary contractions at 75° (×6) and 100° (×6) of knee joint angle, successively, with 10 s of rest between contractions. For the two knee joint angles, TMS (trials 1-4) or ENS (trials 5 and 6) were manually superimposed to the contraction, when the torque plateaued, 1-2 s after the contraction onset. The order of contraction angles was randomized among participants.

Eccentric protocol

Participants performed 12 maximal eccentric voluntary contractions, with a 10-s of rest between contractions, at a constant angular velocity of $45^{\circ}\cdot\text{s}^{-1}$ from 40° to 110° of knee joint angle. It was programmed that TMS were superimposed to the first 8 contractions, alternatively at 75° (trials 1, 3, 5 and 7) and 100° (trials 2, 4, 6, and 8) of knee flexion. Likewise, ENS were superimposed to the last 4 contractions, alternatively at 75° (trials 9 and 11) and 100° (trials 10 and 12) of knee joint angle. For all contractions (i.e., concentric, isometric and eccentric), participants were asked to maintain their maximal level of force output after receiving the stimulations (i.e., TMS or ENS).

Data processing

Knee extension Torque

Knee extension torque measured at the time of stimulation (i.e., both TMS and ENS) was reported for all contractions.

Motor Evoked Potential Amplitude

MEP peak-to-peak amplitudes were averaged between trials (×4) for all contractions types and knee joint angles, and then normalized with the mean of the two M wave peak-to-peak amplitudes recorded for the same condition (MEP/M ratio).

Cortical Silent Period

The four raw EMG traces recorded for each contraction type and knee joint angle (Figure 1A&C) were individually rectified, and then averaged to obtain a mean rectified signal (Figure 1B&D). The CSP duration was determined as the interval from the stimulation time to the time at which post-stimulus mean rectified EMG exceeded 25% of the averaged baseline rectified EMG prior to the TMS (Rossini et al., 2015), averaged over a 250 ms window prior to the TMS (Figure 1B&D).

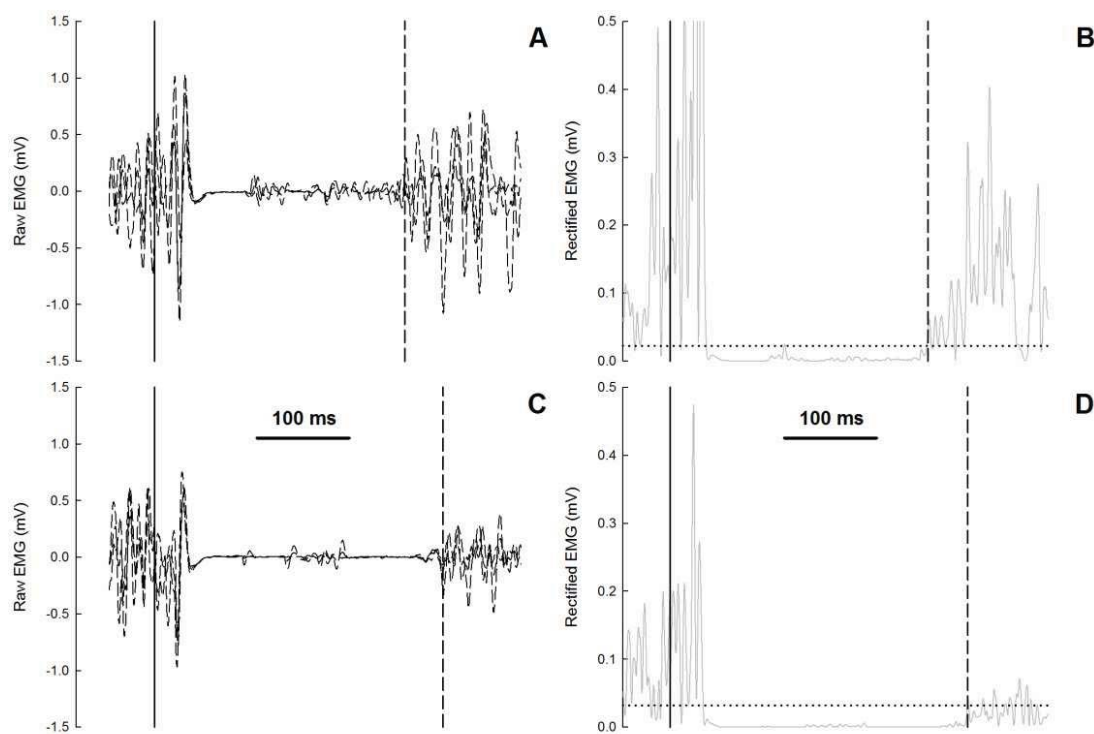


Figure 1. Example of vastus lateralis electromyographic recordings during transcranial magnetic stimulations (A & C) and mean rectified electromyographic signal (B & D) for one participant during maximal concentric (A & B) and eccentric (C & D) voluntary contractions at 100° of knee joint angle. Four raw electromyographic traces are superimposed according to the time of stimulation. On all panels, the vertical continuous lines and the vertical dashed lines represent the cortical silent period onset and offset, respectively. On panels B and D, the horizontal dotted lines represent the 25% of the baseline mean rectified EMG prior to the TMS.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Statistica 7.0 software (Statsoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). Separate student's *t*-tests for dependent samples were used to compare knee extension torque between the first and the sixth contractions for all contractions types and knee joint angles. MEP/M and CSP duration were compared among contraction types (concentric, isometric and eccentric) and knee joint angles (75° and 100°) using separated two-way repeated measures ANOVA. When the sphericity assumption in the repeated measures ANOVA was violated (Mauchly's test), a Geisser-Greenhouse correction was used. Post-hoc analysis was conducted using Fisher LSD test. Significance level was set at $p < 0.05$, and effect-size was reported using partial eta square ($\rho\eta^2$) value, with 0.07 and 0.14 for medium and large effect size, respectively (Cohen, 1988). Data are expressed as mean \pm standard deviation. Coefficient of variation (CV) was used to measure within-subject

reliability for knee extension torque, MEP and M wave in all test conditions, and was calculated as follows (Hopkins, 2000):

$$CV = \left[\frac{\left(\left(\sum_{i=2}^{i=n} \text{sdiff}_{i/i-1} \right) \div n - 1 \right) \div \sqrt{2}}{X} \right] \times 100 \quad [1]$$

where $\text{sdiff}_{i/i-1}$ represents the standard deviations of individual difference score between successive trials; n represents the total number of trials; and X represents the mean value of the considered contraction type and knee joint angle.

RESULTS

Knee extension torque

Table 1 shows the average torque among participants, measured at the first and sixth contractions during concentric, isometric and eccentric contractions at both 75° and 100°. Knee extension torque was similar between the first and sixth contractions for all contraction types and knee joint angles, except torque measured during eccentric contractions at 100°, which was significantly decreased ($p < 0.05$) from the first and the sixth contraction (Table 1). Voluntary torque showed good within-subject reliability ($CV < 10\%$) for all contraction types and knee joint angles, except during eccentric contractions at 100° ($CV = 11.1\%$).

Table 1. Comparison between the first and sixth contractions for voluntary torque (mean \pm SD) at 75° and 100° during concentric, isometric and eccentric contractions. P-values of Student's t-test comparisons between the first and sixth contractions and coefficients of variation (CV) calculated over the six contractions are also indicated.

	1 st contraction (Nm)	6 th contraction (Nm)	P-value	CV (%)
Concentric				
75°	171.6 \pm 42.0	167.8 \pm 36.2	n.s.	8.0
100°	155.3 \pm 42.3	158.4 \pm 35.7	n.s.	5.3
Isometric				
75°	211.8 \pm 52.4	211.4 \pm 54.6	n.s.	5.8
100°	170.9 \pm 52.1	164.5 \pm 53.1	n.s.	5.0
Eccentric				
75°	204.3 \pm 64.2	182.7 \pm 52.5	n.s.	9.0
100°	183.6 \pm 69.6	163.5 \pm 57.8	0.014	11.1

Table 2. Raw values (mean \pm SD) for motor evoked potential and M wave peak-to-peak amplitudes recorded during concentric, isometric and eccentric contractions at 75° and 100° of knee joint angle.

	Concentric	Isometric	Eccentric
Motor Evoked Potential (mV)			
75°	1.57 \pm 0.98	1.66 \pm 0.71	1.23 \pm 0.58
100°	1.52 \pm 1.00	1.37 \pm 0.57	1.26 \pm 0.53
M wave (mV)			
75°	4.06 \pm 2.11	4.11 \pm 2.03	4.18 \pm 1.92
100°	3.99 \pm 2.02	4.02 \pm 1.94	3.88 \pm 1.81

MEP and M wave

Table 2 shows MEP and M wave raw values recorded during concentric, isometric and eccentric contractions at 75° and 100° of knee joint angle. MEP showed a poor within-subject reliability in concentric (75°: $CV = 31.7\%$; 100°: $CV = 28.2\%$), isometric (75°: $CV = 19.6\%$;

100°: CV = 22.2%) and eccentric (75°: CV = 32.7%; 100°: CV = 34.8%) conditions. M wave showed a good within-subject reliability in concentric (75°: CV = 9.0%; 100°: CV = 5.3%), isometric (75°: CV = 5.4%; 100°: CV = 7.8%) and eccentric (75°: CV = 5.4%; 100°: CV = 6.2%) conditions.

MEP/M

A contraction type main effect ($p < 0.05$; $\rho\eta^2 = 0.31$) showed that MEP/M was significantly lower ($p < 0.05$) during eccentric than both concentric and isometric contractions, with no difference ($p = 0.898$) between concentric and isometric. No angle main effect ($p = 0.798$; $\rho\eta^2 = 0.01$) was found for MEP/M. A contraction type \times angle interaction effect ($p < 0.05$; $\rho\eta^2 = 0.28$) showed that MEP/M was lower ($p < 0.001$) during eccentric than both concentric and isometric contractions at 75° (Figure 2A), but similar between eccentric, concentric ($p = 0.102$) and isometric ($p = 0.384$) contractions at 100°. No differences were found for MEP/M between concentric and isometric contractions at 75° ($p = 0.288$) and 100° ($p = 0.423$). MEP/M unchanged between knee joint angles for both concentric ($p = 0.719$) and eccentric ($p = 0.078$) contractions, but was higher ($p < 0.05$) at 75° than 100° for isometric contractions (Figure 2A).

CSP duration

Neither contraction type ($p = 0.991$; $\rho\eta^2 < 0.01$) nor angle ($p = 0.155$; $\rho\eta^2 = 0.18$) main effects were found for CSP duration between concentric, isometric and eccentric contractions at 75° and 100°. A contraction type \times angle interaction effect ($p < 0.01$; $\rho\eta^2 = 0.54$) showed that CSP duration was significantly shorter during eccentric than both concentric and isometric ($p < 0.01$) contractions at 75°, and longer during eccentric than both concentric ($p < 0.01$) and isometric ($p < 0.05$) contractions at 100° (Figure 2B). No differences were found for CSP duration between concentric and isometric contractions at both 75° ($p = 0.547$) and 100° ($p = 0.725$). CSP duration unchanged between knee joint angles during both concentric ($p = 0.084$) and isometric ($p = 0.410$) contractions, but was longer ($p < 0.001$) at 100° than 75° during eccentric contractions (Figure 2B).

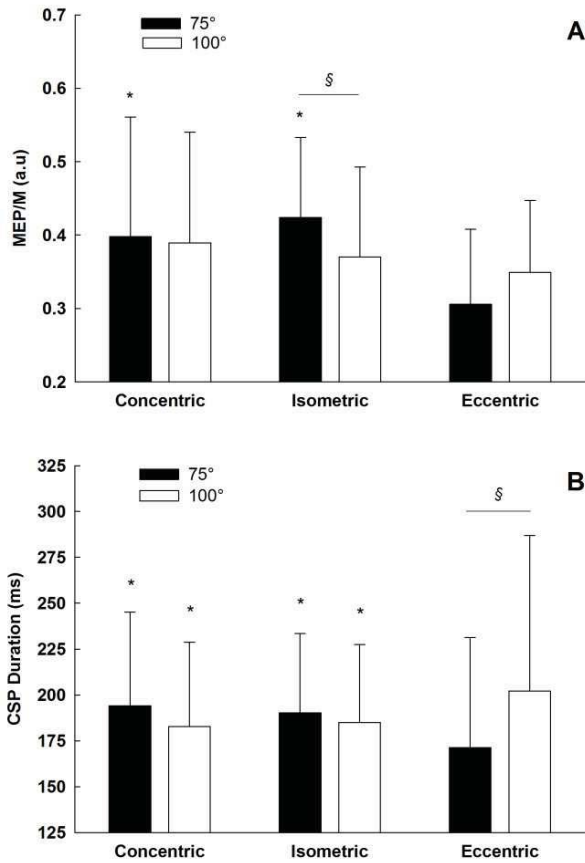


Figure 2. Comparison between concentric, isometric and eccentric contractions of the knee extensors for motor evoked potential (MEP) amplitudes (A) and cortical silent period (CSP) durations (B) measured at 75° and 100° of knee joint angle. Mean ± SD values of 12 participants are shown. MEP is normalized to maximal M wave (MEP/M). *: significantly different from eccentric. §: significantly different between 75° and 100°.

DISCUSSION

This study compared MEP amplitude and CSP duration at two knee joint angles (i.e. 75° and 100° knee flexion) between maximal voluntary concentric, isometric and eccentric contractions of the knee extensors to test the hypothesis that MEP amplitude and CSP duration would be reduced during eccentric contractions, and in a greater extent at 100° of knee flexion. To the best of our knowledge, the present study was the first to assess quadriceps EMG responses to TMS (i.e., MEP and CSP) during maximal eccentric contractions of the knee extensors. The results showed that MEP was lower (-23% and -28%, respectively) during eccentric than both concentric and isometric contractions at 75° of knee flexion, but not at 100° of knee flexion (-10% and -6%, respectively). Further, CSP was shorter (-12% and -10%, respectively) during eccentric than both concentric and isometric contractions at 75° knee flexion, but longer (+11% and +9%, respectively) at 100° of knee flexion. These results suggest that, contrarily to the hypothesis, neural processes mediating eccentric contractions would not be amplified at long muscle lengths, but would rather be reversed.

It should be noted that stimulations (i.e., ENS and TMS) were delivered at a different timing from contraction onset among contraction types. The stimulations were manually delivered at ~1.5 s after the onset of isometric contractions for both 75° and 100° knee joint angles, but the timing was shorter and differed between the angles for concentric (100°: ~225 ms, 75°: ~775 ms) and eccentric (75°: ~775 ms ; 100°: 1.3 s) contractions due to the defined range of motion (i.e., 40-110°). Since it takes ~300 ms to reach peak torque after the onset of a maximal voluntary contraction (Thorstensson et al., 1976), it is possible that knee extension torque was not maximal at 100° of knee joint angle during concentric contractions. In that case, knee extension torque, and potentially MEP, measured at 100° during concentric contractions might be underestimated in the present study. Previous studies used a pre-activation isometric phase before to initiate dynamic contractions (Babault et al., 2001 ; Duclay & Martin, 2005); however, the present study aimed at determine how the central nervous system controls voluntary contractions with no pre-activation phase, as it occurs in most of daily dynamic contractions or exercise protocols.

As hypothesized, MEP/M was lower during eccentric contractions than both concentric and isometric contractions at 75° of knee joint angle (Figure 2A). Previous studies also reported lower MEP of soleus (Duclay et al., 2011, 2014) and biceps brachii and brachioradialis (Gruber et al., 2009) during eccentric than concentric and/or isometric contractions of the plantar flexors and the elbow flexors, respectively. It should be noted that

MEP were measured at intermediate muscle lengths in these studies (i.e., 0° of plantar flexion and 110° of elbow flexion, respectively). It has been reported that the transmission between corticospinal branches and alpha motoneurons cannot be inhibited at the presynaptic level (Nielsen & Petersen, 1994). Thus, such decrement in MEP indicates a decrease in cortical neurons responsiveness to motor cortex stimulation and/or changes in peripheral afferent inputs to alpha motoneuron (Gruber et al., 2009 ; Duclay et al., 2011). Duchateau & Enoka (2016) stated that the reduced neural activity during maximal eccentric contractions is likely to rise from spinal processes rather than supraspinal centers. It has been shown that muscle spindle discharge increased during eccentric contractions (Burke et al., 1978 ; Hulliger et al., 1985), and greater fusimotor-driven Ia volleys should facilitate excitatory post-synaptic potentials of Ia-alpha motoneuron synapse (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005). Conversely, the increased Ia afferent discharge would rather initiate an autogenic Ia presynaptic inhibition by activating primary afferent depolarization interneurons that reduce transmitter release at Ia terminals (Hultborn et al., 1987a ; Rudomin & Schmidt, 1999 ; Duchateau & Enoka, 2016). Ia-alpha motoneuron transmission was not assessed in the present study, but a reduction in spinal activity due to presynaptic inhibition of Ia terminals might have contributed to the decreased corticospinal excitability (i.e., MEP/M) observed during eccentric contractions at 75°. Other spinal processes at both pre- and post-synaptic levels may also affect motoneuronal activity during eccentric contractions, such as recurrent inhibitions mediated by Renshaw cells, as described by Duchateau & Enoka (2016).

At 100° of knee joint angle, no differences in MEP/M were found among concentric, isometric and eccentric contractions (Figure 2A). These findings suggested that, contrarily to the initial hypothesis, the observed reduction in corticospinal excitability at intermediate muscle lengths, in both the present and previous studies (Gruber et al., 2009 ; Duclay et al., 2011, 2014), is not present at longer muscle lengths. A small fascicle length change during the first part of the range of motion was reported for both vastus lateralis (i.e., from 30° to 60° of knee joint) and gastrocnemius medialis (from ~18° to 10° of ankle joint, with 0° of knee joint) during eccentric contractions of knee extensors (Guilhem et al., 2011) and plantar flexors (Guilhem et al., 2016), respectively. Conversely, a greater fascicle lengthening was reported during the second part of the muscle-tendon unit lengthening for both vastus lateralis (from 60° to 90°) and gastrocnemius medialis (from 10° to 42°) (Guilhem et al., 2011 ; Guilhem et al., 2016). Therefore, it is possible that previous studies (Duclay et al., 2011, 2014) tested soleus MEP during eccentric contractions at an ankle joint for which muscle was less stretched compared with the present study. Greater muscle length favor Ia afferent discharge

due to muscle spindle stretching, and this increase in length-related sensory volleys should facilitate excitatory post-synaptic potentials at the alpha motoneurons (Matthews, 2011). While such increase in fusimotor-driven Ia volleys may initiate an autogenic Ia presynaptic inhibition (Hultborn et al., 1987a ; Rudomin & Schmidt, 1999 ; Duchateau & Enoka, 2016), it is also possible that for a certain amount of stretching, the facilitation of monosynaptic Ia-alpha motoneuron transmission overcomes the increase in presynaptic inhibition. Previous studies tested gastrocnemius medialis MEP at both flexed (i.e., 60° of knee joint and 0° of ankle joint) and extended (i.e., 0° of knee joint and 0° of ankle joint) positions during concentric, isometric and eccentric maximal plantar flexions (Duclay et al., 2011, 2014). These studies did not show any difference in gastrocnemius medialis MEP among contraction types, regardless of the positions. It should be noted that the extended position used in these previous studies (i.e., 0° of knee joint and 0° of ankle joint) did not represent long muscle lengths according to Guilhem et al. (2016). However, given that fascicle length was controlled neither in the present study nor in the previous ones, it is uncertain whether muscle length state is comparable between studies. Further, MEP/M did not change or even decreased from 75° to 100° during concentric and isometric contractions, while it was slightly increased during eccentric contractions (Figure 2A). Since dynamic receptors of muscle spindles (i.e., mainly Ia afferents) only discharge when fusimotors are lengthened (Matthews, 2011), it is possible that static and dynamic sensibilities of muscle spindles differently act on motoneuronal activity between concentric, isometric and eccentric contractions.

At 75° of knee joint angle, the CSP duration was shorter during eccentric than both concentric and isometric contractions (Figure 2B). This result supported our initial hypothesis and strengthened previous findings that reported a reduction in soleus CSP during eccentric plantar flexions compared with concentric and/or isometric contractions (Duclay et al., 2011, 2014). It has been reported that the CSP duration exclusively represents intracortical inhibitory processes when it lasts more than 100 ms (Inghilleri et al., 1993). By delivering conditioning and test TMS at different interstimulus intervals, Howatson et al. (2011) also showed that eccentric contractions of wrist flexors were associated with lower intracortical inhibitions and greater intracortical facilitations than concentric contractions. Therefore, it appears that cortical activity is greater during eccentric contractions when compared with concentric and isometric contractions. This extra-descending drive might represent a compensatory strategy for greater spinal inhibitions (e.g., presynaptic inhibition of Ia terminals) observed during eccentric contractions (Gruber et al., 2009). It has been shown that presynaptic inhibition of Ia terminals reduces when cortical activity is artificially improved by

TMS (Grospretre et al., 2014). However, it remains unknown whether a reduction in CSP duration may represent a facilitation of transmission between descending drive and alpha motoneurons, a limitation of primary afferent depolarization interneurons activity, or both (Duchateau & Enoka, 2016).

Contrarily to what it has been found at intermediate muscle lengths, CSP was longer during eccentric than both concentric and isometric contractions at 100° (Figure 2B). This result suggests that intracortical inhibitory processes are greater during eccentric than both concentric and isometric contractions at long muscle lengths. It is possible that the absence of differences in corticospinal excitability (i.e., MEP/M) between contractions types at 100° was partly due to a facilitation of Ia-alpha motoneuron transmission between intermediate and long muscle lengths during maximal eccentric contractions. It is unknown whether CSP duration represents central control of primary afferent depolarization interneurons, but an increase in intracortical inhibitory processes seems to discord with a central disfacilitation of presynaptic inhibition of Ia terminals. However, it is possible that the longer CSP found in the present study mainly represents a reduction in the descending monosynaptic transmission to alpha motoneurons during eccentric contractions at long muscle lengths. Therefore, contrarily to our hypothesis, the classic neural control observed at intermediate muscle lengths during maximal eccentric contractions (i.e., spinal inhibitions partly compensated by an extra descending drive) was not amplified at long muscle lengths, but would rather be reversed (i.e., spinal facilitations from peripheral inputs limited by a reduced descending drive). Indeed, if Ia input to alpha motoneurons actually increases between intermediate and long muscle lengths during eccentric contractions, the supraspinal centers no longer need to compensate the spinal inhibitions present at intermediate muscle lengths. Instead, supraspinal centers could rather reduce the descending drive to readjust the motoneuronal activity according to the greater Ia afferent facilitations at long muscle lengths. This assumption cannot be verified with the present design, and it remains hypothetical since a lower voluntary activation has been reported during eccentric than both concentric and isometric contraction at the same knee joint angle (i.e., 100°) (Doguet et al., in revision). Further studies are necessary to investigate H-reflex and presynaptic inhibition in parallel to a supraspinal measurement (e.g., CSP) at different muscle lengths during maximal eccentric contractions. The present study found a longer CSP at 100° than 75° of knee joint angle during eccentric contractions, but this was not the case for concentric and isometric contractions. This result may indicate that muscle length affects intracortical inhibitory processes when muscle is actively lengthened (i.e., eccentric) but not when it is either actively shortened (i.e., concentric) or statically active (i.e.,

isometric). Considering the observations for MEP (see above), it seems that dynamic sensibility of muscle spindles (i.e., mainly Ia afferents) affects both spinal and supraspinal levels during maximal eccentric contractions. Because the eccentric protocol was always performed last, and that knee extension torque decreased during eccentric contractions (Table 1), it should be acknowledged that fatigue and/or muscle damage may have contributed to the differences (or absence of differences) for MEP and CSP between eccentric and other contraction types. However, it is unlikely that fatigue and/or muscle damage influence contributed to the differences observed between knee joint angles since stimulations (i.e., both TMS and ENS) were alternatively delivered at 75° and 100° during each protocol. In addition, the specific MEP (i.e., reduction) and CSP (i.e., shorter duration) measured at 75° during eccentric contractions have also been observed previously (Gruber et al., 2009 ; Duclay et al., 2011, 2014). Thus, the specific neural control observed at 100° during eccentric contractions is mainly associated with the influence of muscle length rather than a potential influence of fatigue and/or muscle damage.

In summary, the present study brought new findings about dynamic neural control of eccentric contractions, showing that both corticospinal excitability and intracortical inhibitory processes were modulated according to the muscle length during maximal eccentric contractions. It was shown that corticospinal excitability did not differ between concentric, isometric and eccentric contractions at long muscle lengths, but reduced during eccentric contractions at intermediate muscle lengths. In parallel, intracortical inhibitory processes was greater during eccentric than both concentric and isometric contractions at long muscle lengths, while they were lower during eccentric contractions at intermediate muscle lengths. The exact mechanisms driving these modulations remain unknown, but the present findings suggest that muscle spindles, especially their dynamic receptors, might play a major role in the regulation of both spinal and supraspinal activities according to the muscle length during eccentric contractions. Further studies, combining spinal (e.g., H-reflex) and supraspinal (e.g., paired TMS) measurements are necessary to fully understand what mechanisms (e.g., presynaptic inhibition, Ia afferent discharge, descending drive) underpin the changes in neural control of eccentric contractions at long muscle lengths.

REFERENCES

- Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson SP, Halkjaer-Kristensen J & Dyhre-Poulsen P (2000). Neural inhibition during maximal eccentric and concentric quadriceps contraction: effects of resistance training. *J Appl Physiol* **89**, 2249-2257.
- Alkner BA, Tesch PA & Berg HE (2000). Quadriceps EMG/force relationship in knee extension and leg press. *Med Sci Sports Exerc* **32**, 459-463.
- Awiszus F (2003). TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol* **56**, 13-23.
- 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.
- Babault N, Pousson M, Michaut A & Van Hoecke J (2003). Effect of quadriceps femoris muscle length on neural activation during isometric and concentric contractions. *J Appl Physiol* **94**, 983-990.
- Becker R & Awiszus F (2001). Physiological alterations of maximal voluntary quadriceps activation by changes of knee joint angle. *Muscle Nerve* **24**, 667-672.
- Beltman JG, Sargeant AJ, 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.
- Burke D, Hagbarth KE & Lofstedt L (1978). Muscle spindle activity in man during shortening and lengthening contractions. *J Physiol* **277**, 131-142.
- Cohen J (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. L. Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ.
- Doguet V, Rivière V, Guével A, Guilhem G, Chauvet L & Jubeau M (in revision; Study 4). Specific joint angle dependency of voluntary activation during eccentric knee extensions. *Muscle Nerve*.
- Duchateau J & Baudry S (2014). Insights into the neural control of eccentric contractions. *J Appl Physiol* **116**, 1418-1425.
- Duchateau J & Enoka RM (2016). Neural control of lengthening contractions. *J Exp Biol* **219**, 197-204.
- 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.
- 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.
- 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.
- Enoka RM (1996). Eccentric contractions require unique activation strategies by the nervous system. *J Appl Physiol* **81**, 2339-2346.
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG & Buchner A (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* **39**, 175-191.
- Friden J & Lieber RL (2001). Eccentric exercise-induced injuries to contractile and cytoskeletal muscle fibre components. *Acta Physiol Scand* **171**, 321-326.
- Grospretre S, Papaxanthis C & Martin A (2014). Modulation of spinal excitability by a sub-threshold stimulation of M1 area during muscle lengthening. *Neurosci* **263**, 60-71.
- Gruber M, Linnamo V, Strojnik V, Rantalainen T & Avela J (2009). Excitability at the motoneuron pool and motor cortex is specifically modulated in lengthening compared

- to isometric contractions. *J Neurophysiol* **101**, 2030-2040.
- Guilhem G, Cornu C & Guevel A (2011). Muscle architecture and EMG activity changes during isotonic and isokinetic eccentric exercises. *Eur J Appl Physiol* **111**, 2723-2733.
- Guilhem G, Doguet V, Hauraix H, Lacourpaille L, Jubeau M, Nordez A & Dorel S (2016). Muscle force loss and soreness subsequent to maximal eccentric contractions depend on the amount of fascicle strain in vivo. *Acta Physiol* **217**, 152-163.
- Hopkins WG (2000). Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med* **30**, 1-15.
- Howatson G, Taylor MB, Rider P, Motawar BR, McNally MP, Solnik S, DeVita P & Hortobagyi T (2011). Ipsilateral motor cortical responses to TMS during lengthening and shortening of the contralateral wrist flexors. *Eur J Neurosci* **33**, 978-990.
- Hulliger M, Nordh E & Vallbo AB (1985). Discharge in muscle spindle afferents related to direction of slow precision movements in man. *J Physiol* **362**, 437-453.
- Hultborn H, Meunier S, Morin C & Pierrot-Deseilligny E (1987). Assessing changes in presynaptic inhibition of Ia fibres: a study in man and the cat. *J Physiol* **389**, 729-756.
- 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.
- Komi PV, Linnamo V, Silventoinen P & Sillanpaa M (2000). Force and EMG power spectrum during eccentric and concentric actions. *Med Sci Sports Exerc* **32**, 1757-1762.
- Matthews PB (2011). Muscle spindles: their messages and their fusimotor supply. In *Comprehensive Physiology*, pp. 189–228. American Physiological Society.
- McCully KK & Faulkner JA (1985). Injury to skeletal muscle fibers of mice following lengthening contractions. *J Appl Physiol* **59**, 119-126.
- Nielsen J & Petersen N (1994). Is presynaptic inhibition distributed to corticospinal fibres in man? *J Physiol* **477**, 47-58.
- O'Leary TJ, Morris MG, Collett J & Howells K (2015). Reliability of single and paired-pulse transcranial magnetic stimulation in the vastus lateralis muscle. *Muscle Nerve* **52**, 605-615
- Pierrot-Deseilligny E & Burke D (2005). *The Circuitry of the Human Spinal Cord : Its Role in Motor Control and Movement Disorders*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Pinniger GJ, Steele JR, Thorstensson A & Cresswell AG (2000). Tension regulation during lengthening and shortening actions of the human soleus muscle. *Eur J Appl Physiol* **81**, 375-383.
- Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V & Ziemann U (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* **126**, 1071-1107.
- Rudomin P & Schmidt RF (1999). Presynaptic inhibition in the vertebrate spinal cord revisited. *Exp Brain Res* **129**, 1-37.
- Silbert BI, Patterson HI, Pevcic DD, Windnagel KA & Thickbroom GW (2013). A comparison of relative-frequency and threshold-hunting methods to determine stimulus intensity in transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* **124**, 708-712.

- Thorstensson A, Karlsson J, Viitasalo JH, Luhtanen P & Komi PV (1976). Effect of strength training on EMG of human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* **98**, 232-236.
- Westing SH, Cresswell AG & Thorstensson A (1991). Muscle activation during maximal voluntary eccentric and concentric knee extension. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **62**, 104-108.
- Westing SH, Seger JY & 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.

Synthesis

The **study 5** demonstrated that corticospinal processes were specifically modulated according to the muscle length during maximal eccentric contractions, when compared with concentric and isometric contractions. While a facilitation of cortical processes seemed to partly compensate the large reduction in corticospinal excitability at intermediate muscle lengths during eccentric contractions, the corticospinal excitability did not differ between contraction types at long muscle lengths despite greater cortical inhibitory processes during eccentric contractions. These findings suggest that when a muscle is highly, actively lengthened (i.e., at long muscle lengths during eccentric contractions), cortical processes would enable to limit an increase in spinal facilitations from peripheral inputs (e.g., fusimotor-driven afferents).

The next study (**study 6**) measured mechanical parameters (i.e., fascicle length and torque) together with neural parameters (i.e., corticospinal excitability and inhibitory cortical processes) at long muscle lengths to test whether the specific neural control of eccentric contractions observed at long muscle lengths would also be a crucial factor of muscle damage.

STUDY 6**MECHANICAL AND NEURAL CHARACTERISTICS OF VASTUS LATERALIS DURING MAXIMAL ECCENTRIC CONTRACTIONS OF THE KNEE EXTENSORS AND POST-EXERCISE FORCE LOSS**

Doguet V., Nosaka K., Guével A., Ishimura K., Guilhem G., Jubeau M.

ETUDE 6**CARACTERISTIQUES MECANIKES ET NERVEUSES DU VASTE LATERAL LORS DE CONTRACTIONS EXCENTRIQUES MAXIMALES DES EXTENSEURS DE JAMBE ET LA PERTE DE FORCE POST-EXERCICE****Résumé**

But de l'étude : Cette étude a évalué si les caractéristiques mécaniques et nerveuses associées aux contractions excentriques maximales permettent de déterminer l'amplitude des modifications des marqueurs indirects des dommages musculaires. **Méthodes :** Onze hommes, présentant des niveaux d'entraînement en résistance différents, ont réalisé 10 séries de 15 contractions excentriques maximales isocinétiques ($45^{\circ}\cdot s^{-1}$) des extenseurs de jambe. Le couple de force des extenseurs de jambe et la longueur des faisceaux musculaires du vaste latéral (VL) ont été mesurés aux séries 1, 5 et 9. Lors de ces mêmes séries, l'amplitude des potentiels évoqués moteurs (MEP/M) et la durée de la période de silence cortical (CSP) du VL ont été mesurées à 75° et 100° de flexion du genou (0° = extension complète) lors des contractions, puis ont été normalisées par les valeurs de MEP/M ($MEP/M_{ECC/ISO}$) et CSP ($CSP_{ECC/ISO}$) obtenues en condition isométrique avant l'exercice. Le pic de force isométrique et les douleurs musculaires étaient mesurés avant puis 24, 48 et 96 h après l'exercice. **Résultats :** La chute de force à 24 h ($r^2 = -0,38$) et le pic de douleur post-exercice ($r^2 = 0,69$) étaient significativement ($p < 0,05$) corrélés au ratio $MEP/M_{ECC/ISO}$ mesuré à 100° , mais pas à 75° . Le couple de force moyen mesuré sur la pente descendante de la relation couple-angle ($r^2 = -0,16$), l'élongation des faisceaux musculaires ($r^2 = -0,18$) et le ratio $CSP_{ECC/ISO}$ mesuré à 75° ($r = 0,00$) comme à 100° ($r^2 = -0,02$) n'étaient pas corrélés à la chute de force à 24 h. La meilleure prédiction de la chute de force à 24 h était obtenue par combinaison du couple de force moyen sur la pente descendante de la relation couple-angle, de l'élongation des faisceaux musculaires et du ratio $MEP/M_{ECC/ISO}$ à 100° ($R^2 = 0,93$). **Conclusions :** Cette étude concluait que la sévérité des dommages musculaires est déterminée par la contrainte mécanique et l'excitabilité cortico-spinale mesurées à grandes longueurs musculaires lors de contractions excentriques maximales.

Study 6

Mechanical and neural characteristics of vastus lateralis during maximal eccentric contractions of the knee extensors and post-exercise force loss

Valentin Doguet^{1,2}, Kazunori Nosaka², Arnaud Guével¹, Kazuhiro Ishimura², Gaël Guilhem³,
Marc Jubeau¹

¹ Laboratory “Movement, Interactions, Performance”, EA 4334, Faculty of Sport Sciences,
University of Nantes, Nantes, France

² Centre for Exercise and Sports Science Research, School of Medical and Health Sciences,
Edith Cowan University, Joondalup, WA 6027, Australia

³ French National Institute of Sport (INSEP), Research Department, Laboratory “Sport,
Expertise and Performance”, EA 7370, Paris, France

Running Title: Mechanical and neural factors of muscle damage

Aknowledgments:

The study was supported by the Region Pays de la Loire (ANOPACy project, n°2012-13467) and Centre for Exercise and Sports Science Research at Edith Cowan University. The authors thank Professor Gary Thickbroom for his advice for the interpretations of responses to transcranial magnetic stimulation.

ABSTRACT

This study investigated whether mechanical and neural characteristics during maximal eccentric contractions would determine the magnitude of post-exercise changes in indirect muscle damage markers. Eleven men with different experiences in resistance training performed 10 sets of 15 isokinetic ($45^{\circ}\cdot\text{s}^{-1}$) maximal eccentric contractions of the knee extensors, and the knee extension torque and vastus lateralis (VL) fascicle length were assessed at sets 1, 5 and 9. At the same sets, VL motor evoked potential (MEP/M) and cortical silent period (CSP) were measured at 75° and 100° of knee flexion (0° = full extension) during contractions, and were normalized to isometric MEP/M ($\text{MEP}/\text{M}_{\text{ECC/ISO}}$) and CSP ($\text{CSP}_{\text{ECC/ISO}}$). Isometric peak torque and muscle soreness were assessed before and 24, 48 and 96 h after the exercise. Force loss at 24 h ($r^2 = -0.38$) and peak muscle soreness ($r^2 = 0.69$) were significantly ($p < 0.05$) correlated with $\text{MEP}/\text{M}_{\text{ECC/ISO}}$ measured at 100° , but not at 75° . The average torque on the descending limb of the torque-angle relationship ($r^2 = -0.16$), fascicle elongation ($r^2 = -0.18$) and $\text{CSP}_{\text{ECC/ISO}}$ at both 75° ($r^2 = 0.00$) and 100° ($r^2 = -0.02$) were not significantly correlated with force loss at 24 h. The magnitude of force loss at 24 h was best predicted by a combination of mean torque on the descending limb, fascicle elongation and $\text{MEP}/\text{M}_{\text{ECC/ISO}}$ ($R^2 = 0.93$). It is concluded that the magnitude of muscle damage is determined by mechanical strain and corticospinal excitability measured at long muscle lengths during maximal eccentric contractions.

Keywords: B-mode ultrasonography, Fascicle length, Motor evoked potential, Cortical silent period, Vastus lateralis

INTRODUCTION

Eccentric contractions induce ultrastructural disruptions of exercised muscle fibers and/or their extracellular matrix, which is referred to as muscle damage (Friden et al., 1983b ; Newham et al., 1983a ; Armstrong, 1990). Muscle damage is also represented by symptoms such as prolonged muscle force loss and delayed onset muscle soreness (DOMS) (Armstrong, 1984 ; Clarkson & Tremblay, 1988 ; Cleak & Eston, 1992). While the phenomena of muscle force loss and DOMS induced after eccentric contractions are well documented (Armstrong, 1984 ; Morgan & Allen, 1999 ; Warren et al., 2002), underpinning mechanisms of muscle damage are still less explored. To better understand these mechanisms, the exploration of the relationship between mechanical and/or neural characteristics of eccentric contractions and resultant changes in muscle damage markers is thought to be crucial.

Morgan and colleagues (Morgan, 1990 ; Proske & Morgan, 2001 ; Morgan & Proske, 2004) demonstrated that eccentric contractions on the descending limb of the sarcomeres length-tension curve lead to overstretching of weakest sarcomeres and ultrastructural damage in muscle fibers. The magnitude of active stretch during eccentric contractions has been reported to be a predominant factor of the subsequent impairment of contractile function in animals (Lieber & Friden, 1993 ; Talbot & Morgan, 1998). Human studies also showed greater muscle damage symptoms after eccentric contractions of the elbow flexors performed at long than short muscle lengths (Newham et al., 1988 ; Nosaka & Sakamoto, 2001). In addition to the magnitude of muscle stretch, the magnitude of force applied on muscle during eccentric contractions has been shown to determine subsequent muscle force loss in animal studies performed *in vitro* (Warren et al., 1993a) or *in situ* (Brooks et al., 1995); the greater the force applied during contractions, the greater the subsequent force loss. Recently, Guilhem et al. (2016) reported in a human study that the voluntary strength loss at two days after maximal eccentric plantar flexions was related to the product of maximal gastrocnemius medialis fascicle lengthening and the plantar flexor torque produced at long muscle lengths during the exercise. They also confirmed, as it has been previously noted (Butterfield, 2010 ; Hoffman et al., 2014), that tendinous tissues withstand a significant part (~45%) of total muscle-tendon unit lengthening during eccentric contractions, thus limiting fascicle contribution in muscle-tendon unit lengthening. However, since patella tendon properties differ from those of Achilles tendon, such that a greater stiffness for the former (Kubo et al., 2014), it is not known whether the findings of the plantar flexors are applicable to the knee extensors.

In vivo, mechanical receptors such as muscle spindles and Golgi tendon organs enable

central control of mechanical muscle behavior (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005). Therefore, it is possible that the central nervous system determines, at least in part, length-related and tension-related mechanical strain. Previously, we examined whether the capacity of individuals to voluntarily activate their plantar flexors muscles (i.e. voluntary activation) during maximal eccentric contractions was related to the magnitude of subsequent muscle damage symptoms (Doguet et al., 2016). We found that voluntary strength loss at two days post-exercise was not related to voluntary activation measured during the exercise. Thus, as previously suggested (Hubal et al., 2007 ; Kamandulis et al., 2010), the central nervous system would not be related to muscle damage. However, since the voluntary activation was only measured at an intermediate muscle length (i.e., ankle perpendicular to the tibia) during eccentric contractions (Doguet et al., 2016), the influence of neural control of eccentric contractions at a long muscle length on muscle damage remains to be determined. Since muscle damage would occur when muscle fibers are overstretched (Morgan & Proske, 2004), it is possible that neural control of muscle behavior also plays a predominant role at long muscle lengths.

Previously, we found that voluntary activation of the knee extensors was lower during eccentric than concentric and isometric maximal contractions at long, but not at short muscle lengths (Doguet et al., in revision), suggesting that neural control of eccentric contractions is specifically modulated at long muscle lengths. Using transcranial magnetic stimulations (TMS) superimposed to maximal eccentric contractions of the knee extensors, we observed an increase in cortical silent period (CSP) duration with the increase in muscle length during eccentric contractions, but not during maximal concentric and isometric contractions (Doguet et al., in preparation-b). This study also showed that, while motor evoked potential (MEP) amplitude was lower during eccentric than both concentric and isometric contractions at an intermediate muscle length (i.e., 75° of knee flexion; 0° = full extension), MEP amplitude was similar at a long muscle length (i.e., 100° knee flexion) between contractions types. These findings suggest that both spinal and supraspinal controls are specifically modulated at long muscle lengths during eccentric contractions.

The present study investigated mechanical parameters (i.e., knee extension torque and muscle fascicle length) and neural parameters (i.e., MEP and CSP) at 75° and 100° of knee flexion (0° = full extension) during maximal eccentric contractions of the knee extensors, and examined changes in maximal voluntary contraction (MVC) torque and muscle soreness after the exercise. It was hypothesized that the prolonged decrease in MVC torque and muscle soreness would be related to both the knee extension torque generated at long muscle lengths

and the magnitude of muscle fascicle elongation during eccentric contractions. It was also hypothesized that both corticospinal excitability (i.e., MEP amplitude) and intracortical inhibitory processes (CSP duration) measured at 100° but not at 75°, would be associated with the prolonged decrease in MVC torque and muscle soreness, since length-related (i.e., muscle spindles) and tension-related (i.e., Golgi tendon organs) mechanoreceptors would affect spinal and/or supraspinal activity with muscle strain at long muscle lengths.

METHODS

Participants

Eleven men (27.4 ± 3.2 yrs; 177.8 ± 7.9 cm; 77.4 ± 7.5 kg) with no history of neurological illness or musculoskeletal injury of the right knee extensors participated in this study. The participants were either lower-limb resistance trained ($N = 4$) or untrained ($N = 7$). The sample-size was calculated using G*Power (version 3.1.9.2; Kiel University, Kiel, Germany) (Faul et al., 2007) for an expected “medium” effect size ($f^2 = 0.25$) for changes in maximal voluntary contraction (MVC) torque over time, with α level of 0.05, power ($1-\beta$) of 0.8 and correlation among repeated measures of 0.75. Participants were asked not to perform any exercises other than those included in the study until the end of the last test session. All volunteers gave their written consent before to participate, and the study was in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the local ethic committee.

Study design

Participants visited the laboratory on four separate days. They performed an eccentric exercise of the knee extensors (10 sets of 15 contractions) on the first day, and measurements of indirect muscle damage markers (MVC torque, muscle soreness) were taken before (baseline), immediately after (0 h) and 24, 48 and 96 h after the exercise. During the exercise, mechanical (knee joint torque and vastus lateralis (VL) fascicle length) and neural (VL MEP and CSP) measurements were taken at the beginning (set 1), the middle (set 5) and the end (set 9) of the exercise as detailed below. VL was chosen since its muscle architecture can be assessed using B-mode ultrasonography (Blazevich et al., 2006) and a good within-day reliability has been reported for both MEP and CSP on this quadriceps head (O’Leary et al., 2015). The present study investigated whether the magnitude of changes in post-exercise MVC torque and muscle soreness were related to the mechanical and neural parameters measured at set 1, i.e., in a non-fatigued state, and for the whole exercise (averaged among sets 1, 5 and 9).

Eccentric exercise

Participants were firmly attached to an isokinetic dynamometer (Biodex System 3 Pro, Biodex Shirley Corporation, New York, USA) by non-extensible belts, with an 85° hip joint angle ($0^\circ =$ full hip extension) and the right knee joint axis being aligned to the dynamometer rotation axis. They performed 10 sets of 15 maximal eccentric contractions from 40° to 110° of knee joint angle ($0^\circ =$ full knee extension) at a constant angular velocity ($45^\circ \cdot s^{-1}$), with 5 s

of rest between contractions and 2 min between sets. Participants received a real-time visual feedback of their torque during all contractions. During the exercise, electromyographic (EMG) activity of VL was recorded using a pair of circular surface recording electrodes (recording diameter = 10 mm; ADInstruments Pty Ltd., Bella Vista, New South Wales, Australia). The EMG electrodes were placed on the distal part on the muscle (Figure 1), parallel to the underlying muscle fascicle alignment explored using ultrasound B-mode scanning (Aloka ProSound F75), with a 20 mm inter-electrode interval. Pilot studies revealed that this muscle part contains more fascicles parallel to the skin, compared with the proximal part of VL, which is recommended for the use of EMG (Hermens et al., 2000). A ground electrode was placed at the patella of the ipsilateral leg.

EMG signal was analog filtered (bandwidth: 1 Hz – 1 kHz) and amplified ($\times 500$) through a NeuroData acquisition system (Model 12, Grass Instrument Co., W. Warwick, RI, USA). Torque, angular position and EMG signal were digitized using a 16-bit analog to digital converter module (DT 9804, Data Translation, Marlboro, USA) and sampled in real-time at 5 kHz in a data acquisition software (NeuroEval[®], University of Nantes, Nantes, France). Torque signal was gravity-corrected over a range of motion from 40° to 110° of knee joint angle, with 3rd degree polynomial function, and low-pass filtered at 50 Hz, with a second-order zero-lag Butterworth filter. Angular position signal was low-pass filtered at 20 Hz, with a second-order zero-lag Butterworth filter. EMG signal was digitally band-pass filtered (bandwidth: 10-400 Hz) with a second-order zero-lag Butterworth filter.

Measurements during exercise

Knee extension torque

Using interpolation method, knee extension torque measured during the first two contractions of sets 1, 5 and 9 was reported in relation to the knee joint angle (i.e., 71 values from 40° to 110°). Mean torque from the peak value to the end of the torque-angle relationship (i.e., 110°) was individually calculated and reported as the mean torque on the descending limb.

Fascicle length

VL architecture was recorded by two ultrasounds (Aloka ProSound F75 and Aloka ProSound Alpha 7, Hitachi Ltd., Tokyo, Japan), using two probes (physical width = 0.567 cm; scan width = 0.500 cm) attached in series with a inextensible tape. This procedure, which has already been used in previous studies (Herbert et al., 2011 ; Ando et al., 2016), enable to

reduce the analysis errors due to linear extrapolation of non visible fascicles (Cronin & Lichtwark, 2013). The probe interval (0.830 cm) was set such that the gap between the scanned fields of view was 1.5 cm, i.e., the shorter gap that enabled to place a small piece of paste between the two probes to prevent sliding, as follows:

$$PI = 1.5 - \left(2 \times \frac{PW - SW}{2} \right) \quad [1]$$

where PI represents the probe interval; PW represents the physical width of one single probe; and SW represents the scan width of one single probe. Note that the difference between the physical and the scan widths is divided by two since only one side of each probe had to be considered for the probe interval.

The probes were positioned longitudinally on the right thick, parallel to the underlying VL fascicle alignment, such that the proximal probe scanned the proximal limit of the deep VL aponeurosis (Figure 1). Ultrasound images were sampled at 25 Hz and 60 Hz, according to the ultrasound machine, and recorded as DICOM files on the ultrasound's hard disk for post-processing.

B-mode ultrasound images of VL architecture were continuously recorded during the first two contractions of sets 1, 5 and 9. Ultrasound images from the two ultrasounds were resampled at 25 Hz and compiled, considering the 1.5 cm gap, using a customized Matlab[®] (The Mathworks, Natick, MA, USA) script. Compiled images were used to track VL fascicle length, using a customized Matlab[®] (The Mathworks) script adapted from Cronin et al. (2011) to enable tracking of curved tissues of two ultrasound images together. Due to the limited ultrasound sample rate (i.e., 25 Hz), VL fascicle length was only measured at 40° (beginning of the contraction range), 75° (middle), 100° (angle of neural measurements) and 110° (end). The same fascicle was tracked at each knee joint angle, over its path from the superficial to deep VL aponeurosis. When the fascicle was not fully visible, the visible parts of the fascicle and the deep aponeurosis were linearly extrapolated to enable fascicle length measurement (Hauraix et al., 2013). Fascicle length was measured twice for the two contractions at each set, and the mean fascicle length was reported for each measured set. Fascicle elongation from 40° to 110° was calculated for each set as the relative change in fascicle length from 40°.

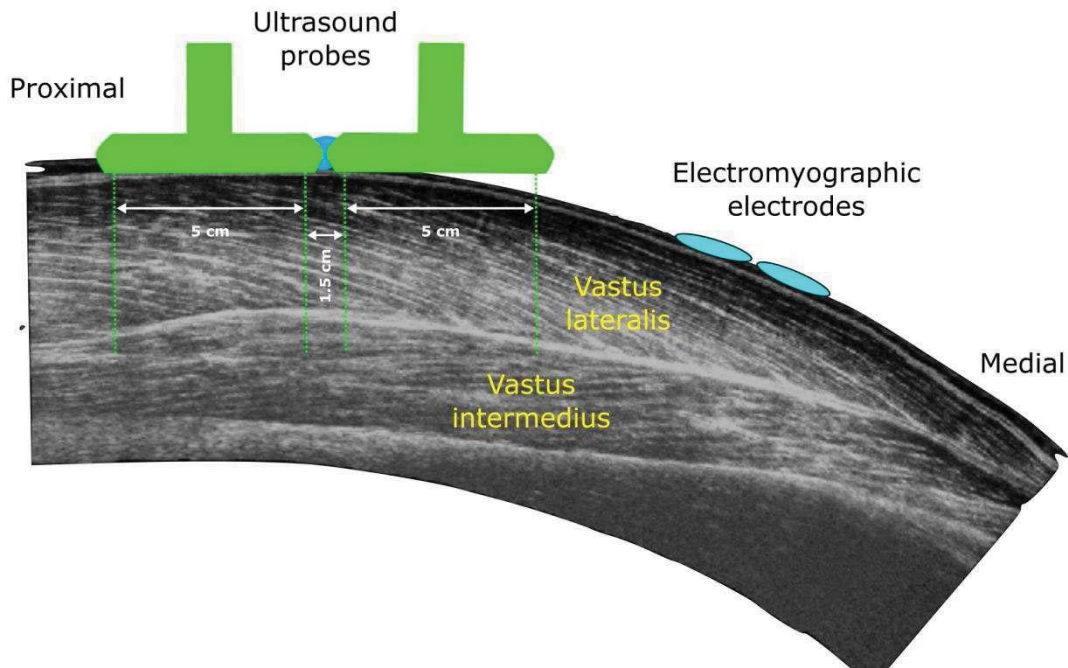


Figure 1. Experimental procedure used to record vastus lateralis muscle architecture and electromyographic activity. Two ultrasound probes (in green) and electromyographic electrodes (cyan) were positioned on the proximal and distal portions of vastus lateralis muscle, respectively. Ultrasound probes were attached together in serie with inextensible tape and a small paste piece was positioned in between (blue) to prevent probe sliding. The gap between the two scanned fields of view was fixed to 1.5 cm. Probes were positioned in regard to the muscle such that the proximal probe was able to scan the proximal extremity of the deep vastus lateralis aponeurosis. Electromyographic electrodes were positioned, with a 2 cm inter-electrode interval, in regard to a muscle region where muscle fascicles were parallel to the skin and where muscle was thick enough to minimize cross-talk effect.

M wave

Single rectangular electrical pulses (duration: 200 μ s; output voltage: 400 V) were delivered using a constant-current stimulator (Digitimer DS7A, Digitimer Ltd., Hertfordshire, UK). A cathode (diameter = 1 cm; ADInstruments Pty Ltd., Bella Vista, New South Wales, Australia) was positioned over the femoral nerve, in the femoral triangle, and an anode (50 \times 90 mm; Dura-Stick Plus, Chattanooga Group, Hixson, TN, USA) was placed on the greater trochanter. A constant pressure was exerted, by the same experienced investigator, on the cathode at each stimulation to facilitate current propagation into the nerve. Electrical stimulation intensity used through all experiment was defined at baseline as the lowest intensity required to evoke maximal M wave peak-to-peak amplitude for VL (i.e., optimal intensity). This intensity was determined during maintained isometric contractions (\sim 3 s) at 75° corresponding to 20% of the isometric peak force. The optimal intensity was then increased by 25%, i.e. supramaximal intensity, corresponding to 164 ± 29 mA in average.

MEP and CSP

TMS were delivered by a MagStim 200² stimulator (Magstim Company Ltd, Whitland, Dyfed, UK), using a 100 mm double cone coil held flat on the participants' skull. The TMS location and intensity were determined at baseline by delivering TMS during intermittent (contraction interval = 10 s), maintained isometric contractions (~3 s) at 75° of knee joint angle corresponding to 20% of the isometric peak force (Rossini et al., 2015), determined at the beginning of the protocol. To determine TMS location, the coil's center was moved on a 1-by-1 cm square grid, centered on the participant's vertex, between 65% of maximal stimulator output TMS. The TMS hotspot was determined as the grid area for which the highest MEP amplitude was recorded for VL. The TMS intensity was defined using a TMS motor threshold assessment tool (MTAT 2.0; <http://www.clinicalresearcher.org/software.htm>; Awiszus (2003)), targeting preset 0.5 mV MEP amplitude for VL. A fixed MEP amplitude of 1 mV is generally used with such method (Silbert et al., 2013), but pilot studies showed that a 1 mV MEP amplitude was not always evoked on VL for some individuals. After being determined, the TMS intensity was further increased by 140% and maintained for the overall protocol. The average TMS intensity used was $67 \pm 12\%$ of the maximal stimulator output.

During the sets 1, 5 and 9 of the eccentric exercise, TMS ($\times 8$) and electrical stimulations ($\times 4$) were superimposed to the contractions by pre-programmed setting, and the stimulation was given alternatively when the knee joint position reached 75° (TMS at the 3rd, 5th, 7th and 9th contractions and electrical stimulations at the 11th and 13th contractions) and 100° (TMS at the 4th, 6th, 8th and 10th contractions and electrical stimulations at the 12th and 14th contractions), respectively. Participants were asked to maintain their maximal level of force after receiving the stimulation (i.e., TMS or electrical stimulation). VL MEP peak-to-peak amplitudes measured at each set of the eccentric exercise (i.e., sets 1, 5 and 9) were averaged between trials of the same joint angle ($\times 4$), and then normalized with the mean of the two VL M wave peak-to-peak amplitudes recorded at the same joint angle during the same set (MEP/M ratio). The four raw EMG traces recorded after TMS during each set were individually rectified, and then averaged to obtain a mean rectified signal for each joint angle. The CSP duration was determined as the interval from the stimulation time to the time at which post-stimulus mean rectified EMG exceeded 25% of the averaged baseline rectified EMG prior to the TMS (Rossini et al., 2015), averaged over a 250 ms window prior to the TMS. The same analyses were performed for MEP and CSP recorded during isometric contractions at baseline (see below). Then, eccentric MEP/M ratios were normalized to the

control isometric MEP/M ratios ($MEP/M_{ECC/ISO}$) measured at the same joint angle to reflect participants' ability to activate their muscle through corticospinal pathway during eccentric contractions, and eccentric CSP were normalized to the control isometric CSP ($CSP_{ECC/ISO}$) measured at the same joint angle to reflect participants' ability to recruit cortical centers during eccentric contractions.

Muscle damage markers

MVC torque

Participants performed 3 isometric MVC of the knee extensors at 100° of knee joint angle. At baseline, an additional trial was performed when the difference among the three MVC peak torques was over 5%. The greatest torque reached during all trials was considered as the MVC torque. At baseline only, participants performed 12 additional isometric MVC at 75° (×6) and 100° (×6) of knee joint angle, in a random order, with 20 s of rest between each. For each joint angle, TMS (trials 1-4) and electrical stimulations (trials 5-6) were manually superimposed to the contractions, when the torque plateaued. For all contractions, participants were asked to maintain their maximal level of force after receiving the stimulation (i.e., TMS or electrical stimulation).

Muscle soreness

Muscle soreness was assessed using a 100 mm visual analog scale with an anchor of “no pain” (0 mm) to “worst muscle pain experienced” (100 mm). Participants were asked to report the perceived soreness levels on the scale after they performed three full squat motions, with foot shoulder width apart.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Statistica 7.0 software (Statsoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). MVC torque and muscle soreness were compared between times using separate one-way repeated measures ANOVA. Knee extension torque and fascicle length measured during the eccentric exercise were compared between sets (1, 5 and 9) and angles (from 40° to 110°) using separate two-way repeated measures ANOVA. Fascicle elongation was compared between sets (1, 5 and 9) using separate one-way repeated measures ANOVA. MEP/M, $MEP/M_{ECC/ISO}$, CSP and $CSP_{ECC/ISO}$ measured during the eccentric exercise were compared between sets (1, 5 and 9) and angles (75° and 100°) using separate two-way repeated measures ANOVA. When the sphericity assumption in the repeated measures

ANOVA was violated (Mauchly's test), a Geisser-Greenhouse correction was used. Post-hoc analysis was conducted using Bonferroni test. Separate linear Pearson's correlations (r^2) were performed to test for correlations between force loss (i.e., decrease in MVC torque) at 24 h and/or peak muscle soreness and mean torque on the descending limb, fascicle elongation, MEP/ $M_{ECC/ISO}$ and $CSP_{ECC/ISO}$ measured at set 1 and for the whole eccentric exercise (i.e., averaged between sets 1, 5 and 9). Not stepwise multiple regressions (adjusted R^2) were performed with force loss at 24 h as dependent variable and mean torque on the descending limb, fascicle elongation and MEP/ $M_{ECC/ISO}$ measured at 100° at set 1 as predictors. Significance level was set at $p < 0.05$, and effect-size was reported using partial eta square ($\rho\eta^2$) value, with 0.07 and 0.14 for medium and large effect size, respectively (Cohen, 1988). Data are expressed as mean \pm standard deviation (SD).

RESULTS

Eccentric exercise

A set main effect ($p < 0.001$; $\rho\eta^2 = 0.63$) showed that knee extension torque was significantly greater for the set 1 than the sets 5 ($p < 0.01$) and 9 ($p < 0.001$), but no difference was found between the sets 5 and 9 ($p = 0.363$) (Figure 2). An angle main effect ($p < 0.001$; $\rho\eta^2 = 0.68$) showed that torque was significantly greater than 40° on the joint range from 50° to 107° but not from 108° to 110° (Figure 2). A set \times angle interaction effect ($p < 0.001$; $\rho\eta^2 = 0.26$) showed that torque was significantly greater for set 1 than set 5 from 52° to 96° and for set 1 than set 9 from 46° to 99° , with no differences between sets 5 and 9 regardless of the angle.

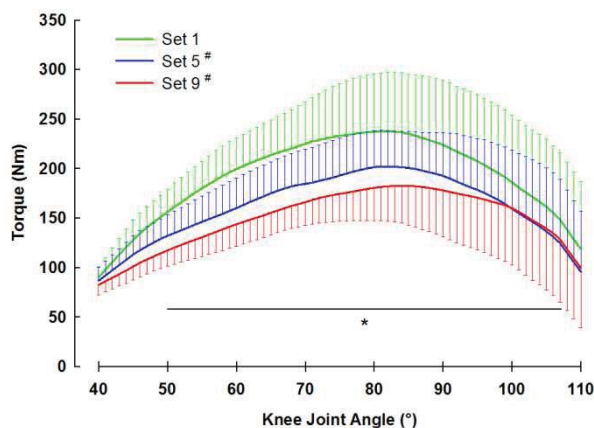


Figure 2. Torque-angle relationships among participants (mean \pm SD) during the sets 1 (green), 5 (blue) and 9 (red) of the eccentric exercise. #, main effect of set, significantly different from set 1. *, main effect of angle, significantly different from 40° .

A set main effect ($p < 0.01$; $\rho\eta^2 = 0.38$) showed that the VL fascicle length was significantly longer for the sets 5 ($p < 0.05$) and 9 ($p < 0.05$) than the set 1 (Figure 3), with no difference between the sets 5 and 9 ($p = 1.00$). An angle main effect ($p < 0.001$; $\rho\eta^2 = 0.95$) showed that VL fascicle length significantly increased ($p < 0.001$) between 40° and 75° , 75° and 100° as well as 100° and 110° (Figure 3). No set \times angle interaction effect ($p = 0.290$; $\rho\eta^2 = 0.11$) was evident for VL fascicle length, and the VL fascicle elongation (i.e., the relative lengthening from 40° to 110° of knee flexion) did not differ between sets ($p = 0.880$; $\rho\eta^2 = 0.01$; Figure 3).

No set main effects were found for MEP/M ($p = 0.147$; $\rho\eta^2 = 0.17$), MEP/M_{ECC/ISO} ($p = 0.152$; $\rho\eta^2 = 0.17$), CSP ($p = 0.527$; $\rho\eta^2 = 0.06$) and CSP_{ECC/ISO} ($p = 0.578$; $\rho\eta^2 = 0.05$) during the eccentric exercise (Table 1). No angle main effect was found for MEP/M ($p = 0.560$; $\rho\eta^2 = 0.04$). An angle main effect ($p < 0.05$; $\rho\eta^2 = 0.47$) showed that MEP/M_{ECC/ISO} was greater at 100° than 75° during the eccentric exercise. Angle main effects showed that both CSP ($p < 0.001$; $\rho\eta^2 = 0.68$) and CSP_{ECC/ISO} ($p < 0.001$; $\rho\eta^2 = 0.72$) were longer at 100°

than 75° during the eccentric exercise. No set × angle interaction effects were found for MEP/M ($p = 0.186$; $\rho\eta^2 = 0.16$), MEP/M_{ECC/ISO} ($p = 0.088$; $\rho\eta^2 = 0.22$), CSP ($p = 0.130$; $\rho\eta^2 = 0.18$) and CSP_{ECC/ISO} ($p = 0.177$; $\rho\eta^2 = 0.16$).

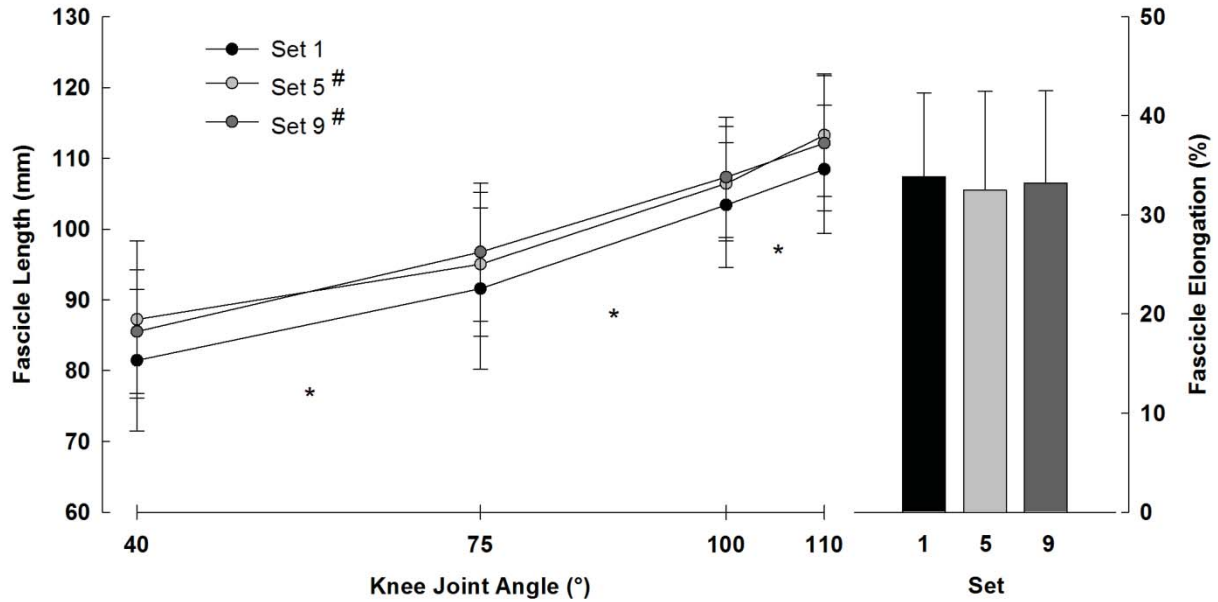


Figure 3. Vastus lateralis fascicle length-angle relationships (left panel) and fascicle elongations (right panel) among participants (mean ± SD) during the sets 1, 5 and 9 of the eccentric exercise. #, main effect of set, significantly different from set 1. *, main effect of angle, significantly different between consecutive angles.

Table 1. Mean ± SD for motor evoked potentials (MEP/M), normalized motor evoked potentials (MEP/M_{ECC/ISO}), cortical silent periods (CSP) and normalized cortical silent periods (CSP_{ECC/ISO}) measured at 75° and 100° during isometric contractions at baseline and during eccentric contractions at sets 1, 5 and 9.

	Isometric	Set 1	Set 5	Set 9
MEP/M (a.u)				
75°	0.437 ± 0.109	0.320 ± 0.114	0.338 ± 0.081	0.359 ± 0.121
100°	0.369 ± 0.128	0.351 ± 0.092	0.328 ± 0.080	0.387 ± 0.111
MEP/M_{ECC/ISO} (a.u)				
75°	-	0.73 ± 0.16	0.79 ± 0.13	0.81 ± 0.15
100°	-	1.00 ± 0.26	0.95 ± 0.28	1.13 ± 0.40
CSP (ms)				
75°	195.9 ± 43.9	187.9 ± 46.3	178.3 ± 48.4	173.8 ± 47.7
100°	188.8 ± 43.3	219.4 ± 73.1	217.8 ± 66.6	221.7 ± 77.3
CSP_{ECC/ISO} (a.u)				
75°	-	0.97 ± 0.16	0.92 ± 0.19	0.89 ± 0.17
100°	-	1.16 ± 0.32	1.16 ± 0.28	1.17 ± 0.33

Muscle damage markers

MVC torque decreased from baseline (213.1 ± 43.0 Nm) at both 0 h (158.7 ± 31.1

Nm; $p < 0.001$; $\rho\eta^2 = 0.53$) and 24 h (175.8 ± 38.8 Nm; $p < 0.01$) after the exercise, but did not differ from baseline at 48 h (193.1 ± 43.0 Nm; $p = 0.402$) and 96 h post-exercise (205.4 ± 42.8 Nm; $p = 1.00$). Muscle soreness increased from baseline (2.8 ± 4.3 mm) at both 24 h (24.8 ± 22.6 mm; $p < 0.01$; $\rho\eta^2 = 0.45$) and 48 h (25.1 ± 23.5 mm; $p < 0.01$), but did not differ from baseline at 96 h (6.1 ± 10.9 mm; $p = 1.00$). Figure 4 shows individual values for peak muscle soreness (Figure 4A) and decrease in MVC torque at 24 h post-exercise (Figure 4B). The four trained individuals (red, gray, pink and black on Figures 4 & 5) were low-responders to muscle damage, with a MVC torque decrease at 24 h post-exercise ranged from 0 to -8% and peak muscle soreness ranged from 0 to 14 mm.

Correlations between exercise measurements and muscle damage markers

None of mean torque on the descending limb ($r^2 = -0.04$; $p = 0.534$), fascicle elongation ($r^2 = -0.02$; $p = 0.681$), MEP/ $M_{ECC/ISO}$ assessed at either 75° ($r^2 = 0.09$; $p = 0.368$) or 100° ($r^2 = -0.16$; $p = 0.215$) and CSP $_{ECC/ISO}$ assessed at either 75° ($r^2 = 0.02$; $p = 0.715$) or 100° ($r^2 = 0.00$; $p = 0.983$) measured for the whole exercise was significantly correlated with force loss at 24 h post-exercise. For set 1, MEP/ $M_{ECC/ISO}$ assessed at 100° was significantly correlated with force loss at 24 h post-exercise ($r^2 = -0.38$; $p < 0.05$), but mean torque on the descending limb ($r^2 = -0.16$; $p = 0.216$), fascicle elongation ($r^2 = -0.18$; $p = 0.198$), MEP/ $M_{ECC/ISO}$ assessed at 75° ($r^2 = 0.02$; $p = 0.679$) and CSP $_{ECC/ISO}$ assessed either at 75° ($r^2 = 0.00$; $p = 0.973$) or 100° ($r^2 = -0.02$; $p = 0.703$) were not significantly correlated with force loss at 24 h post-exercise. MEP/ $M_{ECC/ISO}$ assessed at 100° at set 1 was also significantly correlated with peak muscle soreness ($r^2 = 0.69$; $p < 0.01$).

Figure 5 shows individual data for mean torque on the descending limb, fascicle elongation and MEP/ $M_{ECC/ISO}$ assessed at 100° at set 1. Since mean torque on the descending limb, fascicle elongation, and MEP/ $M_{ECC/ISO}$ assessed at 100° measured at set 1 were significantly or moderately correlated with force loss at 24 h post-exercise, but not correlated each other ($-0.05 < r^2 < 0.00$; $p > 0.05$), these variables were tested as predictors of force loss at 24 h post-exercise using multiple regressions. Compared with the simple regression between MEP/ $M_{ECC/ISO}$ at 100° and force loss at 24 h post-exercise ($r^2 = -0.38$), coefficients of determination increased using multiple regressions between force loss at 24 h and mean torque on the descending limb and MEP/ $M_{ECC/ISO}$ at 100° ($R^2 = 0.44$; $p = 0.042$) and between force loss at 24 h and fascicle elongation and MEP/ $M_{ECC/ISO}$ at 100° ($R^2 = 0.56$; $p = 0.015$). Coefficient of determination calculated using multiple regressions between force loss at 24 h post-exercise and mean torque on the descending limb and fascicle elongation ($R^2 = 0.30$; $p =$

0.096) was greater than for each parameter tested separately (Figure 4A&B). The greatest coefficient of determination ($R^2 = 0.93$; $p < 0.001$) was found using multiple regression between force loss at 24 h post-exercise and mean torque on the descending limb and fascicle elongation and $MEP/M_{ECC/ISO}$ at 100° .

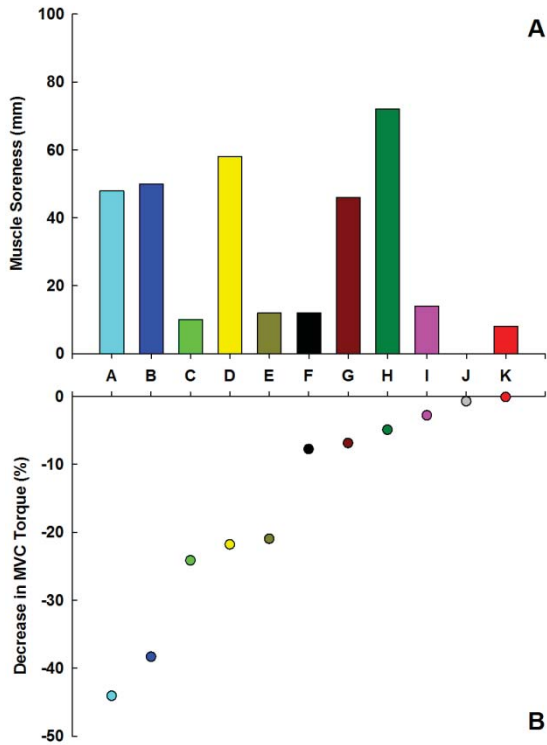


Figure 4. Peak muscle soreness (A) and decrease in maximal voluntary contraction (MVC) torque at 24 h post-exercise (B) of 11 participants. Eleven participants were ordered (from A to K) according to the magnitude of decrease in MVC torque, and represented with the same individual color between panels.

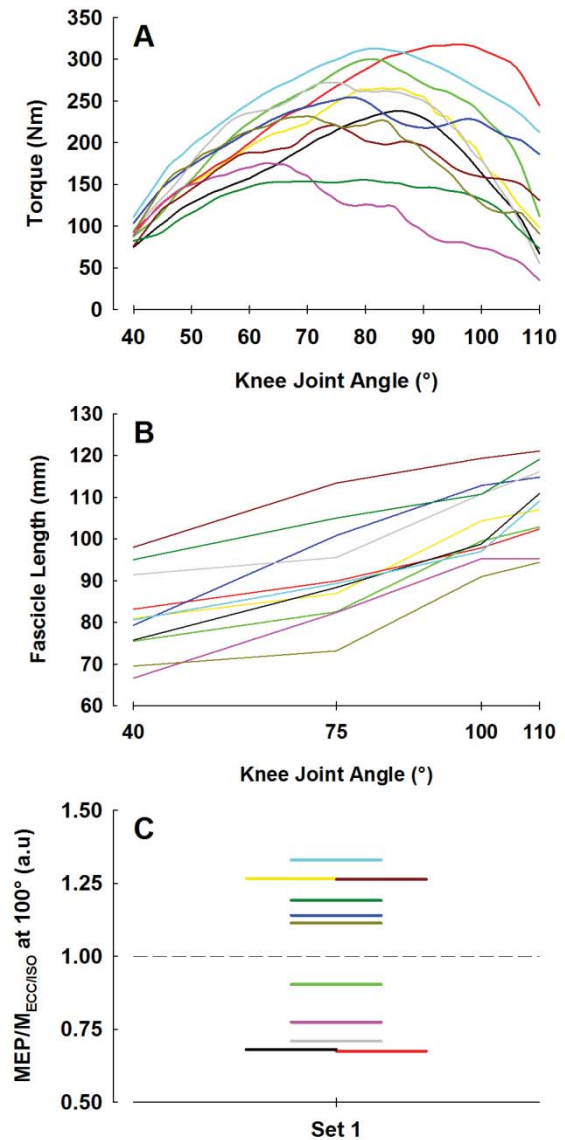


Figure 5. Torque-angle relationships (A), fascicle length-angle relationships (B) and normalized motor evoked potential ($MEP/M_{ECC/ISO}$; C) at 100° in set 1 for 11 participants. Participants were represented with the same colors used for the Figure 4. For the sake of clarity, superimposed lines on panel C were shifted left and right.

DISCUSSION

The present study measured mechanical (i.e., knee extension torque and fascicle length) and neural (i.e., MEP/M and CSP) parameters during maximal eccentric contractions of the knee extensors to test the hypothesis that subsequent muscle damage symptoms (i.e., force loss and muscle soreness) would be related to both mechanical and neural parameters at long muscle lengths during eccentric contractions. The results showed that vastus lateralis (VL) MEP/M_{ECC/ISO} measured at 100° (i.e., long muscle lengths) during the first set of the exercise was the best indicator of force loss at 24 h post-exercise ($r^2 = -0.38$) and peak muscle soreness ($r^2 = 0.69$); however, force loss was best predicted ($R^2 = 0.93$) when combining VL MEP/M_{ECC/ISO} at 100° with mechanical parameters (i.e., mean torque on the descending limb and VL fascicle elongation).

Muscle damage is classically determined using indirect markers, such as prolonged decreases in muscle strength and DOMS (Clarkson & Tremblay, 1988 ; Clarkson et al., 1992). In the present study, MVC torque significantly decreased from baseline at 24 h post-exercise (-18%) but recovered by 48 h, which reflected moderate muscle damage in accordance with Paulsen et al. (2012). Further, muscle soreness significantly increased from baseline at 24 h and 48 h post-exercise. Aiming at a variable force loss among participants, both resistance trained and untrained individuals were recruited in the present study. As expected, these two populations showed variable magnitudes of force loss (Figure 4B) and muscle soreness (Figure 4A) after the exercise. None of the mechanical (i.e., mean torque on the descending limb of the torque-angle relationship and fascicle elongation) or neural (i.e., MEP/M_{ECC/ISO} and CSP_{ECC/ISO}) parameters measured for the whole exercise were significantly correlated with either force loss at 24 h post-exercise or peak muscle soreness. However, for parameters measured at set 1, coefficients of determination of force loss at 24 h post-exercise increased for mean torque on the descending limb ($r^2 = -0.04$ vs. -0.16) and fascicle elongation ($r^2 = -0.02$ vs. -0.18), and MEP/M_{ECC/ISO} at 100° was significantly correlated ($r^2 = -0.38$) with force loss at 24 h post-exercise. Because coefficients of determination of force loss were greater for parameters tested at set 1 than for the whole exercise, it is possible that progressive development of muscle damage during the exercise affected mechanical and neural parameters measured at sets 5 and 9. For instance, Loscher & Nordlund (2002) reported an increase in biceps brachii and brachioradialis MEP areas during maximal eccentric contractions of the elbow flexors, suggesting an improvement of corticospinal excitability during repeated maximal eccentric contractions. In the present study, MEP/M slightly increased between the sets 1 and 9 of the eccentric exercise (Table 1). Thus, it is possible that

little changes occurred in corticospinal excitability during the protocol, which can affect the relationships between force loss at 24 h and measurements of MEP/M_{ECC/ISO} whether it is measured at set 1 or for the overall exercise.

As hypothesized, MEP/M_{ECC/ISO} measured at 100° at set 1 was significantly correlated with both force loss at 24 h post-exercise ($r^2 = -0.38$) and peak muscle soreness ($r^2 = 0.69$), while MEP/M_{ECC/ISO} measured at 75° was correlated with neither force loss nor peak muscle soreness. These results suggest that corticospinal excitability measured at long muscle lengths during the first several eccentric contractions partly determined the magnitude of subsequent muscle damage. In the present study, MEP/M measured during the eccentric exercise was normalized to MEP/M measured during a control isometric condition at baseline. Number of studies reported a lower MEP/M ratio during eccentric than isometric contractions of knee extensors (Doguet et al., in preparation-b) or other muscle groups (Gruber et al., 2009 ; Duclay et al., 2011, 2014). This depression in MEP/M, together with the reduction in other neural parameters (e.g., EMG activity, voluntary activation), during maximal eccentric contractions compared with other contraction types is well-recognized and underlines the specific neural control involved during eccentric contractions (see Duchateau & Enoka (2016) for a recent review). Hence, MEP/M_{ECC/ISO} ratio was calculated to evaluate individual's ability to activate VL through the corticospinal pathway; the lower the MEP/M_{ECC/ISO}, the greater the corticospinal inhibitions during eccentric contractions. The slopes of the relationships between MEP/M_{ECC/ISO} at 100° and force loss at 24 h post-exercise (i.e., negative) and peak muscle soreness (i.e., positive) suggest that the greater the ability to activate VL through the corticospinal pathway at long muscle lengths, the greater the magnitude of quadriceps functional impairments. Reciprocally, individuals with a reduced corticospinal excitability of VL at long muscle lengths during eccentric contractions were resilient to muscle damage, and those individuals were mainly lower limb-resistance trained (see individuals red, gray, pink and black on Figure 4 & Figure 5C). In contrast, resistance training is usually known to attenuate the reduction in EMG activity (Aagaard et al., 2000) or voluntary activation (Amiridis et al., 1996) observed during eccentric contractions.

It is unclear why trained individuals showed the lowest corticospinal excitability in the present study, but it should be reminded that EMG responses to TMS were assessed at long muscle lengths in the present study, and a little is known about mechanisms driving neural control of eccentric contractions at such long muscle lengths. Decrement in MEP/M may arise from a decrease in cortical neurons responsiveness to motor cortex stimulation and/or changes in peripheral afferent inputs to alpha motoneurons (Gruber et al., 2009 ; Duclay et al., 2011).

Since we found a poor correlation ($r^2 = -0.02$) between CSP duration at 100° , which represents intracortical inhibitory processes (Duchateau & Enoka, 2016), and force loss at 24 h post-exercise, it is likely that the relation found between corticospinal excitability and muscle damage arose from spinal rather than supraspinal processes. Further, it seems that the reduced neural activity observed during maximal eccentric contractions accounts, at least in part, for presynaptic inhibition of Ia terminals (Duclay et al., 2011, 2014 ; Grospretre et al., 2014). The discharge of muscle spindles during eccentric contractions may either facilitate motoneuronal activity through the monosynaptic transmission between Ia afferents and alpha motoneurons or reduce this latter transmission at the presynaptic level due to an autogenic inhibition of Ia afferents (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005). Therefore, the protective effect of the reduced corticospinal excitability at long muscle lengths against muscle damage might be associated with a lower discharge of muscle spindles, a greater presynaptic inhibition, or both. The reasons of the reduction in corticospinal excitability during eccentric contractions remain unknown, but it is likely that resistance training influences the fusimotor-driven excitatory post-synaptic potentials during such contractions since trained individuals showed the lowest MEP/ $M_{ECC/ISO}$ in the present study (Figure 5C). It can be surmised that resistance training reduces the distribution or sensitivity of muscle spindles into exercised muscles due to an increase in extrafusal muscle fibres with training, or modifies central control of primary afferent interneurons subserving presynaptic inhibition at long muscle lengths.

Previous studies reported that magnitudes of torque and fascicle lengthening were strongly associated with muscle damage (Brooks et al., 1995 ; Guilhem et al., 2016). In contrast, mean torque on the descending limb ($r^2 = -0.16$) and fascicle elongation ($r^2 = -0.18$) were only moderately correlated with force loss at 24 h post-exercise in the present study, even when combined as predictors of force loss in multiple regression ($R^2 = 0.30$). Therefore, contrarily to our hypothesis, the measured mechanical factors (i.e., torque at long muscle lengths and fascicle elongation) only moderately determine the magnitude of muscle damage for the knee extensors. As previously reported (Butterfield, 2010 ; Guilhem et al., 2016), it is likely that mechanical properties of VL muscle-tendon unit, such as tendon elastic properties (Hoffman et al., 2014) and variations in pennation angle (Azizi & Roberts, 2014), limited fascicle elongation during eccentric contractions as well as its association with muscle damage. Further, it should be noted that muscle architecture was only measured for only one quadriceps head (i.e., VL), and that muscle damage markers represented functional impairments of the whole quadriceps muscle group. Thus, it is likely that length-related mechanical strain (i.e., fascicle elongation) was distributed among all quadriceps heads during

eccentric contractions, and fascicle elongation assessed for VL only exposed a fraction of muscle stretching. However, although corticospinal excitability at long muscle lengths was individually associated with muscle damage ($r^2 = -0.38$), our findings showed that mechanical factors improved the determination of muscle damage. Indeed, the greatest force loss determination ($R^2 = 0.93$) was found when $MEP/M_{ECC/ISO}$ at 100° was considered as predictor together with mean torque on the descending limb and fascicle elongation. This finding suggests that mechanical factors remain important underpinning mechanisms of muscle damage, but that neural processes may prevent injury when mechanical strain increases at long muscle lengths. In other words, an individual may present a high mechanical strain during eccentric contractions, but not suffer from injury due to important corticospinal inhibitions (see individual red on Figure 5, for example). It should be noted that $MEP/M_{ECC/ISO}$ at 100° was correlated with neither mean torque on the descending limb ($r^2 = 0.00$) nor fascicle elongation ($r^2 = -0.02$). Hence, it seems that corticospinal inhibitions that occurred at long muscle lengths during eccentric contractions were not, at least directly, related to the magnitudes of tension generated or fascicle stretching. Therefore, it is possible that other spinal processes than disynaptic inhibitory post-synaptic potentials from Ib afferents and monosynaptic excitatory post-synaptic potentials from Ia afferents were responsible for the corticospinal inhibitions. Recurrent inhibition mediated by Renshaw cells, which is among the most cited mechanism that may influence neural control of eccentric contractions (Duclay et al., 2011, 2014 ; Duchateau & Enoka, 2016), represents a good candidate able to adjust motoneuronal activity during contractions. However, it is unknown whether recurrent inhibition changes with resistance training or is associated with muscle damage. Further, although cortical influences on muscle damage were ruled out since $CSP_{ECC/ISO}$ was not related to force loss at 24 h, it is also possible that polysynaptic supraspinal controls specifically affect various spinal mechanisms (e.g., presynaptic inhibition of Ia terminals, recurrent inhibition) with muscle strain at long muscle lengths. Further studies are necessary to determine what mechanisms rule changes in corticospinal excitability at long muscle lengths during eccentric contractions, how resistance training may affect these mechanisms, and whether these mechanisms can be associated with muscle damage.

In summary, the present study showed that muscle damage is related to both mechanical (i.e., torque production and fascicle elongation) and neural (i.e., corticospinal excitability) factors at long muscle lengths during maximal eccentric contractions. While the magnitudes of tension and stretching that a muscle withstands during eccentric contractions favor muscle damage, a reduction in corticospinal excitability at long muscle lengths during

active muscle lengthening enable to protect muscle to injury. The exact mechanisms driving the corticospinal inhibitions at long muscle lengths during maximal eccentric contractions remain to be determined, but extending our understanding of the relationship between neural strategy and eccentric contractions seems determinant for training and clinical purposes.

REFERENCES

- Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson SP, Halkjaer-Kristensen J & Dyhre-Poulsen P (2000). Neural inhibition during maximal eccentric and concentric quadriceps contraction: effects of resistance training. *J Appl Physiol* **89**, 2249-2257.
- Amiridis IG, 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 Occup Physiol* **73**, 149-156.
- Ando R, Nosaka K, Tomita A, Watanabe K, Blazeovich AJ & Akima H (2016). Vastus Intermedius And Vastus Lateralis Fascicle Length Changes During Maximal Eccentric Knee Extensor Contractions. *Med Sci Sports Exerc* **48**, 184.
- Armstrong RB (1984). Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* **16**, 529-538.
- Armstrong RB (1990). Initial events in exercise-induced muscular injury. *Med Sci Sports Exerc* **22**, 429-435.
- Awiszus F (2003). TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol* **56**, 13-23.
- Azizi E & Roberts TJ (2014). Geared up to stretch: pennate muscle behavior during active lengthening. *J Exp Biol* **217**, 376-381.
- Blazeovich AJ, Gill ND & Zhou S (2006). Intra- and intermuscular variation in human quadriceps femoris architecture assessed in vivo. *J Anat* **209**, 289-310.
- Brooks SV, Zerba E & Faulkner JA (1995). Injury to muscle fibres after single stretches of passive and maximally stimulated muscles in mice. *J Physiol* **488 (Pt 2)**, 459-469.
- Butterfield TA (2010). Eccentric exercise in vivo: strain-induced muscle damage and adaptation in a stable system. *Exerc Sport Sci Rev* **38**, 51-60.
- Clarkson PM, Nosaka K & Braun B (1992). Muscle function after exercise-induced muscle damage and rapid adaptation. *Med Sci Sports Exerc* **24**, 512-520.
- Clarkson PM & Tremblay I (1988). Exercise-induced muscle damage, repair, and adaptation in humans. *J Appl Physiol* **65**, 1-6.
- Cleak MJ & Eston RG (1992). Delayed onset muscle soreness: mechanisms and management. *J Sports Sci* **10**, 325-341.
- Cohen J (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. L. Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ.
- Cronin NJ, Carty CP, Barrett RS & Lichtwark G (2011). Automatic tracking of medial gastrocnemius fascicle length during human locomotion. *J Appl Physiol* **111**, 1491-1496.
- Cronin NJ & Lichtwark G (2013). The use of ultrasound to study muscle-tendon function in human posture and locomotion. *Gait Posture* **37**, 305-312.
- Doguet V, Jubeau M, Dorel S, Couturier A, Lacourpaille L, Guevel A & Guilhem G (2016). Time-Course of Neuromuscular Changes during and after Maximal Eccentric Contractions. *Front Physiol* **7**, 137.
- Doguet V, Nosaka K, Guével A, Thickbroom GW, Ishimura K & Jubeau M (in preparation; Study 5). Specific muscle length dependency of corticospinal excitability during maximal eccentric contractions of the knee extensors.
- Doguet V, Rivière V, Guével A, Guilhem G, Chauvet L & Jubeau M (in revision; Study 4). Specific joint angle dependency of voluntary activation during eccentric knee extensions. *Muscle Nerve*.
- Duchateau J & Enoka RM (2016). Neural control of lengthening contractions. *J Exp Biol* **219**, 197-204.
- Duclay J, Pasquet B, Martin A & Duchateau J (2011). Specific modulation of corticospinal and spinal excitabilities during maximal voluntary isometric, shortening and

- lengthening contractions in synergist muscles. *J Physiol* **589**, 2901-2916.
- Duclay J, Pasquet B, Martin A & Duchateau J (2014). Specific modulation of spinal and cortical excitabilities during lengthening and shortening submaximal and maximal contractions in plantar flexor muscles. *J Appl Physiol* **117**, 1440-1450.
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG & Buchner A (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* **39**, 175-191.
- Friden J, Sjoström M & Ekblom B (1983). Myofibrillar damage following intense eccentric exercise in man. *Int J Sports Med* **4**, 170-176.
- Grospretre S, Papaxanthis C & Martin A (2014). Modulation of spinal excitability by a sub-threshold stimulation of M1 area during muscle lengthening. *Neurosci* **263**, 60-71.
- Gruber M, Linnamo V, Strojnik V, Rantalainen T & Avela J (2009). Excitability at the motoneuron pool and motor cortex is specifically modulated in lengthening compared to isometric contractions. *J Neurophysiol* **101**, 2030-2040.
- Guilhem G, Doguet V, Hauraix H, Lacourpaille L, Jubeau M, Nordez A & Dorel S (2016). Muscle force loss and soreness subsequent to maximal eccentric contractions depend on the amount of fascicle strain in vivo. *Acta Physiol* **217**, 152-163.
- Hauraix H, Nordez A & Dorel S (2013). Shortening behavior of the different components of muscle-tendon unit during isokinetic plantar flexions. *J Appl Physiol* **115**, 1015-1024.
- Herbert RD, Clarke J, Kwah LK, Diong J, Martin J, Clarke EC, Bilston LE & Gandevia SC (2011). In vivo passive mechanical behaviour of muscle fascicles and tendons in human gastrocnemius muscle-tendon units. *J Physiol* **589**, 5257-5267.
- Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C & Rau G (2000). Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol* **10**, 361-374.
- Hoffman BW, Cresswell AG, Carroll TJ & Lichtwark GA (2014). Muscle fascicle strains in human gastrocnemius during backward downhill walking. *J Appl Physiol* **116**, 1455-1462.
- Hubal MJ, Rubinstein SR & Clarkson PM (2007). Mechanisms of variability in strength loss after muscle-lengthening actions. *Med Sci Sports Exerc* **39**, 461-468.
- Kamandulis S, Skurvydas A, Brazaitis M, Skikas L & Duchateau J (2010). The repeated bout effect of eccentric exercise is not associated with changes in voluntary activation. *Eur J Appl Physiol* **108**, 1065-1074.
- Kubo K, Teshima T, Ikebukuro T, Hirose N & Tsunoda N (2014). Tendon properties and muscle architecture for knee extensors and plantar flexors in boys and men. *Clin Biomech* **29**, 506-511.
- Lieber RL & Friden J (1993). Muscle damage is not a function of muscle force but active muscle strain. *J Appl Physiol* **74**, 520-526.
- Loscher WN & Nordlund MM (2002). Central fatigue and motor cortical excitability during repeated shortening and lengthening actions. *Muscle Nerve* **25**, 864-872.
- Morgan DL (1990). New insights into the behavior of muscle during active lengthening. *Biophys J* **57**, 209-221.
- Morgan DL & Allen DG (1999). Early events in stretch-induced muscle damage. *J Appl Physiol* **87**, 2007-2015.
- Morgan DL & Proske U (2004). Popping sarcomere hypothesis explains stretch-induced muscle damage. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **31**, 541-545.
- Newham DJ, Jones DA, Ghosh G & Aurora P (1988). Muscle fatigue and pain after eccentric contractions at long and short length. *Clin Sci* **74**, 553-557.
- Newham DJ, McPhail G, Mills KR & Edwards RH (1983). Ultrastructural changes after concentric and eccentric contractions of human muscle. *J Neurol Sci* **61**, 109-122.

- Nosaka K & Sakamoto K (2001). Effect of elbow joint angle on the magnitude of muscle damage to the elbow flexors. *Med Sci Sports Exerc* **33**, 22-29.
- O'Leary TJ, Morris MG, Collett J & Howells K (2015). Reliability of single and paired-pulse transcranial magnetic stimulation in the vastus lateralis muscle. *Muscle Nerve* **52**, 605-615.
- Paulsen G, Mikkelsen UR, Raastad T & Peake JM (2012). Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Exerc Immunol Rev* **18**, 42-97.
- Pierrot-Deseilligny E & Burke D (2005). *The Circuitry of the Human Spinal Cord : Its Role in Motor Control and Movement Disorders*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Proske U & Morgan DL (2001). Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *J Physiol* **537**, 333-345.
- Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V & Ziemann U (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* **126**, 1071-1107.
- Silbert BI, Patterson HI, Pevcic DD, Windnagel KA & Thickbroom GW (2013). A comparison of relative-frequency and threshold-hunting methods to determine stimulus intensity in transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* **124**, 708-712.
- Talbot JA & Morgan DL (1998). The effects of stretch parameters on eccentric exercise-induced damage to toad skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motil* **19**, 237-245.
- Warren GL, Hayes DA, Lowe DA & Armstrong RB (1993). Mechanical factors in the initiation of eccentric contraction-induced injury in rat soleus muscle. *J Physiol* **464**, 457-475.
- Warren GL, Ingalls CP, Lowe DA & Armstrong RB (2002). What mechanisms contribute to the strength loss that occurs during and in the recovery from skeletal muscle injury? *J Orthop Sports Phys Ther* **32**, 58-64.

DISCUSSION GENERALE

L'objectif général de cette thèse était d'explorer les caractéristiques mécaniques et nerveuses du système neuromusculaire au cours de contractions excentriques maximales *in vivo* ainsi que le lien entre ces caractéristiques et la survenue des dommages musculaires. Alors que les caractéristiques mécaniques (Morgan, 1990 ; Herzog, 2014) et nerveuses (Enoka, 1996 ; Duchateau & Enoka, 2016) associées aux contractions excentriques ont été largement étudiées, l'originalité de cette thèse était de confronter ces caractéristiques aux altérations fonctionnelles associées aux dommages musculaires. Cette thèse présente également l'originalité d'avoir évalué les caractéristiques nerveuses associées aux contractions excentriques maximales à différents degrés d'étirement musculaire. Les résultats recueillis lors des six études de thèse sont discutés et organisés en trois parties. Une première partie se focalise sur le comportement des paramètres mécaniques lors de contractions excentriques maximales *in vivo* ainsi que leurs influences sur les dommages musculaires. Dans une seconde partie, les résultats permettant d'identifier le comportement des paramètres nerveux lors de contractions excentriques maximales sont discutés et mis en relation avec la survenue des dommages musculaires. Une troisième partie met en parallèle les caractéristiques mécaniques et nerveuses des contractions excentriques maximales à de grandes longueurs musculaires et discute de leur interaction et de leur rôle dans la survenue des dommages musculaires.

Déterminants mécaniques des dommages musculaires *in vivo*

Afin de décrire les caractéristiques mécaniques du système musculo-tendineux (SMT) lors de contractions excentriques, nous avons évalué l'architecture musculaire (e.g., longueur des faisceaux musculaires, angle de pennation) et mesuré la force générée au niveau de l'articulation croisée par le SMT étudié, au cours de contractions excentriques maximales des fléchisseurs plantaires et des extenseurs de jambe. L'hypothèse principale était de confirmer sur le modèle *in vivo* que les dommages musculaires sont déterminés par les contraintes mécaniques relatives à l'étirement (i.e., degré d'allongement des faisceaux musculaires) et à la tension (i.e., niveau de force généré) imposées au muscle mobilisé lors de contractions excentriques maximales. Une seconde hypothèse consistait à observer des symptômes des dommages musculaires plus sévères à la suite de contractions excentriques « isocinétiques » par rapport à des contractions excentriques « isoload », dus à la génération de niveaux de force supérieurs à de grandes longueurs musculaires en modalité « isocinétique ». Enfin, nous

avons également émis l'hypothèse que l'allongement des faisceaux musculaires au cours de contractions excentriques maximales, et donc la sévérité des dommages musculaires, pouvaient être limités par une contribution des tissus tendineux et une modification de l'angle de pennation dans l'allongement total du SMT.

La contrainte mécanique : un facteur déterminant des dommages musculaires

Lors de l'**étude 1**, nous avons exploré le comportement architectural du muscle gastrocnémien médial (GM) au cours de contractions excentriques maximales des fléchisseurs plantaires. Cette étude a montré que l'allongement des faisceaux musculaires du GM (~2,3 cm) et des tissus tendineux positionnés en série du muscle (~2 cm) contribuaient tous deux à l'allongement total du SMT (4,5 cm) au cours des contractions excentriques. Une réduction de l'angle de pennation des faisceaux musculaires du GM (architectural gear ratio ~1,1) contribuait également à une partie l'allongement du SMT. Dans une configuration anatomique similaire (i.e., extension complète du genou), de précédentes études ont également rapporté un allongement des faisceaux musculaires du GM lors de contractions excentriques maximales des fléchisseurs plantaires (Chino et al., 2008 ; Wakahara et al., 2009). Toutefois, ces études ont utilisé des plages articulaires de la cheville plus faibles (**Table 1**) que celle utilisée dans notre étude (i.e., 18° à -42° de flexion plantaire, en moyenne), réduisant donc l'étirement des structures musculaires. Dans l'**étude 6**, nous avons montré que les faisceaux musculaires du muscle vaste latéral (VL) étaient également étirés de ~2,7 cm au cours de contractions excentriques maximales des extenseurs de jambe, soit une élongation de ~34% entre le début (40° de flexion de genou par rapport à l'extension complète) et la fin (110° de flexion du genou) de la plage articulaire. De précédentes études ont également observé un allongement du VL au cours de contractions excentriques maximales des extenseurs de jambe (Finni et al., 2003 ; Guilhem et al., 2011 ; Hicks et al., 2013 ; Ando et al., 2016), rapportant toutefois des élongations globalement plus importantes malgré des plages articulaires inférieures à celle utilisée dans l'**étude 6** (**Table 1**). Cependant, en mobilisant une méthodologie semblable à la nôtre, à savoir la plage articulaire (i.e., 40°-100°) et l'utilisation de deux sondes échographiques positionnées en série, Ando et al. (2016) ont rapporté une élongation similaire (~32%) des faisceaux du VL. Il apparaît alors que, à l'inverse des résultats rapportés pour le muscle tibial antérieur (Reeves & Narici, 2003), le GM et le VL participent à l'étirement du SMT au cours de contractions excentriques maximales, atteignant des longueurs entre 1,3 et 1,5 fois plus importantes que leur longueur initiale en fin de contraction (**Table 1**).

Table 1. Tableau récapitulatif des principales études ayant mesuré la longueur des faisceaux musculaires lors de mouvements mono-articulaires des muscles du triceps sural et du quadriceps au cours de contractions excentriques maximales. L'allongement des faisceaux musculaires est rapporté en centimètre (cm), en pourcentage de la longueur initiale (% LI) ou en pourcentage d'allongement du système musculo-tendineux (% SMT). Pour l'angle articulaire de la cheville, les angles articulaires positifs représentent une flexion plantaire. Données directement issues des études ou extraites des figures via un script Matlab (ReversePlot, File Exchange, The Mathworks).

Muscle	Auteurs	Plage articulaire (°)	Vitesse angulaire (°·s ⁻¹)	Allongement des faisceaux		
				(cm)	(% LI)	(% SMT)
Gastrocnémien médial	(extension complète du genou ; 0° = pied perpendiculaire à la jambe)					
	Chino et al. (2008)	5 à -5	60 à 240	-	-	~55
	Wakahara et al. (2009)	30 à 0	30	~1,0	~37	-
			150	~0,9	~33	-
	(genou fléchi à 90° ; 0° = pied perpendiculaire à la jambe)					
Wakahara et al. (2009)	30 à 0	30	~0,3	~12	-	
			150	~0,2	~8	-
Soléaire	(extension complète du genou ; 0° = pied perpendiculaire à la jambe)					
	Chino et al. (2008)	5 à -5	60 à 240	-	-	~45
Vaste latéral	(0° = extension complète du genou)					
	Finni et al. (2003)	20 à 90	60	~4,8	~56	-
			180	~3,5	~36	-
	Guilhem et al. (2011)	30 à 90		~4,2	~46	-
	Hicks et al. (2013)	20 à 90	30	hommes		
				~4,1	~58	-
				femmes		
			~2,6	~40	-	
Ando et al. (2016)	40 à 100	30	2,4	~32	-	
Vaste intermédiaire	(0° = extension complète du genou)					
	Ando et al. (2016)	40 à 100	30	3,5	~49	-

Sur le modèle animal *in vitro*, il a été démontré que l'amplitude de l'étirement actif des fibres musculaires au cours de contractions excentriques est fortement associée à la réduction de leur capacité contractile à la suite de l'exercice (Lieber & Friden, 1993 ; Talbot & Morgan, 1998). Comme il était attendu, l'**étude 1** a vérifié cette hypothèse sur le modèle humain *in vivo*, montrant que plus l'amplitude d'allongement des faisceaux musculaires du GM était grande au cours de contractions excentriques maximales, plus la perte de force des fléchisseurs plantaires (**Figure 3A.S1**) et les douleurs musculaires perçues (**Figure 3B.S1**) étaient importantes à 48 h post-exercice. De précédentes études avaient également rapporté, chez l'Homme, qu'un exercice excentrique réalisé sur une plage articulaire associée à de grandes longueurs musculaires induisait des dommages musculaires plus sévères qu'un exercice excentrique réalisé sur une plage articulaire associée à de faibles longueurs musculaires (Newham et al., 1988 ; Nosaka & Sakamoto, 2001). A l'inverse, Hoffman et al. (2014) n'ont pas relevé de relation entre l'allongement des faisceaux musculaires du GM au cours d'un exercice de marche en arrière en pente descendante et la perte de force évoquée 2 h post-exercice. Cependant, au-delà de la coexistence des phénomènes de fatigue et des dommages musculaires pouvant limiter l'interprétation des résultats 2 h après la réalisation de l'exercice (Faulkner et al., 1993 ; Paulsen et al., 2012), l'exercice utilisé dans cette dernière étude impliquait un faible allongement des faisceaux musculaires (~1,1 cm). Morgan (1990) a proposé que des contractions excentriques réalisées sur la pente descendante de la relation force-longueur des sarcomères induisait un sur-étirement d'une partie des sarcomères du muscle activé (popping sarcomères hypothesis) et que ces sarcomères « sur-étirés » seraient à l'origine des perturbations histologiques associées aux dommages musculaires (Morgan & Proske, 2004). Dans l'**étude 1**, nous avons mesuré l'allongement des faisceaux musculaires comme étant la longueur maximale atteinte par les faisceaux musculaires lors des contractions excentriques relative à leur « slack length », c'est-à-dire la première longueur des faisceaux musculaires pour laquelle une force passive est restituée. La longueur des faisceaux à la « slack length » est généralement similaire à la longueur des faisceaux au sommet de leur relation force-longueur (i.e., longueur optimale des faisceaux musculaires) (Hoffman et al., 2014). Dès lors, au vu de la différence entre l'allongement relatif à la « slack length » mesuré dans notre étude (~1,36) et celui mesuré dans l'étude de Hoffman et al. (2014) (~1,18), il semblerait que l'association entre la sévérité des dommages musculaires et l'allongement des faisceaux musculaires n'existerait que lorsqu'une majorité de cet allongement intervient au-delà du recouvrement optimal des sarcomères (i.e., sur la pente descendante de leur relation force-longueur). D'autre part, si l'**étude 6** n'a pas mis en évidence une relation forte entre le

degré d'allongement des faisceaux musculaires du VL et la perte de force des extenseurs de jambe 24 h post-exercice ($r^2 = -0,18$), elle a montré que l'allongement des faisceaux musculaires du VL était un facteur mécanique permettant, en l'associant à d'autres facteurs (i.e., couple de force et excitabilité cortico-spinale), d'améliorer de manière importante ($R^2 = 0,93$) la prédiction de la chute de force. Il est important de noter que la méthode de mesure de l'allongement des faisceaux musculaires utilisée dans l'**étude 6** (i.e., allongement total relatif à la longueur initiale des faisceaux) était différente de celle utilisée pour l'**étude 1** (i.e., longueur maximale atteinte par les faisceaux relative à la « slack length »). Il est alors probable qu'une part de l'allongement des faisceaux musculaires mesuré dans l'**étude 6** soit intervenue sur la pente ascendante de la relation force-longueur des sarcomères, participant probablement à réduire la relation entre l'allongement des faisceaux musculaires et la perte de force prolongée associée aux dommages musculaires.

Brooks et al. (1995) ont observé sur le modèle animal in situ que la quantité de travail produite ($r^2 = 0,76$) au cours d'une contraction excentrique maximale isolée constituait aussi un important facteur de détermination de la perte de force induite par la contraction. Ces résultats supportent les observations faites sur le modèle animal in vitro, suggérant que le pic de force atteint lors de contractions excentriques est le facteur mécanique le plus relié aux modifications fonctionnelles et biochimiques subséquentes, par comparaison à l'amplitude et la vitesse d'allongement des fibres musculaires (Warren et al., 1993a). Ni l'**étude 1** (**Table 2.S1**), ni l'**étude 6** n'ont montré que les symptômes des dommages musculaires in vivo étaient associés aux pic de couple de force, au couple de force moyen lors de l'étirement total du SMT ou encore au couple de force moyen sur la phase descendante de la relation couple-angle au cours de contractions excentriques maximales. Toutefois, dans les deux études, la prise en considération du couple de force moyen sur la phase descendante de la relation couple-angle (ou au-delà de la « slack length ») au cours des contractions excentriques, lorsqu'elle s'ajoute au degré d'allongement des faisceaux musculaires, permettait d'améliorer la détermination de la chute de force associée aux dommages musculaires (**étude 1** : $r^2 = 0,26$ vs. $0,46$; **étude 6** : $r^2 = 0,18$ vs. $0,30$). Puisqu'il a été montré que le niveau de couple de force produit à de grandes longueurs musculaires était plus élevé lors de contractions excentriques maximales « isocinétiques » que « isoload » (Guilhem et al., 2011), l'**étude 2** visait à comparer les dommages musculaires induits par des exercices excentriques « isoload » (IL) et « isocinétique » (IK). Contrairement à nos attentes, les symptômes fonctionnels (i.e., chute de force, douleurs musculaires) et biochimiques (i.e., concentration en CK dans la circulation systémique) ont évolué de manière similaire à la suite des exercices excentriques IL et IK

(**Figure 3.S2**). Cependant, le postulat supportant notre hypothèse, basé sur une différence de couple de force généré à de grandes longueurs musculaires entre IL et IK, n'était pas vérifié dans notre étude. Dès lors, les faibles différences de couple de force généré lors des contractions IL et IK (**Figure 2A.S2**), associées à l'égalisation de la quantité de travail totale entre les groupes (**Figure 1A.S2**), pourraient justifier la similitude des dommages musculaires induits entre les modalités IL et IK. Il faut souligner que Guilhem et al. (2011) ont rapporté un allongement des faisceaux musculaires du VL similaire au cours de contractions excentriques maximales IL et IK. Par conséquent, comme pour le modèle animal in vitro, les contraintes mécaniques relatives à l'étirement (i.e., allongement des faisceaux musculaires) et à la tension (i.e., la force générée) au cours de contractions excentriques semblent également déterminer les dommages musculaires chez l'Homme. Cependant, la prédiction de la chute de force associée aux dommages musculaires apparaît moins précise pour le modèle humain in vivo que pour le modèle animal (e.g., $r^2 = 0,26$ vs. $r^2 = 0,69$ pour la relation entre la chute de force associée aux dommages musculaires et l'allongement musculaires entre l'**étude 1** et Brooks et al. (1995)). Il semble donc que le modèle humain in vivo implique d'autres paramètres à considérer, tels que l'interaction entre le muscle et les tendons, pour permettre d'estimer la sévérité des dommages musculaires induits par les contractions excentriques.

Facteurs de régulations de la contrainte mécanique

Dans l'**étude 1**, comme il a été rapporté dans une précédente étude (Chino et al. (2008) ; **Table 1**), nous avons déterminé que l'allongement des faisceaux musculaires du GM contribuait à ~57% de l'allongement total du SMT au cours de contractions excentriques maximales des fléchisseurs plantaires. En positionnant le muscle GM dans une configuration anatomique moins étirée (i.e., avec un angle de genou de 90° par rapport à l'extension complète), Wakahara et al. (2009) n'ont pas observé d'allongement significatif des faisceaux du GM lors de contractions excentriques maximales des fléchisseurs plantaires. Parallèlement, pour cette même position articulaire, ces auteurs rapportaient une élongation des tissus tendineux plus importante (~+45%) et une force appliquée au tendon plus faible (~-38%) que pour une position avec extension complète du genou. Ainsi, la contribution des faisceaux du GM dans l'allongement total du SMT lors de contractions excentriques maximales semble être d'autant plus importante que le SMT est étiré et/ou que le couple de force généré est important, et inversement pour la contribution des tissus tendineux. Les résultats de l'**étude 1** suggèrent en effet que, si les tissus tendineux supportent majoritairement la première partie de

l'étirement du SMT, pour lequel le couple de force est le moins élevé (**Figure 2A.S1**), la seconde partie de l'étirement du SMT est largement assumée par les faisceaux musculaires (**Figure 2E.S1**). Puisque la raideur des tissus tendineux augmente à mesure de l'augmentation de la force qui leur est appliquée (Maganaris & Paul, 1999), il est probable que le plus faible couple de force généré au début de la plage articulaire, comparativement à celui généré sur la fin de la plage articulaire, soit à l'origine de la compliance importante des tissus tendineux en début de contraction. Cette théorie est supportée par la grande contribution des tissus tendineux (~91%) dans l'allongement total du SMT du GM lors de la marche en arrière en pente descendante, qui implique des contractions excentriques sous-maximales des fléchisseurs plantaires (Hoffman et al., 2014). Dans cette même étude, Hoffman et al. (2014) ont mesuré une longueur de SMT du GM atteignant, en moyenne, jusqu'à 48,5 cm durant la marche en descente, contre 45 cm dans l'**étude 1**. Par conséquent, plus encore que l'étirement du SMT, il semble que le niveau de force généré au cours de l'étirement du SMT détermine le comportement des faisceaux musculaires et des tissus tendineux lors de contractions excentriques. Paradoxalement, au regard de la théorie de l'instabilité des sarcomères (popping sarcomeres hypothesis ; Morgan (1990)), le sur-étirement d'un demi-sarcomère combiné au raccourcissement du demi-sarcomère qui lui est associé permet la génération d'une force supérieure à une condition pour laquelle le sarcomère ne présente aucune instabilité de longueur (i.e., même longueur pour les deux demi-sarcomères) (**Figure 5**). De plus, l'intervention d'une composante passive de la force au-delà d'une certaine longueur musculaire (c.f. slack length ; **étude 1**), notamment relayée par la titine (Herzog et al., 2015), lors de l'étirement actif du muscle participe à l'élévation du niveau de force généré au niveau articulaire. Par conséquent, il est probable que l'étirement des faisceaux musculaires – ou du moins d'une partie des sarcomères qui les composent – au-delà d'une longueur critique (i.e., recouvrement optimal des sarcomères) au cours d'une contraction excentrique contribue à l'élévation du niveau de force généré et favorise, en retour, l'augmentation de raideur des tissus tendineux et la déformation des tissus musculaires. Ainsi, si les tendons permettent majoritairement de protéger les tissus musculaires lors de contractions excentriques, les caractéristiques mécaniques des SMT favoriseraient plutôt la contrainte mécanique imposée aux tissus musculaires lorsque les capacités de déformation des tendons sont dépassées au cours de contractions excentriques maximales.

Comme nous l'attendions, l'amplitude de déformation des tissus tendineux était, au même titre que la déformation des faisceaux musculaires, associée à la sévérité des dommages musculaires induits dans l'**étude 1**. Cette relation était toutefois inverse, à savoir que plus les

tissus tendineux du GM étaient allongés lors des contractions excentriques maximales des fléchisseurs plantaires, moins les dommages musculaires induits étaient sévères (**Table 2.S1**). Outre la force de résistance, la capacité de déformation des tissus tendineux dépend également de leurs propriétés élastiques (i.e., raideur) (Maganaris & Paul, 1999). Or, il a été rapporté que plus la raideur du tendon patellaire est importante, plus l'allongement des faisceaux musculaires du VL lors de contractions excentriques maximales des extenseurs de jambe est importante (Hicks et al., 2013). Par conséquent, il apparaît que les propriétés élastiques des tendons déterminent les contributions respectives des tissus tendineux et des faisceaux musculaires dans l'allongement total du SMT au cours de contractions excentriques. Etant donné la relation étroite entre le degré d'allongement des faisceaux musculaires et la survenue des dommages musculaires, les propriétés élastiques des tendons sembleraient donc également déterminer la sévérité des dommages musculaires. Par ailleurs, nous émettions l'hypothèse qu'une modification de l'angle de pennation pouvait également contribuer à limiter l'allongement des faisceaux musculaires et les dommages musculaires in vivo. Cependant, nos résultats n'ont pas montré de lien significatif entre le ratio d'accélération architecturale (architectural gear ratio ; AGR) et la chute de force associée aux dommages musculaires ($r^2 = -0,01$). Il doit être noté que l'AGR rapporté dans notre étude était très largement inférieur (1,09 vs. 4,3) à celui rapporté lors de contractions excentriques réalisées en condition in vitro (Azizi & Roberts, 2014). Par conséquent, la contrainte d'étirement imposée aux tissus musculaires lors de contractions excentriques maximales in vivo semble principalement limitée par l'interaction entre les composantes contractile et élastique des SMT plutôt que par une modification de la géométrie des tissus musculaires (i.e., angle de pennation).

Caractéristiques nerveuses de la contraction excentrique et dommages musculaires

Afin d'évaluer les caractéristiques du système nerveux central (SNC) au cours de contractions excentriques maximales, nous avons mesuré différents paramètres nerveux (i.e., activation volontaire, potentiel évoqué moteur, période de silence cortical), reflétant le contrôle nerveux adopté à différents étages du SNC (e.g., motoneuronal, cortico-spinal), au cours de contractions excentriques maximales des fléchisseurs plantaires et des extenseurs de jambe. Ces paramètres ont également été mesurés au cours de contractions maximales

isométriques et concentriques afin d'apporter des éléments de comparaison aux comportements des paramètres mesurés lors de contractions excentriques. Puisque la tension générée au cours d'une contraction volontaire est en partie déterminée par le niveau d'activation volontaire, la première hypothèse avancée consistait à vérifier que plus l'activation volontaire est élevée au cours de contractions excentriques maximales, plus les dommages musculaires induits sont sévères. Dans un second temps, au vu des mécanismes nerveux potentiels responsables de la réduction d'activité nerveuse au cours de contractions excentriques (i.e., mécanismes spinaux), nous avons émis l'hypothèse que l'activité motoneuronale est spécifiquement impactée par des variations de longueur musculaire lors de contractions excentriques maximales, comparativement à des régimes de contraction isométrique et concentrique.

Capacité d'activation volontaire et dommages musculaires

Dans l'**étude 3**, nous avons mesuré un niveau d'activation volontaire inférieur lors de la première série de contractions excentriques (~87%) par rapport à une condition contrôle isométrique (~99%), mesurée avant l'exercice. Nombreuses sont les études ayant relevé une réduction de l'activité EMG (Westing et al., 1991 ; Aagaard et al., 2000 ; Komi et al., 2000) ou de l'activation volontaire (Amiridis et al., 1996 ; Babault et al., 2001 ; Beltman et al., 2004) au cours de contractions excentriques maximales, par rapport à des contractions concentriques et/ou isométriques. Parallèlement, les spécificités mécaniques associées aux contractions excentriques (i.e., contribution d'une composante passive de la force) permettent généralement à un SMT mobilisé en condition excentrique de générer un couple de force supérieur par rapport à des contractions concentriques et isométriques (Westing et al., 1991 ; Kellis & Baltzopoulos, 1998 ; Komi et al., 2000). Si certaines études n'ont pas observé de différence d'activité EMG ou d'activation volontaire entre des contractions maximales concentriques et excentriques (Newham et al., 1983b ; Babault et al., 2001), ces dernières ont systématiquement rapporté un couple de force supérieur en condition excentrique. Ainsi, Newham et al. (1983b) suggéraient que le stress mécanique imposé à chaque fibre musculaire active serait supérieur lors de contractions excentriques, expliquant la prédisposition aux dommages musculaires d'un muscle mobilisé sous ce régime de contraction. Westing et al. (1991) ont, quant à eux, proposé que la réduction de l'activité nerveuse observée au cours de contractions excentriques maximales permettrait de réduire la tension générée au sein du muscle actif, dans le but de le protéger face à la survenue ou l'amplification des dommages

musculaires. Dès lors, l'incapacité à activer un muscle maximale lors de contractions excentriques pourrait (i) favoriser le stress mécanique par fibre musculaire et donc amplifier les dommages musculaires (Newham et al., 1983b), ou (ii) réduire la tension imposée au muscle mobilisé et donc prévenir les dommages musculaires (Westing et al., 1991). Alors que la théorie (ii) considère que l'activité nerveuse et le niveau de tension musculaire évoluent de manière parallèle, la théorie (i) sous-tend qu'une réduction de l'activité nerveuse ne s'accompagne pas nécessairement d'une réduction de tension au sein du muscle mobilisé. Il a été démontré qu'une fraction de la tension générée au niveau musculaire et articulaire est attribuable aux structures passives du SMT (e.g., titine, tendons) (Fukunaga et al., 2001 ; Ishikawa et al., 2005 ; Herzog, 2014), et ce de manière particulièrement importante au cours de l'allongement actif du muscle (i.e., contraction excentrique), soutenant ainsi la distinction entre activité nerveuse et niveau de tension musculaire (i.e., théorie (i)). Cependant, comme décrit dans la partie précédente, les propriétés et le comportement des structures musculaires (i.e., faisceaux musculaires) semblent particulièrement influencer les propriétés et le comportement des structures tendineuses, et inversement, lors de contractions excentriques. Ainsi, une réduction de la tension musculaire active, due à une réduction de l'activité nerveuse, devrait modifier les caractéristiques des structures élastiques passives (e.g., réduire la raideur des tendons) et donc modifier à la fois les contributions active et passive de la tension générée au niveau musculaire (i.e., théorie (ii)). Les résultats obtenus lors de l'**étude 3** n'ont pas permis de valider l'une ou l'autre de ces théories, montrant que la perte de force musculaire 48 h après la réalisation d'un exercice excentrique provocateur de dommages musculaires n'était pas associée à la capacité à activer volontairement un muscle de manière maximale au cours des contractions excentriques (**Table 1.S3**). De la même manière, de précédentes études ont rapporté que la variabilité des dommages musculaires au sein d'une population d'individus (Hubal et al., 2007), ou entre deux sessions d'exercice excentrique (Kamandulis et al., 2010) n'était pas associée à des variations de paramètres nerveux (e.g., activation volontaire). A la différence de ces deux études antérieures, l'**étude 3** présentait l'avantage d'avoir estimé l'activité du SNC lors de l'exécution de contractions excentriques plutôt que d'avoir quantifié l'impact de l'exercice excentrique sur le SNC après l'exercice, en condition isométrique. Bien que cette démarche semble importante pour comprendre si les caractéristiques nerveuses associées aux contractions excentriques sont impliquées, ou non, dans la survenue des dommages musculaires, cette précaution nous semble insuffisante pour conclure que seules les caractéristiques mécaniques déterminent la survenue et la sévérité des dommages musculaires. En effet, la littérature scientifique (Morgan, 1990 ; Morgan & Proske,

2004) et les résultats obtenus lors des **études 1 et 2** suggèrent que les dommages musculaires induits au sein d'un muscle mobilisé sous un régime de contraction excentrique sont principalement déterminés par son comportement et le niveau de tension qui lui est appliqué à de grandes longueurs musculaires. Par conséquent, il est possible que la régulation nerveuse du SNC à des longueurs musculaires peu étirées (**étude 3**) soit peu représentative des dommages musculaires par rapport à la stratégie nerveuse adoptée à de grandes longueurs musculaires.

Contrôle nerveux et longueur musculaire au cours de la contraction excentrique

Lors de l'**étude 4**, nous avons montré que la longueur musculaire des quadriceps et/ou la position articulaire du genou modifient le niveau d'activation volontaire des extenseurs de jambe, et ce quel que soit le régime de contraction musculaire (**Figure 2.S4**). Cependant, nous avons également rapporté que la réduction de l'activation volontaire lors des contractions excentriques maximales (Amiridis et al., 1996 ; Babault et al., 2001 ; Beltman et al., 2004), n'intervenait que pour des longueurs musculaires importantes, le niveau d'activation volontaire étant similaire entre les régimes de contraction à courtes longueurs (**Figure 2.S4**). Ces résultats confirment notre hypothèse avançant que l'augmentation de la longueur musculaire est un facteur déterminant de la régulation de l'activité du SNC au cours de contractions excentriques et, dans le même temps, suggèrent que le SNC ne semble pas contrôler l'activité motoneuronale d'une manière spécifique (Enoka, 1996) à courtes longueurs musculaires. L'augmentation de la décharge des afférences des fuseaux neuromusculaires (FNM) (i.e., afférences Ia et II ; **Figure 3B**), responsables du réflexe d'étirement, constitue un mécanisme nerveux ayant été avancé pour expliquer l'augmentation progressive de l'activation volontaire avec l'augmentation de la longueur musculaire lors de contractions concentriques et isométriques (Becker & Awiszus, 2001 ; Kubo et al., 2004). Par ailleurs, il a été suggéré que l'inhibition pré-synaptique (PSI) des afférences Ia (**Figure 4A-B**) pourrait constituer un mécanisme participant à la réduction de l'activité nerveuse en condition excentrique (Pinniger et al., 2001 ; Duclay et al., 2011 ; Grospretre et al., 2014 ; Kim et al., 2015) (voir partie 2.1.2). La régulation de la PSI est, certes, largement contrôlée par les centres de contrôles supra-spinaux (Grospretre et al., 2014), mais peut également être facilitée par la décharge des afférences Ia elle-même (i.e., inhibition autogène des afférences Ia ; Pierrot-Deseilligny & Mazevet (2000)). Ainsi, il semble que les FNM contribuent à la modulation de l'activité nerveuse avec les variations de longueur musculaire au cours d'une

contraction, quel que soit le régime de contraction, mais que ceux-ci peuvent particulièrement déterminer l'activité motoneuronale au cours de contractions excentriques. Il semble intéressant de rappeler que les afférences Ia et II possèdent toutes deux une sensibilité statique alors que seules les afférences Ia possèdent une sensibilité dynamique (**Figure 3B** ; Matthews (1964)). Dès lors, il est possible que le contrôle statique des FNM (i.e., afférences Ia et II) soit responsable de l'augmentation de l'activation volontaire avec l'augmentation de longueur musculaire au cours des contractions concentriques, isométriques et excentriques. Toutefois, le contrôle dynamique des FNM (i.e., afférences Ia), régulé par les variations de longueur lors de l'étirement actif du muscle, pourrait, lui, faciliter l'inhibition autogène des afférences Ia et participer à réduire l'activation volontaire au cours de contractions excentriques maximales. Cette hypothèse reste toutefois spéculative puisque l'activation volontaire ne permet d'estimer ni les contributions spinales et supra-spinales de l'activité nerveuse, ni les processus pré- et post-synaptiques régulant le potentiel post-synaptique excitateur des afférences Ia.

Lors de l'**étude 5**, nous avons montré que la longueur musculaire semble également influencer différemment les processus cortico-spinaux au cours de contractions excentriques maximales des extenseurs de jambe, par rapport à des contractions maximales concentriques et isométriques. En effet, en lien avec de précédentes observations (Gruber et al., 2009 ; Duclay et al., 2011, 2014), nous avons rapporté une réduction de l'excitabilité cortico-spinale (i.e., ratio MEP/M inférieur) associée à une réduction des processus inhibiteurs intra-corticaux (i.e., durée de la CSP inférieure) lors des contractions excentriques lorsque le quadriceps est peu étiré (i.e., 75° de flexion du genou ; **Figure 2.S5**). La réduction du ratio MEP/M observée peut provenir d'une moindre excitabilité des neurones corticaux ou d'une modification des potentiels post-synaptiques excitateurs (EPSP) et/ou inhibiteurs (IPSP) au niveau spinal (Gruber et al., 2009 ; Duclay et al., 2011). Au même titre que la réduction de l'activation volontaire observée au cours de contractions excentriques dans l'**étude 4**, nous suggérons que la réduction de l'excitabilité cortico-spinale mesurée à longueur musculaire intermédiaire (i.e., 75°) dans l'**étude 5** puisse être principalement influencée par une augmentation de la PSI des afférences Ia. En effet, il est fortement suggéré que la réduction de l'activité nerveuse au cours des contractions excentriques maximales soit associée à ce mécanisme (voir Duchateau & Enoka (2016) pour une revue récente). Dans le même temps, la plus courte durée de la CSP observée en condition excentrique à 75° supporte l'hypothèse d'une compensation partielle des régulations spinales inhibitrices par des processus corticaux à longueurs musculaires intermédiaires lors de contractions excentriques maximales (Gruber et al., 2009). Nous ne savons pas, à ce jour, si une modification de la durée de la CSP traduit une modification de la

transmission monosynaptique entre la commande descendante et les $Mn\alpha$, ou si elle reflète une modification du contrôle central des interneurons de dépolarisation des afférences primaires de la PSI (PAD ; **Figure 2A**). Cependant, la réduction des processus inhibiteurs intra-corticaux observée à 75° en condition excentrique semble confirmer que la réduction du ratio MEP/M à 75° en condition excentrique provienne d'une moindre excitabilité des motoneurons due à une réduction des EPSP ou une facilitation des IPSP des afférences périphériques (e.g., réduction de l'EPSP des afférences Ia) plutôt qu'à une réduction de la commande motrice descendante. De manière inattendue, pour une plus grande longueur musculaire (i.e., 100° de flexion du genou), l'**étude 5** a révélé que la stratégie adoptée à l'étage cortical lors des contractions excentriques (durée de la CSP ~10% plus longue que lors des autres régimes de contraction à 100°) était diamétralement opposée à celle adoptée à une longueur musculaire peu étirée (durée de la CSP ~10% plus courte que lors des autres régimes de contraction à 75°). Malgré l'augmentation des processus inhibiteurs à l'étage cortical, l'excitabilité cortico-spinale (MEP/M) n'était pas altérée à de grandes longueurs musculaires lors des contractions excentriques, par rapport aux contractions concentriques et isométriques. Il est possible que les augmentations combinées de la décharge des afférences Ia et II associées aux contrôles statique et dynamique des FNM avec l'allongement actif important du muscle (Burke et al., 1978 ; Matthews, 2011) facilitent l'EPSP au niveau des $Mn\alpha$ et, par conséquent, permettent une augmentation de l'activité motoneuronale par rapport à des régimes de contraction pour lesquels le contrôle dynamique des FNM n'est pas en action (i.e., concentrique et isométrique). Ainsi, contrairement à la stratégie adoptée par le SNC à des longueurs musculaires intermédiaires (i.e., compensation partielle des inhibitions spinales par les processus nerveux corticaux), il se peut que l'augmentation des processus inhibiteurs intra-corticaux vise à limiter une facilitation des EPSP spinaux lorsque les fibres musculaires atteignent une longueur importante au cours de contractions excentriques maximales. Les résultats des **études 4** et **5** suggèrent que le SNC adapte sa stratégie de contrôle nerveux lorsqu'un muscle subit un allongement actif important, potentiellement dans le but de limiter la tension appliquée sur ses fibres musculaires fragilisées (i.e., en état de sur-étirement), et que la modulation de cette stratégie pourrait principalement intervenir à l'étage cortical. Il semble donc, comme nous l'avons suggéré à la suite de l'**étude 3**, que les dommages musculaires induits par des contractions excentriques maximales puissent dépendre des caractéristiques nerveuses observables à grande longueurs musculaires plutôt qu'à des longueurs musculaires peu étirées.

Interaction entre les déterminants mécaniques et nerveux des dommages musculaires à grandes longueurs musculaires

Dans l'**étude 6**, nous avons évalué de manière concomitante les caractéristiques mécaniques (i.e., couple de force et longueur des faisceaux musculaires) et nerveuses (i.e., MEP et CSP) associées aux contractions excentriques maximales à de grandes longueurs musculaires et mesuré les symptômes fonctionnels des dommages musculaires induits par ces contractions. Cette étude avait également pour objectif de vérifier si les caractéristiques mécaniques du VL permettaient de déterminer les dommages musculaires induits au niveau des extenseurs de jambe, comme nous l'avons montré sur un muscle fléchisseur plantaire (i.e., GM) lors de l'**étude 1**. Comme le niveau de contrainte mécanique imposée à de grandes longueurs musculaires semble déterminer la survenue des dommages musculaires (**étude 1 & 2**) et que cette contrainte semble être régulée par des mécanismes nerveux (**étude 4 & 5**), nous émettions l'hypothèse que les dommages musculaires sont la résultante des caractéristiques mécaniques et nerveuses associées aux contractions excentriques maximales à de grandes longueurs musculaires uniquement.

Contrairement aux résultats obtenus lors de l'**étude 1**, la perte de force volontaire prolongée, mesurée 24 h post-exercice, n'était associée ni au degré d'allongement des faisceaux musculaires du VL ($r^2 = -0,18$), ni au niveau de force généré sur la pente descendante de la relation couple-angle ($r^2 = -0,16$) au cours des contractions excentriques maximales des extenseurs de jambe lors de l'**étude 6**. Dans la première partie de cette discussion générale, nous suggérons que l'absence de relation entre l'allongement des faisceaux musculaires du VL et la perte de force volontaire prolongée puisse provenir de la méthode d'estimation de cet allongement. Cette méthode reflétait, en effet, l'allongement total des faisceaux musculaires plutôt que leur part d'allongement sur la pente descendante de leur relation force-longueur. Il est alors possible que la plage articulaire utilisée dans l'**étude 6** (i.e., 40-110° de flexion de genou) n'ait pas permis de provoquer un étirement suffisamment important des faisceaux musculaires du VL sur la phase descendante de leur relation force-longueur, alors que lors de l'**étude 1** nous avons utilisé une plage articulaire atteignant l'étirement musculaire maximal supporté par les individus. Nous n'avons pas mesuré la contribution des tissus tendineux dans l'allongement total du SMT, ni même leurs propriétés élastiques lors de l'**étude 6**. Toutefois, il a été rapporté que le tendon patellaire est ~60% plus

raide que le tendon d'Achille chez l'Homme adulte (Kubo et al., 2014). Puisqu'il a également été montré que l'allongement des faisceaux musculaires au cours de contractions excentriques maximales est proportionnel au niveau de raideur de ses tendons (Hicks et al., 2013), il semble probable que les faisceaux musculaires du VL aient été, au moins sur la dernière partie de la plage articulaire, étirés au-delà de leur longueur optimale. Par ailleurs, comme cela avait été observé lors de l'**étude 1 (Table 2.S1)**, l'**étude 6** suggère que le couple de force généré à grandes longueurs musculaires au cours de l'étirement actif du muscle n'apparaît pas être en relation étroite avec la sévérité des dommages musculaires, mais que son influence sur les dommages devient notable lorsque le niveau de couple de force est associé au degré d'allongement des faisceaux du muscle mobilisé. Alors que les facteurs nerveux sont associés à eux seuls à la perte de force prolongée post-exercice ($r^2 = -0,38$; voir paragraphe ci-dessous), la prise en considération des paramètres mécaniques (i.e., allongement des faisceaux musculaires et couple de force sur la pente descendante de la relation couple-angle) permet d'élever très nettement la prédiction de la perte de force ($R^2 = 0,93$). Par conséquent, en lien avec notre hypothèse, les contraintes mécaniques relatives à l'étirement et à la tension imposés au VL semblent contribuer de manière significative à la survenue des dommages musculaires induits au niveau des extenseurs de jambe. Cependant, les résultats de l'**étude 6** suggèrent que le SNC joue un rôle prépondérant dans la survenue des dommages musculaires observables à la suite de contractions excentriques maximales des extenseurs de jambe.

Lors de l'**étude 6**, les paramètres nerveux mesurés au cours de l'exercice excentrique (i.e., MEP/M et CSP) ont été exprimés en fonction des paramètres nerveux mesurés dans une condition isométrique contrôle (i.e., MEP/M_{ECC/ISO} et CSP_{ECC/ISO}), effectuée avant l'exercice excentrique. Cette démarche avait pour but de caractériser la capacité des individus à mobiliser leur muscle (i.e., VL) à travers les voies cortico-spinale (MEP_{ECC/ISO}) et corticale (CSP_{ECC/ISO}) au cours de contractions excentriques par rapport à une condition isométrique. En d'autres termes, nous avons estimé le degré de spécificité des stratégies cortico-spinales et corticales des individus au cours des contractions excentriques maximales. Les résultats obtenus ont montré que la perte de force volontaire mesurée 24 h post-exercice ($r^2 = -0,38$) et le pic de douleurs musculaires perçues après l'exercice excentrique ($r^2 = 0,69$) étaient significativement corrélés au ratio MEP_{ECC/ISO} mesuré à une grande longueur musculaire (i.e., 100° de flexion du genou), alors que ces paramètres n'étaient pas corrélés au ratio MEP_{ECC/ISO} mesuré à une longueur musculaire intermédiaire (i.e., 75°). Ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle les dommages musculaires sont, au moins en partie, déterminés par le comportement du SNC lors de contractions excentriques maximales à grandes longueurs

musculaires. L'observation des ratios $MEP_{ECC/ISO}$ individuels mesurés à 100° (**Figure 5C.S6**) révèle très clairement qu'une partie des individus présente une incapacité à activer le muscle VL par la voie cortico-spinale de manière aussi importante lors de contractions excentriques maximales que lors de contractions isométriques maximales à grande longueur musculaire (ratios < 1). Parallèlement, d'autres individus sont, eux, capable d'activer leur muscle VL par la voie cortico-spinale de manière plus importante en condition excentrique (ratios > 1). Il semblerait donc que certains individus, notamment les sujets entraînés en résistance (individus rouge, noir, gris et rose sur les **Figures 4.S6 & 5.S6**), présentent une excitabilité cortico-spinale du VL diminuée lorsque celui-ci est dans une configuration d'étirement important. Cette réduction de l'excitabilité cortico-spinale à grande longueur musculaire semble, par ailleurs, être une stratégie permettant de prévenir la perte de force prolongée et les douleurs musculaires à la suite de l'exercice excentrique (i.e., dommages musculaires). Il doit être noté que le ratio $MEP_{ECC/ISO}$ mesuré à 100° n'était corrélé ni à l'allongement des faisceaux musculaires du VL ($r^2 = -0,02$), ni au niveau de couple de force généré sur la pente descendante de la relation couple-angle ($r^2 = 0,00$). Dès lors, il ne semble pas que cette réduction d'excitabilité cortico-spinale à grande longueur musculaire soit directement associée à la décharge des afférences en provenance des récepteurs mécaniques relatifs à l'étirement du muscle agoniste (i.e., FNM) et à la tension musculaire (i.e., OTG). L'hypothèse d'une participation d'un processus d'inhibition réciproque des afférences la antagonistes dans la réduction de l'activité nerveuse au cours de contractions excentriques avait été écartée depuis l'observation d'une co-activation des muscles antagonistes similaire entre les régimes de contraction concentrique, isométrique et excentrique (Amiridis et al., 1996 ; Duclay et al., 2011). Par ailleurs, l'**étude 5** suggérait que les processus corticaux puissent être à l'origine de cette stratégie de réduction de l'excitabilité cortico-spinale à 100° de flexion du genou. Cependant, nous n'avons pas observé de relation entre le ratio $CSP_{ECC/ISO}$ mesuré à 100° et la perte de force prolongée ($r^2 = -0,02$). Une fois encore, les mécanismes sous-jacents à une modification de la durée de la CSP restent incertains, mais ce résultat ne semble pas supporter l'idée que les aires corticales puissent commander une limitation de l'activité cortico-spinale dans le but de prévenir les dommages musculaires. Toutefois, il est très probable que l'analyse de la durée de la CSP ne permette pas de témoigner de l'ensemble des processus corticaux intervenant au cours des contractions excentriques. Il n'est donc pas exclu que des stratégies corticales puissent influencer les processus polysynaptiques spinaux, comme par exemple le contrôle central des interneurons PAD de la PSI (**Figure 2B**). D'autre part, l'intervention potentielle de mécanismes spinaux, telles que les afférences des récepteurs articulaires ou

l'inhibition récurrente relayée par les cellules de Renshaw, a été avancée dans la littérature comme pouvant participer au contrôle spécifique des contractions excentriques (Suter & Herzog, 1997 ; Babault et al., 2003 ; Duclay et al., 2011 ; Duchateau & Enoka, 2016). A ce stade, nos résultats suggèrent uniquement que le SNC possède la capacité de limiter l'excitabilité cortico-spinale lorsque le muscle est dans une position d'étirement important. Il est également suggéré que cette capacité nerveuse pourrait être modifiée par l'entraînement en résistance et qu'elle constituerait un phénomène de protection face aux dommages musculaires. Au vu du comportement mécanique du SMT au cours des contractions excentriques maximales décrit dans la première partie de cette discussion générale, il est possible que cette stratégie de réduction de l'excitabilité cortico-spinale intervienne lorsque les faisceaux musculaires, ou plutôt les sarcomères qui les composent, dépassent leur longueur de recouvrement optimal. En effet, la composante active de la force étant maximale à cette longueur et la fragilité des sarcomères étant accrue au-delà, le SNC pourrait présenter la capacité de limiter l'activité motoneuronale pour abaisser le niveau de tension musculaire lorsque les sarcomères se fragilisent. De plus, une réduction de la tension musculaire active permettrait également de réduire la raideur des tissus tendineux et ainsi redistribuer l'allongement additionnel du SMT aux tissus tendineux plutôt qu'aux fibres musculaires. Il apparaît nécessaire de poursuivre l'exploration des mécanismes régulant l'activité du SNC, aux étages spinaux et corticaux, à grandes longueurs musculaires pour localiser les sites permettant de contrôler l'activité nerveuse dans un état d'étirement important du muscle et comprendre l'intérêt fonctionnel d'une telle stratégie.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les études menées sur le modèle animal, notamment dans des conditions *in vitro*, ont souligné que le comportement mécanique d'un muscle mobilisé en condition excentrique constitue un facteur déterminant de la survenue des dommages musculaires, mais cette théorie restait à confirmer en condition *in vivo*. Parallèlement, le fait que le comportement mécanique d'un muscle soit contrôlé par le système nerveux central en condition *in vivo*, et que ce dernier ne parvienne pas à prévenir la survenue des dommages musculaires pose question. Par conséquent, l'objectif général de cette thèse était d'explorer les caractéristiques mécaniques et nerveuses du système neuromusculaire au cours de contractions excentriques maximales chez l'Homme et d'évaluer l'influence de ces caractéristiques mécaniques et nerveuses sur la survenue et la sévérité des dommages musculaires.

Les études menées au cours de cette thèse ont d'abord permis de vérifier la thèse *in vitro* associée à la survenue des dommages musculaires, à savoir que la sévérité des dommages musculaires dépend à la fois de l'amplitude d'étirement des structures musculaires mobilisées et du niveau de tension (i.e., force) imposé aux structures musculaires étirées lors de contractions excentriques maximales, une forte contrainte mécanique (i.e., étirement important et niveau de tension élevé) favorisant les dommages musculaires. Cependant, lors de contractions excentriques maximales réalisées *in vivo*, les structures tendineuses, positionnées en série par rapport aux structures musculaires, assument une part importante (e.g., près de la moitié pour le système musculo-tendineux du gastrocnémien médial) de l'étirement total du système musculo-tendineux. Ainsi, l'allongement des structures tendineuses constitue un mécanisme permettant de limiter l'allongement des fibres musculaires lors des contractions excentriques maximales et, *in fine*, de prévenir les dommages musculaires. Cependant, lorsque la contrainte mécanique imposée à un système musculo-tendineux dépasse les capacités de déformation des tendons au cours de contractions excentriques, ces derniers deviennent plus raides et restituent une force passive qui favoriserait l'étirement des tissus musculaires et la tension qui leur est imposée. Ceci est d'autant plus probable que les tissus musculaires (i.e., sarcomères) atteignent, voire dépassent, leur longueur de recouvrement optimale, i.e., longueur pour laquelle ils produisent le plus de force mais au-delà de laquelle ils sont les plus fragiles.

L'étude des caractéristiques nerveuses associées aux contractions excentriques maximales a révélé que le système nerveux central adapte sa stratégie de contrôle de l'activité motoneuronale lorsque le muscle actif est positionné dans un état d'étirement important. Il semble que, contrairement à la stratégie nerveuse observée à des longueurs musculaires intermédiaires (i.e., inhibitions cortico-spinales partiellement compensées par une commande

corticale accrue), le système nerveux central soit en mesure de réduire la commande corticale à de grandes longueurs musculaires pour limiter l'activité motoneuronale. Il apparaît, par ailleurs, que la capacité du SNC à réduire l'excitabilité cortico-spinale à de grandes longueurs musculaires constitue un facteur permettant de prévenir les dommages musculaires. L'interprétation des résultats de cette thèse et les données disponibles dans la littérature scientifique laissent à penser que les mécanismes nerveux responsables de la réduction de l'activité nerveuse au cours de contractions excentriques maximales prennent leur origine à l'étage spinal, notamment en amont de la synapse entre les afférences Ia issues des fuseaux neuromusculaires (i.e., mécanorécepteurs contrôlant l'état d'étirement musculaire) et les motoneurones. Cette thèse suggère que ce mécanisme de contrôle pré-synaptique des afférences Ia peut être régulé par les centres corticaux ou par la sensibilité dynamique des fuseaux neuromusculaires.

A la suite de ce travail, il subsiste toutefois de nombreuses questions auxquelles il faudra répondre à l'avenir. Ainsi, de futures études permettant d'évaluer des mécanismes spinaux (e.g., réflexe H, inhibition pré-synaptique des afférences Ia) et corticaux (e.g., inhibition et facilitation intra-corticale) sont nécessaires pour déterminer les mécanismes régulant l'activité motoneuronale à différentes longueurs musculaires au cours de contractions excentriques maximales. Il apparaît particulièrement important de coupler l'évaluation de ces paramètres nerveux à l'exploration de l'architecture musculaire (i.e., via échographie) afin de contrôler que ces paramètres nerveux sont évalués à des longueurs musculaires pour lesquelles les fibres musculaires sont au-delà de leur recouvrement optimal. Aussi, il semble nécessaire de poursuivre l'exploration des mécanismes de régulation de l'inhibition pré-synaptique des afférences Ia, notamment dans différents états d'étirement musculaire pour mieux comprendre lequel du contrôle supra-spinal des interneurones de l'inhibition pré-synaptique ou de l'inhibition autogène des afférences Ia est responsable de la réduction de l'activité nerveuse au cours des contractions excentriques maximales.

En étudiant les caractéristiques mécaniques et nerveuses associées aux contractions excentriques maximales dans un état de contrainte mécanique élevée (i.e., à de grandes longueurs musculaires), cette thèse contribue à la compréhension des stratégies de contrôle neuromécanique du stress musculaire lors de son étirement actif. Cette thèse suggère notamment que la plasticité du système nerveux central, particulièrement sur la plage articulaire pour laquelle les fibres musculaires sont les plus exposées au stress mécanique, puisse contribuer de manière importante dans la prévention des dommages musculaires.

REFERENCES

- A**agaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson P & Dyhre-Poulsen P (2002). Neural adaptation to resistance training: changes in evoked V-wave and H-reflex responses. *J Appl Physiol* **92**, 2309-2318.
- Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson SP, Halkjaer-Kristensen J & Dyhre-Poulsen P (2000). Neural inhibition during maximal eccentric and concentric quadriceps contraction: effects of resistance training. *J Appl Physiol* **89**, 2249-2257.
- Abbott BC & Aubert XM (1952). The force exerted by active striated muscle during and after change of length. *J Physiol* **117**, 77-86.
- Abbott BC, Bigland B & Ritchie JM (1952). The physiological cost of negative work. *J Physiol* **117**, 380-390.
- Abbruzzese G, Morena M, Spadavecchia L & Schieppati M (1994). Response of arm flexor muscles to magnetic and electrical brain stimulation during shortening and lengthening tasks in man. *J Physiol* **481 (Pt 2)**, 499-507.
- Abellaneda S, Guissard N & Duchateau J (2009). The relative lengthening of the myotendinous structures in the medial gastrocnemius during passive stretching differs among individuals. *J Appl Physiol* **106**, 169-177.
- Aleman JA, Delgado-Diaz DC, Mathews H, Davis JM & Kostek MC (2014). Comparison of acute responses to isotonic or isokinetic eccentric muscle action: differential outcomes in skeletal muscle damage and implications for rehabilitation. *Int J Sports Med* **35**, 1-7.
- Alkner BA, Tesch PA & Berg HE (2000). Quadriceps EMG/force relationship in knee extension and leg press. *Med Sci Sports Exerc* **32**, 459-463.
- Allen GM, Gandevia SC & McKenzie DK (1995). Reliability of measurements of muscle strength and voluntary activation using twitch interpolation. *Muscle Nerve* **18**, 593-600.
- Allen GM, McKenzie DK & Gandevia SC (1998). Twitch interpolation of the elbow flexor muscles at high forces. *Muscle Nerve* **21**, 318-328.
- Allman BL & Rice CL (2001). Incomplete recovery of voluntary isometric force after fatigue is not affected by old age. *Muscle Nerve* **24**, 1156-1167.
- Amiridis IG, 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 Occup Physiol* **73**, 149-156.
- Ando R, Nosaka K, Tomita A, Watanabe K, Blazevich AJ & Akima H (2016). Vastus Intermedius And Vastus Lateralis Fascicle Length Changes During Maximal Eccentric Knee Extensor Contractions. *Med Sci Sports Exerc* **48**, 184.
- Apple FS, Rogers MA, Casal DC, Lewis L, Ivy JL & Lampe JW (1987). Skeletal muscle creatine kinase MB alterations in women marathon runners. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **56**, 49-52.
- Arampatzis A, Mademli L, De Monte G & Walsh M (2007). Changes in fascicle length from rest to maximal voluntary contraction affect the assessment of voluntary activation. *J Biomech* **40**, 3193-3200.
- Armstrong RB (1984). Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* **16**, 529-538.
- Armstrong RB (1990). Initial events in exercise-induced muscular injury. *Med Sci Sports Exerc* **22**, 429-435.
- Awiszus F (2003). TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol* **56**, 13-23.
- Azizi E, Brainerd EL & Roberts TJ (2008). Variable gearing in pennate muscles. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**, 1745-1750.

Azizi E & Roberts TJ (2014). Geared up to stretch: pennate muscle behavior during active lengthening. *J Exp Biol* **217**, 376-381.

- B**abault N, Desbrosses K, Fabre MS, Michaut A & Pousson M (2006). Neuromuscular fatigue development during maximal concentric and isometric knee extensions. *J Appl Physiol* **100**, 780-785.
- 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.
- Babault N, Pousson M, Michaut A & Van Hoecke J (2003). Effect of quadriceps femoris muscle length on neural activation during isometric and concentric contractions. *J Appl Physiol* **94**, 983-990.
- Bachasson D, Temesi J, Gruet M, Yokoyama K, Rupp T, Millet GY & Verges S (2016). Transcranial magnetic stimulation intensity affects exercise-induced changes in corticomotoneuronal excitability and inhibition and voluntary activation. *Neurosci* **314**, 125-133.
- Balnave CD & Allen DG (1995). Intracellular calcium and force in single mouse muscle fibres following repeated contractions with stretch. *J Physiol* **488 (Pt 1)**, 25-36.
- Balnave CD & Thompson MW (1993). Effect of training on eccentric exercise-induced muscle damage. *J Appl Physiol* **75**, 1545-1551.
- Baltzopoulos V & Brodie DA (1989). Isokinetic dynamometry. Applications and limitations. *Sports Med* **8**, 101-116.
- Barker AT, Jalinous R & Freeston IL (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* **1**, 1106-1107.
- Becker R & Awiszus F (2001). Physiological alterations of maximal voluntary quadriceps activation by changes of knee joint angle. *Muscle Nerve* **24**, 667-672.
- Behrens M, Mau-Moeller A & Bruhn S (2012). Effect of exercise-induced muscle damage on neuromuscular function of the quadriceps muscle. *Int J Sports Med* **33**, 600-606.
- Beltman JG, Sargeant AJ, 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.
- Bigland-Ritchie B & Woods JJ (1984). Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle Nerve* **7**, 691-699.
- Bigland B & Lippold OC (1954). Motor unit activity in the voluntary contraction of human muscle. *J Physiol* **125**, 322-335.
- Blazevich AJ, Gill ND & Zhou S (2006). Intra- and intermuscular variation in human quadriceps femoris architecture assessed in vivo. *J Anat* **209**, 289-310.
- Brainerd EL & Azizi E (2005). Muscle fiber angle, segment bulging and architectural gear ratio in segmented musculature. *J Exp Biol* **208**, 3249-3261.
- Brooks SV, Zerba E & Faulkner JA (1995). Injury to muscle fibres after single stretches of passive and maximally stimulated muscles in mice. *J Physiol* **488 (Pt 2)**, 459-469.
- Budini F & Tilp M (2016). Changes in H-reflex amplitude to muscle stretch and lengthening in humans. *Rev Neurosci* **27**, 511-522.
- Bulow PM, Norregaard J, Mehlsen J & Danneskiold-Samsøe B (1995). The twitch interpolation technique for study of fatigue of human quadriceps muscle. *J Neurosci Methods* **62**, 103-109.
- Burke D, Adams RW & Skuse NF (1989). The effects of voluntary contraction on the H reflex of human limb muscles. *Brain* **112 (Pt 2)**, 417-433.

- Burke D, Hagbarth KE & Lofstedt L (1978). Muscle spindle activity in man during shortening and lengthening contractions. *J Physiol* **277**, 131-142.
- Butler JE, Petersen NC, Herbert RD, Gandevia SC & Taylor JL (2012). Origin of the low-level EMG during the silent period following transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* **123**, 1409-1414.
- Butterfield TA (2010). Eccentric exercise in vivo: strain-induced muscle damage and adaptation in a stable system. *Exerc Sport Sci Rev* **38**, 51-60.
- Butterfield TA & Herzog W (2005). Is the force-length relationship a useful indicator of contractile element damage following eccentric exercise? *J Biomech* **38**, 1932-1937.

- C**hapman D, Newton M, Sacco P & Nosaka K (2006). Greater muscle damage induced by fast versus slow velocity eccentric exercise. *Int J Sports Med* **27**, 591-598.
- Chen HL, Nosaka K & Chen TC (2012a). Muscle damage protection by low-intensity eccentric contractions remains for 2 weeks but not 3 weeks. *Eur J Appl Physiol* **112**, 555-565.
- Chen HL, Nosaka K, Pearce AJ & Chen TC (2012b). Two maximal isometric contractions attenuate the magnitude of eccentric exercise-induced muscle damage. *Appl Physiol Nutr Metab* **37**, 680-689.
- Chen R, Lozano AM & Ashby P (1999). Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res* **128**, 539-542.
- Chen TC (2006). Variability in muscle damage after eccentric exercise and the repeated bout effect. *Res Q Exerc Sport* **77**, 362-371.
- Chen TC, Chen HL, Pearce AJ & Nosaka K (2012c). Attenuation of eccentric exercise-induced muscle damage by preconditioning exercises. *Med Sci Sports Exerc* **44**, 2090-2098.
- Chino K, Oda T, Kurihara T, Nagayoshi T, Yoshikawa K, Kanehisa H, Fukunaga T, Fukushima S & Kawakami Y (2008). In vivo fascicle behavior of synergistic muscles in concentric and eccentric plantar flexions in humans. *J Electromyogr Kinesiol* **18**, 79-88.
- Ciubotariu A, Arendt-Nielsen L & Graven-Nielsen T (2007). Localized muscle pain causes prolonged recovery after fatiguing isometric contractions. *Exp Brain Res* **181**, 147-158.
- Clarkson PM & Ebbeling C (1988). Investigation of serum creatine kinase variability after muscle-damaging exercise. *Clin Sci* **75**, 257-261.
- Clarkson PM & Hubal MJ (2002). Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil* **81**, S52-69.
- Clarkson PM, Nosaka K & Braun B (1992). Muscle function after exercise-induced muscle damage and rapid adaptation. *Med Sci Sports Exerc* **24**, 512-520.
- Clarkson PM & Tremblay I (1988). Exercise-induced muscle damage, repair, and adaptation in humans. *J Appl Physiol* **65**, 1-6.
- Cleak MJ & Eston RG (1992). Delayed onset muscle soreness: mechanisms and management. *J Sports Sci* **10**, 325-341.
- Cohen J (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. L. Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ.
- Coudreuse JM, Dupont P & Nicol C (2004). [Delayed post effort muscle soreness]. *Ann Readapt Med Phys* **47**, 290-298.

- Croisier JL, Foidart-Dessalle M, Tinant F, Crielaard JM & Forthomme B (2007). An isokinetic eccentric programme for the management of chronic lateral epicondylar tendinopathy. *Br J Sports Med* **41**, 269-275.
- Cronin J & Crewther B (2004). Training volume and strength and power development. *J Sci Med Sport* **7**, 144-155.
- Cronin NJ, Carty CP, Barrett RS & Lichtwark G (2011). Automatic tracking of medial gastrocnemius fascicle length during human locomotion. *J Appl Physiol* **111**, 1491-1496.
- Cronin NJ & Lichtwark G (2013). The use of ultrasound to study muscle-tendon function in human posture and locomotion. *Gait Posture* **37**, 305-312.
- Cronin NJ, Peltonen J, Ishikawa M, Komi PV, Avela J, Sinkjaer T & Voigt M (2008). Effects of contraction intensity on muscle fascicle and stretch reflex behavior in the human triceps surae. *J Appl Physiol* **105**, 226-232.
- D**artnall TJ, Nordstrom MA & Semmler JG (2011). Adaptations in biceps brachii motor unit activity after repeated bouts of eccentric exercise in elbow flexor muscles. *J Neurophysiol* **105**, 1225-1235.
- Daskalakis ZJ, Molnar GF, Christensen BK, Sailer A, Fitzgerald PB & Chen R (2003). An automated method to determine the transcranial magnetic stimulation-induced contralateral silent period. *Clin Neurophysiol* **114**, 938-944.
- Del Valle A & Thomas CK (2005). Firing rates of motor units during strong dynamic contractions. *Muscle Nerve* **32**, 316-325.
- Dello Iacono A, Padulo J & Ayalon M (2016). Core stability training on lower limb balance strength. *J Sports Sci* **34**, 671-678.
- Doguet V & Jubeau M (2014). Reliability of H-reflex in vastus lateralis and vastus medialis muscles during passive and active isometric conditions. *Eur J Appl Physiol* **114**, 2509-2519.
- Doguet V, Jubeau M, Dorel S, Couturier A, Lacourpaille L, Guevel A & Guilhem G (2016). Time-Course of Neuromuscular Changes during and after Maximal Eccentric Contractions. *Front Physiol* **7**, 137.
- Doguet V, Nosaka K, Guével A, Ishimura K, Guilhem G & Jubeau M (in preparation-a ; Study 6). Mechanical and neural characteristics of vastus lateralis during maximal eccentric contractions of the knee extensors and post-exercise force loss.
- Doguet V, Nosaka K, Guével A, Thickbroom GW, Ishimura K & Jubeau M (in preparation-b ; Study 5). Specific muscle length dependency of corticospinal excitability during maximal eccentric contractions of the knee extensors.
- Doguet V, Rivière V, Guével A, Guilhem G, Chauvet L & Jubeau M (in revision ; Study 4). Specific joint angle dependency of voluntary activation during eccentric knee extensions. *Muscle Nerve*.
- Duchateau J & Baudry S (2014). Insights into the neural control of eccentric contractions. *J Appl Physiol* **116**, 1418-1425.
- Duchateau J & Enoka RM (2011). Human motor unit recordings: origins and insight into the integrated motor system. *Brain Res* **1409**, 42-61.
- Duchateau J & Enoka RM (2016). Neural control of lengthening contractions. *J Exp Biol* **219**, 197-204.
- Duchateau J & Hainaut K (1985). Electrical and mechanical failures during sustained and intermittent contractions in humans. *J Appl Physiol* **58**, 942-947.

- 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.
- 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.
- 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.
- Duncan CJ & Jackson MJ (1987). Different mechanisms mediate structural changes and intracellular enzyme efflux following damage to skeletal muscle. *J Cell Sci* **87 (Pt 1)**, 183-188.

- E**cclles JC, Eccles RM, Iggo A & Ito M (1961). Distribution of recurrent inhibition among motoneurons. *J Physiol* **159**, 479-499.
- Eccles JC, Eccles RM & Lundberg A (1957). Synaptic actions on motoneurons caused by impulses in Golgi tendon organ afferents. *J Physiol* **138**, 227-252.
- Eccles JC, Fatt P & Koketsu K (1954). Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor-axon collaterals to motoneurons. *J Physiol* **126**, 524-562.
- Edgley SA & Jankowska E (1987). An interneuronal relay for group I and II muscle afferents in the midlumbar segments of the cat spinal cord. *J Physiol* **389**, 647-674.
- Enoka RM (1996). Eccentric contractions require unique activation strategies by the nervous system. *J Appl Physiol* **81**, 2339-2346.
- Enoka RM & Stuart DG (1992). Neurobiology of muscle fatigue. *J Appl Physiol* **72**, 1631-1648.

- F**aist M, Mazevet D, Dietz V & Pierrot-Deseilligny E (1994). A quantitative assessment of presynaptic inhibition of Ia afferents in spastics. Differences in hemiplegics and paraplegics. *Brain* **117 (Pt 6)**, 1449-1455.
- Farcy S, Nordez A, Dorel S, Hauraix H, Portero P & Rabita G (2014). Interaction between gastrocnemius medialis fascicle and Achilles tendon compliance: a new insight on the quick-release method. *J Appl Physiol* **116**, 259-266.
- Farina D, Holobar A, Merletti R & Enoka RM (2010). Decoding the neural drive to muscles from the surface electromyogram. *Clin Neurophysiol* **121**, 1616-1623.
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG & Buchner A (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* **39**, 175-191.
- Faulkner JA, Brooks SV & Opiteck JA (1993). Injury to skeletal muscle fibers during contractions: conditions of occurrence and prevention. *Phys Ther* **73**, 911-921.
- Faulkner JA, Jones DA & Round JM (1989). Injury to skeletal muscles of mice by forced lengthening during contractions. *Q J Exp Physiol* **74**, 661-670.
- Fetz EE, Jankowska E, Johannisson T & Lipski J (1979). Autogenetic inhibition of motoneurons by impulses in group Ia muscle spindle afferents. *J Physiol* **293**, 173-195.
- Finni T, Ikegawa S, Lepola V & Komi PV (2003). Comparison of force-velocity relationships of vastus lateralis muscle in isokinetic and in stretch-shortening cycle exercises. *Acta Physiol Scand* **177**, 483-491.

- Finni T, Komi PV & Lepola V (2001). In vivo muscle mechanics during locomotion depend on movement amplitude and contraction intensity. *Eur J Appl Physiol* **85**, 170-176.
- Folland JP & Williams AG (2007). Methodological issues with the interpolated twitch technique. *J Electromyogr Kinesiol* **17**, 317-327.
- Foure A, Nosaka K, Wegrzyk J, Duhamel G, Le Troter A, Boudinet H, Mattei JP, Vilmen C, Jubeau M, Bendahan D & Gondin J (2014). Time course of central and peripheral alterations after isometric neuromuscular electrical stimulation-induced muscle damage. *PLoS One* **9**, e107298.
- Friden J & Lieber RL (1992). Structural and mechanical basis of exercise-induced muscle injury. *Med Sci Sports Exerc* **24**, 521-530.
- Friden J & Lieber RL (1996). Ultrastructural evidence for loss of calcium homeostasis in exercised skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* **158**, 381-382.
- Friden J & Lieber RL (2001). Eccentric exercise-induced injuries to contractile and cytoskeletal muscle fibre components. *Acta Physiol Scand* **171**, 321-326.
- Friden J, Seger J, Sjostrom M & Ekblom B (1983a). Adaptive response in human skeletal muscle subjected to prolonged eccentric training. *Int J Sports Med* **4**, 177-183.
- Friden J, Sjostrom M & Ekblom B (1981). A morphological study of delayed muscle soreness. *Experientia* **37**, 506-507.
- Friden J, Sjostrom M & Ekblom B (1983b). Myofibrillar damage following intense eccentric exercise in man. *Int J Sports Med* **4**, 170-176.
- Frigon A, Thompson CK, Johnson MD, Manuel M, Hornby TG & Heckman CJ (2011). Extra forces evoked during electrical stimulation of the muscle or its nerve are generated and modulated by a length-dependent intrinsic property of muscle in humans and cats. *J Neurosci* **31**, 5579-5588.
- Froyd C, Beltrami FG, Jensen J, Millet GY & Noakes TD (2014). Potentiation and electrical stimulus frequency during self-paced exercise and recovery. *J Hum Kinet* **42**, 91-101.
- Fukunaga T, Ichinose Y, Ito M, Kawakami Y & Fukashiro S (1997a). Determination of fascicle length and pennation in a contracting human muscle in vivo. *J Appl Physiol* **82**, 354-358.
- Fukunaga T, Kawakami Y, Kuno S, Funato K & Fukashiro S (1997b). Muscle architecture and function in humans. *J Biomech* **30**, 457-463.
- Fukunaga T, Kubo K, Kawakami Y, Fukashiro S, Kanehisa H & Maganaris CN (2001). In vivo behaviour of human muscle tendon during walking. *Proc Biol Sci* **268**, 229-233.
- G**andevia SC (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* **81**, 1725-1789.
- Gandevia SC, Herbert RD & Leeper JB (1998). Voluntary activation of human elbow flexor muscles during maximal concentric contractions. *J Physiol* **512 (Pt 2)**, 595-602.
- Garland SJ, Gerilovsky L & Enoka RM (1994). Association between muscle architecture and quadriceps femoris H-reflex. *Muscle Nerve* **17**, 581-592.
- Gordon AM, Huxley AF & Julian FJ (1966). The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J Physiol* **184**, 170-192.
- Grieve D, Pheasant S & Cavanagh P (1978). Prediction of gastrocnemius length from knee and ankle joint posture. In *Biomechanics Vi-A*, vol. 2, pp. 405-412. University Park Press Baltimore.
- Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom GW, Rossini PM, Ziemann U, Valls-Sole J & Siebner HR (2012). A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* **123**, 858-882.

- Grospretre S, Papaxanthis C & Martin A (2014). Modulation of spinal excitability by a sub-threshold stimulation of M1 area during muscle lengthening. *Neurosci* **263**, 60-71.
- Grospretre S, Ruffino C & Lebon F (2016). Motor imagery and cortico-spinal excitability: A review. *Eur J Sport Sci* **16**, 317-324.
- 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.
- Guilhem G (2010). Adaptations structurales et nerveuses du système neuromusculaire induites par l'exercice excentrique isotonique versus isocinétique. Thèse. Université de Nantes.
- Guilhem G, Cornu C & Guevel A (2010a). Neuromuscular and muscle-tendon system adaptations to isotonic and isokinetic eccentric exercise. *Ann Phys Rehabil Med* **53**, 319-341.
- Guilhem G, Cornu C & Guevel A (2011). Muscle architecture and EMG activity changes during isotonic and isokinetic eccentric exercises. *Eur J Appl Physiol* **111**, 2723-2733.
- Guilhem G, Cornu C, Nordez A & Guevel A (2010b). A new device to study isoload eccentric exercise. *J Strength Cond Res* **24**, 3476-3483.
- Guilhem G, Doguet V, Hauraix H, Lacourpaille L, Jubeau M, Nordez A & Dorel S (2016). Muscle force loss and soreness subsequent to maximal eccentric contractions depend on the amount of fascicle strain in vivo. *Acta Physiol* **217**, 152-163.
- Guilhem G, Guevel A & Cornu C (2010c). A standardization method to compare isotonic vs. isokinetic eccentric exercises. *J Electromyogr Kinesiol* **20**, 1000-1006.
- Guilhem G, Hug F, Couturier A, Regnault S, Bournat L, Filliard JR & Dorel S (2013). Effects of air-pulsed cryotherapy on neuromuscular recovery subsequent to exercise-induced muscle damage. *Am J Sports Med* **41**, 1942-1951.

- H**ahn D, Hoffman BW, Carroll TJ & Cresswell AG (2012). Cortical and spinal excitability during and after lengthening contractions of the human plantar flexor muscles performed with maximal voluntary effort. *PLoS One* **7**, e49907.
- Hauraix H, Nordez A & Dorel S (2013). Shortening behavior of the different components of muscle-tendon unit during isokinetic plantar flexions. *J Appl Physiol* **115**, 1015-1024.
- Hauraix H, Nordez A, Guilhem G, Rabita G & Dorel S (2015). In vivo maximal fascicle-shortening velocity during plantar flexion in humans. *J Appl Physiol* **119**, 1262-1271.
- Hedayatpour N & Falla D (2012). Non-uniform muscle adaptations to eccentric exercise and the implications for training and sport. *J Electromyogr Kinesiol* **22**, 329-333.
- Herbert RD, Clarke J, Kwah LK, Diong J, Martin J, Clarke EC, Bilston LE & Gandevia SC (2011). In vivo passive mechanical behaviour of muscle fascicles and tendons in human gastrocnemius muscle-tendon units. *J Physiol* **589**, 5257-5267.
- Herbert RD, Heroux ME, Diong J, Bilston LE, Gandevia SC & Lichtwark GA (2015). Changes in the length and three-dimensional orientation of muscle fascicles and aponeuroses with passive length changes in human gastrocnemius muscles. *J Physiol* **593**, 441-455.
- Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C & Rau G (2000). Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol* **10**, 361-374.
- Herzog W (2014). Mechanisms of enhanced force production in lengthening (eccentric) muscle contractions. *J Appl Physiol* **116**, 1407-1417.
- Herzog W & Leonard TR (2002). Force enhancement following stretching of skeletal muscle: a new mechanism. *J Exp Biol* **205**, 1275-1283.

- Herzog W, Powers K, Johnston K & Duvall M (2015). A new paradigm for muscle contraction. *Front Physiol* **6**, 174.
- Hicks KM, Onambele-Pearson GL, Winwood K & Morse CI (2013). Gender differences in fascicular lengthening during eccentric contractions: the role of the patella tendon stiffness. *Acta Physiol* **209**, 235-244.
- Hill AV (1938). The Heat of Shortening and the Dynamic Constants of Muscle. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* **126**, 136-195.
- Hill AV (1953). The mechanics of active muscle. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* **141**, 104-117.
- Hill CA, Thompson MW, Ruell PA, Thom JM & White MJ (2001). Sarcoplasmic reticulum function and muscle contractile character following fatiguing exercise in humans. *J Physiol* **531**, 871-878.
- Hislop HJ & Perrine JJ (1967). The isokinetic concept of exercise. *Phys Ther* **47**, 114-117.
- Hoffman BW, Cresswell AG, Carroll TJ & Lichtwark GA (2014). Muscle fascicle strains in human gastrocnemius during backward downhill walking. *J Appl Physiol* **116**, 1455-1462.
- Hoffmann P (1918). Über die Beziehung der Sehnenreflexe zur willkürlichen Bewegung und zum Tonus. *Z Biol* **68**, 351-370.
- Holmgren H, Larsson LE & Pedersen S (1990). Late muscular responses to transcranial cortical stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **75**, 161-172.
- Hongo T, Jankowska E & Lundberg A (1969). The rubrospinal tract. II. Facilitation of interneuronal transmission in reflex paths to motoneurons. *Exp Brain Res* **7**, 365-391.
- Hopkins WG (2000). Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med* **30**, 1-15.
- Howatson G, Taylor MB, Rider P, Motawar BR, McNally MP, Solnik S, DeVita P & Hortobagyi T (2011). Ipsilateral motor cortical responses to TMS during lengthening and shortening of the contralateral wrist flexors. *Eur J Neurosci* **33**, 978-990.
- Howatson G & van Someren KA (2007). Evidence of a contralateral repeated bout effect after maximal eccentric contractions. *Eur J Appl Physiol* **101**, 207-214.
- Hubal MJ, Rubinstein SR & Clarkson PM (2007). Mechanisms of variability in strength loss after muscle-lengthening actions. *Med Sci Sports Exerc* **39**, 461-468.
- Hulliger M, Nordh E & Vallbo AB (1985). Discharge in muscle spindle afferents related to direction of slow precision movements in man. *J Physiol* **362**, 437-453.
- Hultborn H, Lindstrom S & Wigstrom H (1979). On the function of recurrent inhibition in the spinal cord. *Exp Brain Res* **37**, 399-403.
- Hultborn H, Meunier S, Morin C & Pierrot-Deseilligny E (1987a). Assessing changes in presynaptic inhibition of Ia fibres: a study in man and the cat. *J Physiol* **389**, 729-756.
- Hultborn H, Meunier S, Pierrot-Deseilligny E & Shindo M (1987b). Changes in presynaptic inhibition of Ia fibres at the onset of voluntary contraction in man. *J Physiol* **389**, 757-772.
- Hunter KD & Faulkner JA (1997). Pliometric contraction-induced injury of mouse skeletal muscle: effect of initial length. *J Appl Physiol* **82**, 278-283.
- Huxley AF (1957). Muscle structure and theories of contraction. *Prog Biophys Biophys Chem* **7**, 255-318.
- Huxley HE (1953). Electron microscope studies of the organisation of the filaments in striated muscle. *Biochim Biophys Acta* **12**, 387-394.
- L**chinose Y, Kawakami Y, Ito M, Kanehisa H & Fukunaga T (2000). In vivo estimation of contraction velocity of human vastus lateralis muscle during "isokinetic" action. *J Appl Physiol* **88**, 851-856.

- Ingalls CP, Warren GL, Williams JH, Ward CW & Armstrong RB (1998). E-C coupling failure in mouse EDL muscle after in vivo eccentric contractions. *J Appl Physiol* **85**, 58-67.
- 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.
- Ishikawa M, Finni T & Komi PV (2003). Behaviour of vastus lateralis muscle-tendon during high intensity SSC exercises in vivo. *Acta Physiol Scand* **178**, 205-213.
- Ishikawa M, Komi PV, Grey MJ, Lepola V & Bruggemann GP (2005). Muscle-tendon interaction and elastic energy usage in human walking. *J Appl Physiol* **99**, 603-608.
- Ishikawa M, Pakaslahti J & Komi PV (2007). Medial gastrocnemius muscle behavior during human running and walking. *Gait Posture* **25**, 380-384.
- Ito M, Kawakami Y, Ichinose Y, Fukashiro S & Fukunaga T (1998). Nonisometric behavior of fascicles during isometric contractions of a human muscle. *J Appl Physiol* **85**, 1230-1235.
- J**amurtas AZ, Theocharis V, Tofas T, Tsiokanos A, Yfanti C, Paschalis V, Koutedakis Y & Nosaka K (2005). Comparison between leg and arm eccentric exercises of the same relative intensity on indices of muscle damage. *Eur J Appl Physiol* **95**, 179-185.
- Jankowska E (1992). Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *Prog Neurobiol* **38**, 335-378.
- Jones DA (1996). High-and low-frequency fatigue revisited. *Acta Physiol Scand* **156**, 265-270.
- Jones DA, Newham DJ & Torgan C (1989). Mechanical influences on long-lasting human muscle fatigue and delayed-onset pain. *J Physiol* **412**, 415-427.
- Joumaa V, Rassier DE, Leonard TR & Herzog W (2007). Passive force enhancement in single myofibrils. *Pflugers Arch* **455**, 367-371.
- Jubeau M, Muthalib M, Millet GY, Maffiuletti NA & Nosaka K (2012). Comparison in muscle damage between maximal voluntary and electrically evoked isometric contractions of the elbow flexors. *Eur J Appl Physiol* **112**, 429-438.
- 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.
- K**amandulis S, Skurvydas A, Brazaitis M, Skikas L & Duchateau J (2010). The repeated bout effect of eccentric exercise is not associated with changes in voluntary activation. *Eur J Appl Physiol* **108**, 1065-1074.
- Kawakami Y, Abe T & Fukunaga T (1993). Muscle-fiber pennation angles are greater in hypertrophied than in normal muscles. *J Appl Physiol* **74**, 2740-2744.
- Kawakami Y, Kubo K, Kanehisa H & Fukunaga T (2002a). Effect of series elasticity on isokinetic torque-angle relationship in humans. *Eur J Appl Physiol* **87**, 381-387.
- Kawakami Y, Muraoka T, Ito S, Kanehisa H & Fukunaga T (2002b). In vivo muscle fibre behaviour during counter-movement exercise in humans reveals a significant role for tendon elasticity. *J Physiol* **540**, 635-646.
- Kellis E & Baltzopoulos V (1995). Isokinetic eccentric exercise. *Sports Med* **19**, 202-222.
- Kellis E & Baltzopoulos V (1998). Muscle activation differences between eccentric and concentric isokinetic exercise. *Med Sci Sports Exerc* **30**, 1616-1623.
- Kent-Braun JA & Le Blanc R (1996). Quantitation of central activation failure during maximal voluntary contractions in humans. *Muscle Nerve* **19**, 861-869.

- Kim HE, Corcos DM & Hornby TG (2015). Increased spinal reflex excitability is associated with enhanced central activation during voluntary lengthening contractions in human spinal cord injury. *J Neurophysiol* **114**, 427-439.
- Kluka V, Martin V, Vicencio SG, Jegu AG, Cardenoux C, Morio C, Coudeyre E & Ratel S (2015). Effect of muscle length on voluntary activation level in children and adults. *Med Sci Sports Exerc* **47**, 718-724.
- Knikou M (2008). The H-reflex as a probe: pathways and pitfalls. *J Neurosci Methods* **171**, 1-12.
- Kobayashi Y, Takeuchi T, Hosoi T, Yoshizaki H & Loeppky JA (2005). Effect of a marathon run on serum lipoproteins, creatine kinase, and lactate dehydrogenase in recreational runners. *Res Q Exerc Sport* **76**, 450-455.
- Komi PV, Linnamo V, Silventoinen P & Sillanpaa M (2000). Force and EMG power spectrum during eccentric and concentric actions. *Med Sci Sports Exerc* **32**, 1757-1762.
- Konow N & Roberts TJ (2015). The series elastic shock absorber: tendon elasticity modulates energy dissipation by muscle during burst deceleration. *Proc Biol Sci* **282**, 20142800.
- Kovaleski JE, Heitman RH, Trundle TL & Gilley WF (1995). Isotonic preload versus isokinetic knee extension resistance training. *Med Sci Sports Exerc* **27**, 895-899.
- Krevolin JL, Pandy MG & Pearce JC (2004). Moment arm of the patellar tendon in the human knee. *J Biomech* **37**, 785-788.
- Kubo K, Ikebukuro T, Yata H, Tomita M & Okada M (2011). Morphological and mechanical properties of muscle and tendon in highly trained sprinters. *J Appl Biomech* **27**, 336-344.
- Kubo K, Teshima T, Ikebukuro T, Hirose N & Tsunoda N (2014). Tendon properties and muscle architecture for knee extensors and plantar flexors in boys and men. *Clin Biomech* **29**, 506-511.
- Kubo K, Tsunoda N, Kanehisa H & Fukunaga T (2004). Activation of agonist and antagonist muscles at different joint angles during maximal isometric efforts. *Eur J Appl Physiol* **91**, 349-352.
- L**acourpaille L, Hug F, Bouillard K, Hogrel JY & Nordez A (2012). Supersonic shear imaging provides a reliable measurement of resting muscle shear elastic modulus. *Physiol Meas* **33**, N19-28.
- Lacourpaille L, Nordez A, Hug F, Couturier A, Dibie C & Guilhem G (2014). Time-course effect of exercise-induced muscle damage on localized muscle mechanical properties assessed using elastography. *Acta Physiol* **211**, 135-146.
- Laporte Y & Lloyd DP (1952). Nature and significance of the reflex connections established by large afferent fibers of muscular origin. *Am J Physiol* **169**, 609-621.
- LaStayo P, Marcus R, Dibble L, Frajaco F & Lindstedt S (2014). Eccentric exercise in rehabilitation: safety, feasibility, and application. *J Appl Physiol* **116**, 1426-1434.
- Lau WY, Blazevich AJ, Newton MJ, Wu SS & Nosaka K (2015). Reduced muscle lengthening during eccentric contractions as a mechanism underpinning the repeated-bout effect. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **308**, R879-886.
- Leedham JS & Dowling JJ (1995). Force-length, torque-angle and EMG-joint angle relationships of the human in vivo biceps brachii. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **70**, 421-426.
- Leonard TR, DuVall M & Herzog W (2010). Force enhancement following stretch in a single sarcomere. *Am J Physiol Cell Physiol* **299**, C1398-1401.
- Leonard TR & Herzog W (2010). Regulation of muscle force in the absence of actin-myosin-based cross-bridge interaction. *Am J Physiol Cell Physiol* **299**, C14-20.

- Leys C, Ley C, Klein O, Bernard P & Licata L (2013). Detecting outliers: Do not use standard deviation around the mean, use absolute deviation around the median. *J Exp Soc Psychol* **49**, 764-766.
- Lichtwark GA, Bougoulas K & Wilson AM (2007). Muscle fascicle and series elastic element length changes along the length of the human gastrocnemius during walking and running. *J Biomech* **40**, 157-164.
- Lieber RL & Friden J (1993). Muscle damage is not a function of muscle force but active muscle strain. *J Appl Physiol* **74**, 520-526.
- Lieber RL & Friden J (1999). Mechanisms of muscle injury after eccentric contraction. *J Sci Med Sport* **2**, 253-265.
- Lieber RL, Shah S & Friden J (2002). Cytoskeletal disruption after eccentric contraction-induced muscle injury. *Clin Orthop Relat Res*, S90-99.
- Lieber RL, Woodburn TM & Friden J (1991). Muscle damage induced by eccentric contractions of 25% strain. *J Appl Physiol* **70**, 2498-2507.
- Linnamo V, Moritani T, Nicol C & Komi PV (2003). Motor unit activation patterns during isometric, concentric and eccentric actions at different force levels. *J Electromyogr Kinesiol* **13**, 93-101.
- Llewellyn ME, Barretto RP, Delp SL & Schnitzer MJ (2008). Minimally invasive high-speed imaging of sarcomere contractile dynamics in mice and humans. *Nature* **454**, 784-788.
- Lloyd DP (1946). Integrative pattern of excitation and inhibition in two-neuron reflex arcs. *J Neurophysiol* **9**, 439-444.
- Loscher WN & Nordlund MM (2002). Central fatigue and motor cortical excitability during repeated shortening and lengthening actions. *Muscle Nerve* **25**, 864-872.
- Lynn R & Morgan DL (1994). Decline running produces more sarcomeres in rat vastus intermedius muscle fibers than does incline running. *J Appl Physiol* **77**, 1439-1444.
- M**acIntyre DL, Reid WD & McKenzie DC (1995). Delayed muscle soreness. The inflammatory response to muscle injury and its clinical implications. *Sports Med* **20**, 24-40.
- Maganaris CN & Paul JP (1999). In vivo human tendon mechanical properties. *J Physiol* **521 Pt 1**, 307-313.
- Magladery JW & Mc DD, Jr. (1950). Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man. I. Identification of certain reflexes in the electromyogram and the conduction velocity of peripheral nerve fibers. *Bull Johns Hopkins Hosp* **86**, 265-290.
- Magnusson SP, Narici MV, Maganaris CN & Kjaer M (2008). Human tendon behaviour and adaptation, in vivo. *J Physiol* **586**, 71-81.
- Mair J, Koller A, Artner-Dworzak E, Haid C, Wicke K, Judmaier W & Puschendorf B (1992). Effects of exercise on plasma myosin heavy chain fragments and MRI of skeletal muscle. *J Appl Physiol* **72**, 656-663.
- Manfredi TG, Fielding RA, O'Reilly KP, Meredith CN, Lee HY & Evans WJ (1991). Plasma creatine kinase activity and exercise-induced muscle damage in older men. *Med Sci Sports Exerc* **23**, 1028-1034.
- Marginson V, Rowlands AV, Gleeson NP & Eston RG (2005). Comparison of the symptoms of exercise-induced muscle damage after an initial and repeated bout of plyometric exercise in men and boys. *J Appl Physiol* **99**, 1174-1181.
- Martin V, Millet GY, Lattier G & Perrod L (2004). Effects of recovery modes after knee extensor muscles eccentric contractions. *Med Sci Sports Exerc* **36**, 1907-1915.

- Matkowski B, Lepers R & Martin A (2015). Torque decrease during submaximal evoked contractions of the quadriceps muscle is linked not only to muscle fatigue. *J Appl Physiol* **118**, 1136-1144.
- Matthews BH (1933). Nerve endings in mammalian muscle. *J Physiol* **78**, 1-53.
- Matthews PB (1964). Muscle Spindles and Their Motor Control. *Physiol Rev* **44**, 219-288.
- Matthews PB (2011). Muscle spindles: their messages and their fusimotor supply. In *Comprehensive Physiology*, pp. 189–228. American Physiological Society.
- McCully KK & Faulkner JA (1985). Injury to skeletal muscle fibers of mice following lengthening contractions. *J Appl Physiol* **59**, 119-126.
- McHugh MP (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.
- McHugh MP, Connolly DA, Eston RG & Gleim GW (1999). Exercise-induced muscle damage and potential mechanisms for the repeated bout effect. *Sports Med* **27**, 157-170.
- Merton PA (1954). Voluntary strength and fatigue. *J Physiol* **123**, 553-564.
- Merton PA & Morton HB (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* **285**, 227.
- Mian OS, Thom JM, Ardigo LP, Minetti AE & Narici MV (2007). Gastrocnemius muscle-tendon behaviour during walking in young and older adults. *Acta Physiol* **189**, 57-65.
- Miller J (1991). Reaction time analysis with outlier exclusion: bias varies with sample size. *Q J Exp Psychol A* **43**, 907-912.
- Miller M, Downham D & Lexell J (1999). Superimposed single impulse and pulse train electrical stimulation: A quantitative assessment during submaximal isometric knee extension in young, healthy men. *Muscle Nerve* **22**, 1038-1046.
- Millet GY & Lepers R (2004). Alterations of neuromuscular function after prolonged running, cycling and skiing exercises. *Sports Med* **34**, 105-116.
- Millet GY, Tomazin K, Verges S, Vincent C, Bonnefoy R, Boisson RC, Gergele L, Feasson L & Martin V (2011). Neuromuscular consequences of an extreme mountain ultra-marathon. *PLoS One* **6**, e17059.
- Morgan DL (1990). New insights into the behavior of muscle during active lengthening. *Biophys J* **57**, 209-221.
- Morgan DL (1994). An explanation for residual increased tension in striated muscle after stretch during contraction. *Exp Physiol* **79**, 831-838.
- Morgan DL & Allen DG (1999). Early events in stretch-induced muscle damage. *J Appl Physiol* **87**, 2007-2015.
- Morgan DL & Proske U (2004). Popping sarcomere hypothesis explains stretch-induced muscle damage. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **31**, 541-545.
- Moritani T, Muramatsu S & Muro M (1987). Activity of motor units during concentric and eccentric contractions. *Am J Phys Med* **66**, 338-350.
- Mougiou V (2007). Reference intervals for serum creatine kinase in athletes. *Br J Sports Med* **41**, 674-678.
- Muramatsu T, Muraoka T, Kawakami Y, Shibayama A & Fukunaga T (2002). In vivo determination of fascicle curvature in contracting human skeletal muscles. *J Appl Physiol* **92**, 129-134.
- N**ardone A, Romano C & Schieppati M (1989). Selective recruitment of high-threshold human motor units during voluntary isotonic lengthening of active muscles. *J Physiol* **409**, 451-471.

- Narici M (1999). Human skeletal muscle architecture studied in vivo by non-invasive imaging techniques: functional significance and applications. *J Electromyogr Kinesiol* **9**, 97-103.
- Newham DJ (1988). The consequences of eccentric contractions and their relationship to delayed onset muscle pain. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **57**, 353-359.
- Newham DJ, Jones DA & Clarkson PM (1987). Repeated high-force eccentric exercise: effects on muscle pain and damage. *J Appl Physiol* **63**, 1381-1386.
- Newham DJ, Jones DA, Ghosh G & Aurora P (1988). Muscle fatigue and pain after eccentric contractions at long and short length. *Clin Sci* **74**, 553-557.
- Newham DJ, McPhail G, Mills KR & Edwards RH (1983a). Ultrastructural changes after concentric and eccentric contractions of human muscle. *J Neurol Sci* **61**, 109-122.
- Newham DJ, Mills KR, Quigley BM & Edwards RH (1983b). Pain and fatigue after concentric and eccentric muscle contractions. *Clin Sci* **64**, 55-62.
- Newman SA, Jones G & Newham DJ (2003). Quadriceps voluntary activation at different joint angles measured by two stimulation techniques. *Eur J Appl Physiol* **89**, 496-499.
- Nicol C, Komi PV, Horita T, Kyrolainen H & Takala TE (1996). Reduced stretch-reflex sensitivity after exhausting stretch-shortening cycle exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **72**, 401-409.
- Nielsen J & Petersen N (1994). Is presynaptic inhibition distributed to corticospinal fibres in man? *J Physiol* **477**, 47-58.
- Nielsen JB & Sinkjaer T (2002). Afferent feedback in the control of human gait. *J Electromyogr Kinesiol* **12**, 213-217.
- Nordlund MM, Thorstensson A & Cresswell AG (2002). Variations in the soleus H-reflex as a function of activation during controlled lengthening and shortening actions. *Brain Res* **952**, 301-307.
- Nosaka K (2008). Muscle soreness and damage and the repeated-bout effect. In *Skeletal muscle damage and repair*. ed. Tiidus PM, pp. 59-76. Human Kinetics, USA.
- Nosaka K (2011). Exercise-induced muscle damage and delayed onset muscle soreness. In *Strength and conditioning: biological principals and practical applications*. ed. Cardinale M NR, Nosaka K (Eds) pp. 179-192. Wiley-Blackwell, Chicester.
- Nosaka K & Clarkson PM (1995). Muscle damage following repeated bouts of high force eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc* **27**, 1263-1269.
- Nosaka K & Newton M (2002a). Concentric or eccentric training effect on eccentric exercise-induced muscle damage. *Med Sci Sports Exerc* **34**, 63-69.
- Nosaka K & Newton M (2002b). Repeated eccentric exercise bouts do not exacerbate muscle damage and repair. *J Strength Cond Res* **16**, 117-122.
- Nosaka K, Newton M & Sacco P (2002). Delayed-onset muscle soreness does not reflect the magnitude of eccentric exercise-induced muscle damage. *Scand J Med Sci Sports* **12**, 337-346.
- Nosaka K, Newton MJ & Sacco P (2005). Attenuation of protective effect against eccentric exercise-induced muscle damage. *Can J Appl Physiol* **30**, 529-542.
- Nosaka K & Sakamoto K (2001). Effect of elbow joint angle on the magnitude of muscle damage to the elbow flexors. *Med Sci Sports Exerc* **33**, 22-29.
- Nosaka K, Sakamoto K, Newton M & Sacco P (2001a). How long does the protective effect on eccentric exercise-induced muscle damage last? *Med Sci Sports Exerc* **33**, 1490-1495.
- Nosaka K, Sakamoto K, Newton M & Sacco P (2001b). The repeated bout effect of reduced-load eccentric exercise on elbow flexor muscle damage. *Eur J Appl Physiol* **85**, 34-40.

- O**'Leary TJ, Morris MG, Collett J & Howells K (2015). Reliability of single and paired-pulse transcranial magnetic stimulation in the vastus lateralis muscle. *Muscle Nerve* **52**, 605-615.
- P**asquet B, Carpentier A & Duchateau J (2006). Specific modulation of motor unit discharge for a similar change in fascicle length during shortening and lengthening contractions in humans. *J Physiol* **577**, 753-765.
- Pasquet B, Carpentier A, Duchateau J & Hainaut K (2000). Muscle fatigue during concentric and eccentric contractions. *Muscle Nerve* **23**, 1727-1735.
- Paulsen G, Mikkelsen UR, Raastad T & Peake JM (2012). Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Exerc Immunol Rev* **18**, 42-97.
- Penailillo L, Blazevich AJ & Nosaka K (2015). Muscle fascicle behavior during eccentric cycling and its relation to muscle soreness. *Med Sci Sports Exerc* **47**, 708-717.
- Petersen NT, Butler JE, Carpenter MG & Cresswell AG (2007). Ia-afferent input to motoneurons during shortening and lengthening muscle contractions in humans. *J Appl Physiol* **102**, 144-148.
- Pierrot-Deseilligny E & Burke D (2012). *The Circuitry of the Human Spinal Cord: Spinal and Corticospinal Mechanisms of Movement*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Pierrot-Deseilligny E & Burke D (2005). *The Circuitry of the Human Spinal Cord : Its Role in Motor Control and Movement Disorders*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Pierrot-Deseilligny E & Mazevet D (2000). The monosynaptic reflex: a tool to investigate motor control in humans. Interest and limits. *Neurophysiol Clin* **30**, 67-80.
- Pinniger GJ, Nordlund M, Steele JR & Cresswell AG (2001). H-reflex modulation during passive lengthening and shortening of the human triceps surae. *J Physiol* **534**, 913-923.
- Pinniger GJ, Steele JR, Thorstensson A & Cresswell AG (2000). Tension regulation during lengthening and shortening actions of the human soleus muscle. *Eur J Appl Physiol* **81**, 375-383.
- Pizza FX, Peterson JM, Baas JH & Koh TJ (2005). Neutrophils contribute to muscle injury and impair its resolution after lengthening contractions in mice. *J Physiol* **562**, 899-913.
- Place N, Maffiuletti NA, 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* **35**, 486-495.
- Plautard M (2016). Effet de la modalit e de résistance sur les adaptations neuromusculaires : Comparaison d'un entraînement en endurance de force isoinertiel vs isocinétique. Thèse. Université de Nantes.
- Prasartwuth O, Allen TJ, Butler JE, Gandevia SC & Taylor JL (2006). Length-dependent changes in voluntary activation, maximum voluntary torque and twitch responses after eccentric damage in humans. *J Physiol* **571**, 243-252.
- Prasartwuth O, Taylor JL & Gandevia SC (2005). Maximal force, voluntary activation and muscle soreness after eccentric damage to human elbow flexor muscles. *J Physiol* **567**, 337-348.
- Proske U (2008). The distribution and abundance of muscle spindles. *Brain Res Bull* **75**, 502-503.

Proske U & Morgan DL (2001). Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *J Physiol* **537**, 333-345.

- R**aastad T, Owe SG, Paulsen G, Enns D, Overgaard K, Crameri R, Kiil S, Belcastro A, Bergersen L & Hallen J (2010). Changes in calpain activity, muscle structure, and function after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc* **42**, 86-95.
- Racinais S, Bringard A, Puchaux K, Noakes TD & Perrey S (2008). Modulation in voluntary neural drive in relation to muscle soreness. *Eur J Appl Physiol* **102**, 439-446.
- Rassier DE (2012). Residual force enhancement in skeletal muscles: one sarcomere after the other. *J Muscle Res Cell Motil* **33**, 155-165.
- Reeves ND & Narici MV (2003). Behavior of human muscle fascicles during shortening and lengthening contractions in vivo. *J Appl Physiol* **95**, 1090-1096.
- Remaud A, Cornu C & Guevel A (2005). A methodologic approach for the comparison between dynamic contractions: influences on the neuromuscular system. *J Athl Train* **40**, 281-287.
- Remaud A, Cornu C & Guevel A (2009). Agonist muscle activity and antagonist muscle co-activity levels during standardized isotonic and isokinetic knee extensions. *J Electromyogr Kinesiol* **19**, 449-458.
- Roberts TJ & Konow N (2013). How tendons buffer energy dissipation by muscle. *Exerc Sport Sci Rev* **41**, 186-193.
- Roberts TJ & Scales JA (2002). Mechanical power output during running accelerations in wild turkeys. *J Exp Biol* **205**, 1485-1494.
- Romano C & Schieppati M (1987). Reflex excitability of human soleus motoneurons during voluntary shortening or lengthening contractions. *J Physiol* **390**, 271-284.
- Rossi A, Decchi B & Ginanneschi F (1999). Presynaptic excitability changes of group Ia fibres to muscle nociceptive stimulation in humans. *Brain Res* **818**, 12-22.
- Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V & Ziemann U (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* **126**, 1071-1107.
- Rudomin P & Schmidt RF (1999). Presynaptic inhibition in the vertebrate spinal cord revisited. *Exp Brain Res* **129**, 1-37.
- Ruffini A (1898). On the Minute Anatomy of the Neuromuscular Spindles of the Cat, and on their Physiological Significance. *J Physiol* **23**, 190-208 193.

- S**ayers SP & Clarkson PM (2001). Force recovery after eccentric exercise in males and females. *Eur J Appl Physiol* **84**, 122-126.
- Sayers SP & Clarkson PM (2003). Short-term immobilization after eccentric exercise. Part II: creatine kinase and myoglobin. *Med Sci Sports Exerc* **35**, 762-768.
- Sayers SP & Hubal M (2008). Histological, chemical and functional manifestations of muscle damage. In *Skeletal muscle damage and repair*. ed. Tiidus PM, pp. 37-48. Human Kinetics, USA.
- Schappacher-Tilp G, Leonard T, Desch G & Herzog W (2015). A novel three-filament model of force generation in eccentric contraction of skeletal muscles. *PLoS One* **10**, e0117634.

- Schieppati M (1987). The Hoffmann reflex: a means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man. *Prog Neurobiol* **28**, 345-376.
- Schomburg ED (1990). Spinal sensorimotor systems and their supraspinal control. *Neurosci Res* **7**, 265-340.
- Semmler JG (2002). Motor unit synchronization and neuromuscular performance. *Exerc Sport Sci Rev* **30**, 8-14.
- Sherrington CS (1894). On the Anatomical Constitution of Nerves of Skeletal Muscles; with Remarks on Recurrent Fibres in the Ventral Spinal Nerve-root. *J Physiol* **17**, 210-258.
- Shin DD, Hodgson JA, Edgerton VR & Sinha S (2009). In vivo intramuscular fascicle-aponeuroses dynamics of the human medial gastrocnemius during plantarflexion and dorsiflexion of the foot. *J Appl Physiol* **107**, 1276-1284.
- Silbert BI, Patterson HI, Pevcic DD, Windnagel KA & Thickbroom GW (2013). A comparison of relative-frequency and threshold-hunting methods to determine stimulus intensity in transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* **124**, 708-712.
- Smith MJ & Melton P (1981). Isokinetic versus isotonic variable-resistance training. *Am J Sports Med* **9**, 275-279.
- Starbuck C & Eston RG (2012). Exercise-induced muscle damage and the repeated bout effect: evidence for cross transfer. *Eur J Appl Physiol* **112**, 1005-1013.
- Stein RB (1995). Presynaptic inhibition in humans. *Prog Neurobiol* **47**, 533-544.
- Strojnik V & Komi PV (1998). Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *J Appl Physiol* **84**, 344-350.
- Suter E & Herzog W (1997). Extent of muscle inhibition as a function of knee angle. *J Electromyogr Kinesiol* **7**, 123-130.

- T**albot JA & Morgan DL (1998). The effects of stretch parameters on eccentric exercise-induced damage to toad skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motil* **19**, 237-245.
- Tallent J, Goodall S, Hortobagyi T, St Clair Gibson A, French DN & Howatson G (2012). Repeatability of corticospinal and spinal measures during lengthening and shortening contractions in the human tibialis anterior muscle. *PLoS One* **7**, e35930.
- Tesch PA, Dudley GA, Duvoisin MR, Hather BM & Harris RT (1990). Force and EMG signal patterns during repeated bouts of concentric or eccentric muscle actions. *Acta Physiol Scand* **138**, 263-271.
- Thorstensson A, Karlsson J, Viitasalo JH, Luhtanen P & Komi PV (1976). Effect of strength training on EMG of human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* **98**, 232-236.

- U**pton AR, McComas AJ & Sica RE (1971). Potentiation of "late" responses evoked in muscles during effort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **34**, 699-711.

- W**akahara T, Kanehisa H, Kawakami Y & Fukunaga T (2009). Effects of knee joint angle on the fascicle behavior of the gastrocnemius muscle during eccentric plantar flexions. *J Electromyogr Kinesiol* **19**, 980-987.
- Walcott S & Herzog W (2008). Modeling residual force enhancement with generic cross-bridge models. *Math Biosci* **216**, 172-186.
- Warhol MJ, Siegel AJ, Evans WJ & Silverman LM (1985). Skeletal muscle injury and repair in marathon runners after competition. *Am J Pathol* **118**, 331-339.

- Warren GL, Hayes DA, Lowe DA & Armstrong RB (1993a). Mechanical factors in the initiation of eccentric contraction-induced injury in rat soleus muscle. *J Physiol* **464**, 457-475.
- Warren GL, Hermann KM, Ingalls CP, Masselli MR & Armstrong RB (2000). Decreased EMG median frequency during a second bout of eccentric contractions. *Med Sci Sports Exerc* **32**, 820-829.
- Warren GL, Ingalls CP, Lowe DA & Armstrong RB (2002). What mechanisms contribute to the strength loss that occurs during and in the recovery from skeletal muscle injury? *J Orthop Sports Phys Ther* **32**, 58-64.
- Warren GL, Lowe DA & Armstrong RB (1999). Measurement tools used in the study of eccentric contraction-induced injury. *Sports Med* **27**, 43-59.
- Warren GL, Lowe DA, Hayes DA, Karwoski CJ, Prior BM & Armstrong RB (1993b). Excitation failure in eccentric contraction-induced injury of mouse soleus muscle. *J Physiol* **468**, 487-499.
- Westerblad H, Bruton JD & Katz A (2010). Skeletal muscle: energy metabolism, fiber types, fatigue and adaptability. *Exp Cell Res* **316**, 3093-3099.
- Westing SH, Cresswell AG & Thorstensson A (1991). Muscle activation during maximal voluntary eccentric and concentric knee extension. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **62**, 104-108.
- Westing SH, Seger JY & 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.
- Windhorst U (2007). Muscle proprioceptive feedback and spinal networks. *Brain Res Bull* **73**, 155-202.
- Y**eung SS & Yeung EW (2008). Shift of peak torque angle after eccentric exercise. *Int J Sports Med* **29**, 251-256.
- Z**ajac FE (1989). Muscle and tendon: properties, models, scaling, and application to biomechanics and motor control. *Crit Rev Biomed Eng* **17**, 359-411.
- Zehr EP (2002). Considerations for use of the Hoffmann reflex in exercise studies. *Eur J Appl Physiol* **86**, 455-468.

ANNEXES

ANNEXE 1 - FEUILLETS METHODOLOGIQUES

Feuillet 1 – Réflexe de Hoffmann et onde M

Initialement décrit par Hoffmann (1918) puis réinvesti et baptisé par Magladery & Mc (1950), le réflexe de Hoffmann (réflexe H) est un arc réflexe, électriquement induit, similaire au réflexe myotatique. Cependant, plutôt que d'être induite par un étirement du muscle comme c'est le cas pour le réflexe myotatique, la dépolarisation des afférences Ia est induite par une stimulation électrique sous-maximale du nerf périphérique (**Figure 1.F1**). Si la stimulation électrique du nerf périphérique est suffisante pour engendrer successivement un EPSP au niveau des $Mn\alpha$ et un potentiel d'action musculaire au niveau de la jonction neuromusculaire, le réflexe H est visible sous la forme d'une onde sur le signal EMG (**Figure 2A.F1**). Le temps de latence du réflexe H dépend des sites de stimulation (i.e., nerf périphérique) et d'enregistrement du signal EMG (i.e., muscle), celui-ci étant plus long pour les muscles du triceps sural (~35ms post-stimulation) que pour ceux du quadriceps (~20ms) (Schieppati, 1987 ; Garland et al., 1994). L'allure et l'amplitude du réflexe H dépendent des caractéristiques de stimulation (e.g., intensité, fréquence) mais également de facteurs physiologiques tels que l'activité des fuseaux neuromusculaires, l'inhibition pré-synaptique des afférences Ia ou l'activité motoneuronale (Zehr, 2002). Ainsi, lorsque les conditions méthodologiques sont contrôlées (e.g., intensité de stimulation, intervalle inter-stimulus, activité EMG) l'amplitude du réflexe H témoigne de l'efficacité de la transmission nerveuse entre les afférences Ia et les $Mn\alpha$ (Schieppati, 1987).

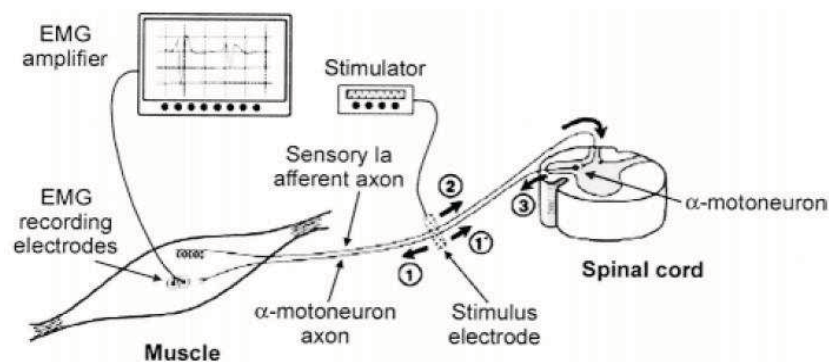


Figure 1.F1. Méthodologie nécessaire à l'obtention du réflexe H. A basse intensité, la stimulation d'un nerf périphérique provoque une décharge préférentielle des afférences Ia (②), les potentiels d'action évoqués se propagent jusqu'aux synapses Ia- $Mn\alpha$ et un potentiel excitateur post-synaptique intervient au niveau des $Mn\alpha$ (③), donnant lieu au réflexe H sur le signal EMG. A une intensité de stimulation supérieure au seuil moteur, les $MN\alpha$ sont directement dépolarisés au site de stimulation et les potentiels d'action se propageront à la fois vers le muscle (①), courant orthodromique donnant lieu à l'onde M sur le signal EMG, et vers la moelle épinière (①'), courant antidromique entrant en collision avec l'EPSP associé au réflexe H (③). Issue de Aagaard et al. (2002).

Comme illustré en **Figure 1.F1**, la stimulation du nerf périphérique peut engendrer la dépolarisation des $Mn\alpha$ si l'intensité de stimulation permet d'atteindre leur seuil de recrutement (influx ①), donnant lieu à l'onde M sur le signal EMG (**Figure 2B.F1**). Il doit être noté que le seuil de recrutement des $Mn\alpha$ est plus élevé que celui des afférences Ia, leur recrutement intervient donc pour des intensités de stimulation plus élevées. L'onde M possède une latence inférieure à celle du réflexe H sur le signal EMG puisque l'influx nerveux est directement propagé depuis le site de stimulation du nerf périphérique jusqu'au muscle dans le premier cas. L'amplitude de l'onde M augmente avec l'incrémentement de l'intensité de stimulation, jusqu'à atteindre une amplitude maximale lorsque tous les $Mn\alpha$ sont dépolarisés par la stimulation électrique. Ainsi, l'amplitude maximale de l'onde M représente la sommation synchrone des potentiels d'action de toutes les UM actives enregistrées par les électrodes EMG (Pierrot-Deseilligny & Mazevet, 2000), soit une estimation de l'activation maximale du muscle à un instant donné (Zehr, 2002). Puisque l'amplitude du réflexe H dépend du nombre de neurones afférents recrutés par la stimulation, celui-ci est généralement évoqué alors qu'il est accompagné d'une onde M à amplitude fixe, permettant ainsi d'assurer un recrutement constant du nerf périphérique. Il est également possible d'évoquer le réflexe H à une intensité de stimulation pour laquelle son amplitude est maximale, puis de normaliser cette amplitude par l'amplitude maximale de l'onde M (i.e., ratio H/M) (voir Zehr (2002) pour une revue). Cette méthode de normalisation est souvent préférée pour des muscles pour lesquels les latences de l'onde M et du réflexe H sont très proches et/ou l'amplitude du réflexe H est faible (e.g., quadriceps). Bien que l'utilisation du ratio H/M nécessite d'évoquer les deux réponses EMG séparément (i.e., avec deux stimulations différentes), cette méthode a été rapportée comme étant reproductible pour le vaste médial (Doguet & Jubeau, 2014).

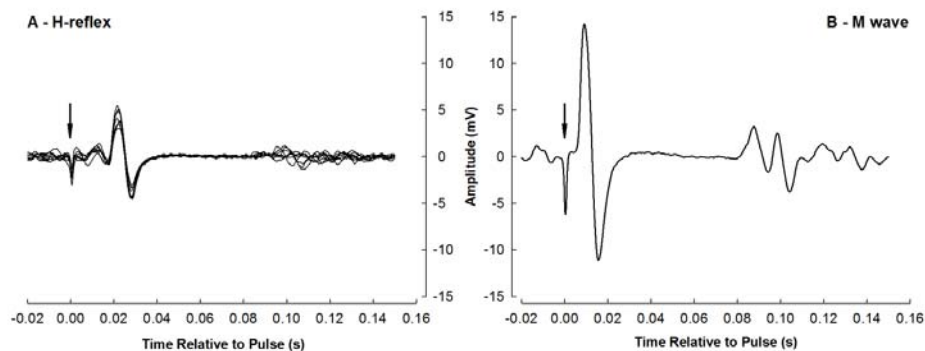


Figure 2.F1. Enregistrements EMG pour le réflexe H (A ; H-reflex) et l'onde M (B ; M wave) du muscle vaste médial, lors de contractions sous-maximales (30% de la MVC) isométriques maintenues des extenseurs de jambe. Pour le réflexe H, huit essais sont superposés en référence au temps de la stimulation, représenté par une flèche verticale. Données issues de Doguet et al. (2016).

Feuille 2 – Activation volontaire

L'activation volontaire est une mesure correspondant à la capacité à activer un muscle, ou un groupe musculaire, maximale de manière volontaire. Ce paramètre a été introduit par l'utilisation de la technique de « twitch interpolation », consistant à surimposer une stimulation électrique supra-maximale, au niveau du nerf moteur (c.f., **Figure 1.F1**), à une contraction volontaire (Merton, 1954). La stimulation surimposée provoque une réponse mécanique, i.e., secousse de force (twitch), dont l'amplitude (i.e., différence entre le pic de force surimposée et la force précédant la stimulation) dépend de la proportion d'UM recrutées sur l'ensemble du pool disponible ; plus une contraction volontaire est réalisée à un pourcentage de la MVC élevé, moins la secousse de force est importante (**Figure 1A.F2**). Grâce à cette méthode, il est donc possible de recruter les unités motrices non activées de manière volontaire et ainsi d'évoquer la « réelle » force maximale d'un muscle. L'activation volontaire est mesurée selon différentes méthodes, notamment le niveau d'activation volontaire (voluntary activation level ; VAL) et le ratio d'activation centrale (central activation ratio ; CAR), calculées avec les équations suivantes (Allen et al., 1995 ; Kent-Braun & Le Blanc, 1996) :

$$\text{VAL} = \left[1 - \frac{\text{ITT}}{\text{RTT}} \right] \times 100 \quad [1] \quad \text{CAR} = \frac{\text{MVC}}{\text{MVC} + \text{ITT}} \times 100 \quad [2]$$

où ITT représente la secousse de force surimposée (twitch interpolated torque), RTT représente la secousse de force au repos (resting twitch torque) et MVC représente la force maximale volontaire pendant la contraction.

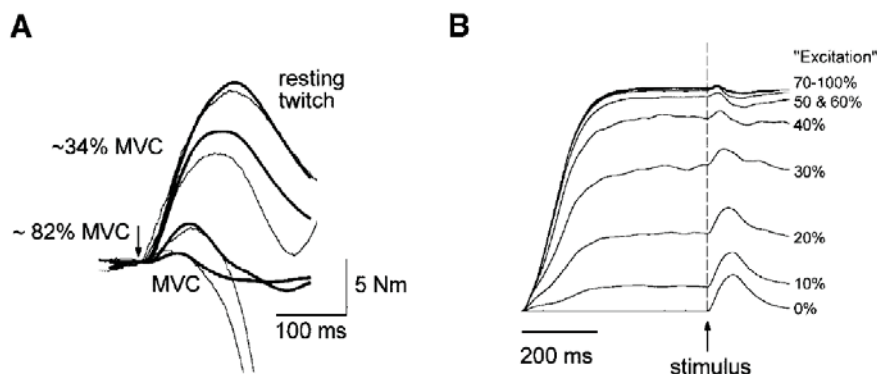


Figure 1.F2. **A** : Secousses de forces surimposées à des contractions de 0%, ~34%, ~84% et 100% de la force maximale volontaire, mesurées expérimentalement (traits fins) et simulées (traits épais). Les tracés sont superposés en fonction du temps de stimulation, représenté par une flèche verticale. **B** : Simulation de secousses surimposées à différents niveaux d'« excitation » du pool motoneuronale. La flèche verticale représente l'instant de la stimulation surimposée. Notez que la secousse surimposée diminue avec l'augmentation du niveau d'excitation. Issue de Gandevia (2001).

Une activation volontaire de 100%, soit une capacité totale de recrutement volontaire, est atteinte lorsqu'aucune secousse de force surimposée n'est visible à la suite de la stimulation surimposée, quelque soit la méthode de calcul utilisée (**Figure 1B.F2**). Très utilisée en condition isométrique (Allen et al., 1995 ; Bulow et al., 1995 ; Kent-Braun & Le Blanc, 1996 ; Allen et al., 1998 ; Place et al., 2007), la mesure de l'activation volontaire a également été utilisée lors de contractions dynamiques (Gandevia et al., 1998 ; Babault et al., 2001). Alors que la stimulation électrique est délivrée sur le plateau de force en condition isométrique (**Figure 2.F2**), la stimulation intervient généralement durant les phases ascendante ou descendante de la force lors des contractions dynamiques (**Figure 2.F2**), en raison notamment des variations de longueur musculaire et de bras de levier articulaire intervenant au cours de la contraction (Gandevia, 2001). Dès lors, pour mesurer l'amplitude de la secousse surimposée, il est nécessaire de procéder à une extrapolation de la force sur les instants (i.e., généralement 50 ms) précédant la stimulation afin d'estimer la force ayant due intervenir en l'absence de stimulation, à l'angle articulaire de la force surimposée (Gandevia et al., 1998) (encadré **Figure 2.F2**).

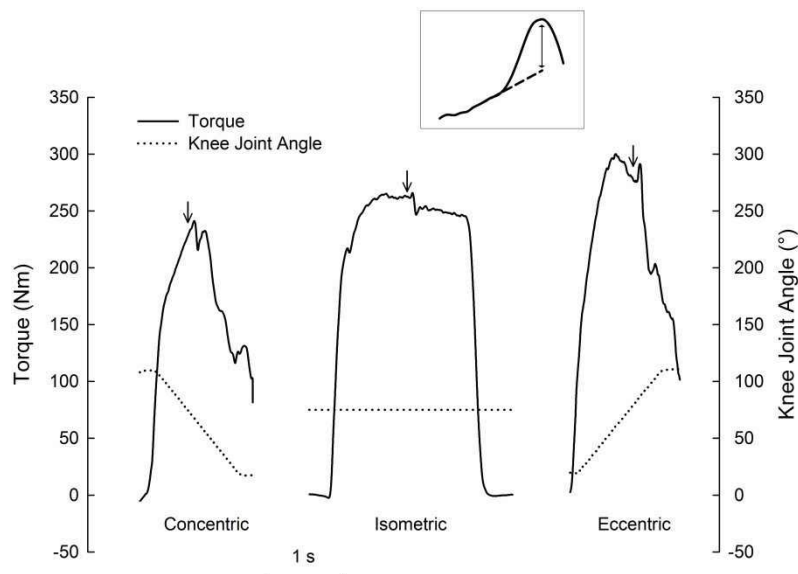


Figure 2.F2. Tracés expérimentaux de couple de force (traits continus) et de position articulaire (traits pointillés) lors de contractions maximales volontaires concentrique (concentric), isométrique (isometric) et excentrique (eccentric) des extenseurs de jambe. Lors de chaque contraction, une stimulation électrique supra-maximale, représentée par une flèche verticale, est délivrée à un angle articulaire de 75° de flexion du genou. Un exemple de secousse surimposée en condition dynamique est illustré dans l'encadré en haut de la figure. L'amplitude de la secousse surimposée y est représentée par une double flèche, entre le pic de force et le couple de force estimé par extrapolation du couple de force précédant la stimulation. Données issues de Doguet et al. (in revision ; Study 4).

Feuille 3 – Réponses à la stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) consiste en une stimulation magnétique non-invasive et indolore délivrée sur le crâne d'un individu, en regard des régions du cortex moteur primaire (**Figure 1.F3**). Elle a été introduite par Barker et al. (1985), quelques années après la première utilisation de la stimulation électrique transcrânienne (Merton & Morton, 1980). Comme la stimulation électrique d'un nerf périphérique, la TMS induit une dépolarisation des membranes nerveuses sous-jacentes et déclenche, si l'intensité de stimulation atteint le seuil moteur cortical, un potentiel d'action le long des axones dépolarisés. Une fois générés, les potentiels d'action traversent le tronc cérébral en direction des $Mn\alpha$ du muscle controlatéral à la région corticale motrice stimulée (Rossini et al., 2015). Si la stimulation est suffisante pour initier successivement un EPSP au niveau des $Mn\alpha$ et un potentiel d'action musculaire au niveau de la jonction neuromusculaire, la réponse à la TMS sera lisible sur le signal EMG sous la forme d'un potentiel évoqué moteur (motor evoked potential ; MEP) (**Figure 2.F3**). L'allure de l'onde MEP dépend notamment de l'intensité et des régions cérébrales stimulées par la TMS mais, au vu des structures anatomiques traversées par les potentiels d'action induits par TMS, il est largement accepté que son amplitude représente l'excitabilité cortico-spinale d'un individu (voir Rossini et al. (2015) pour une revue).

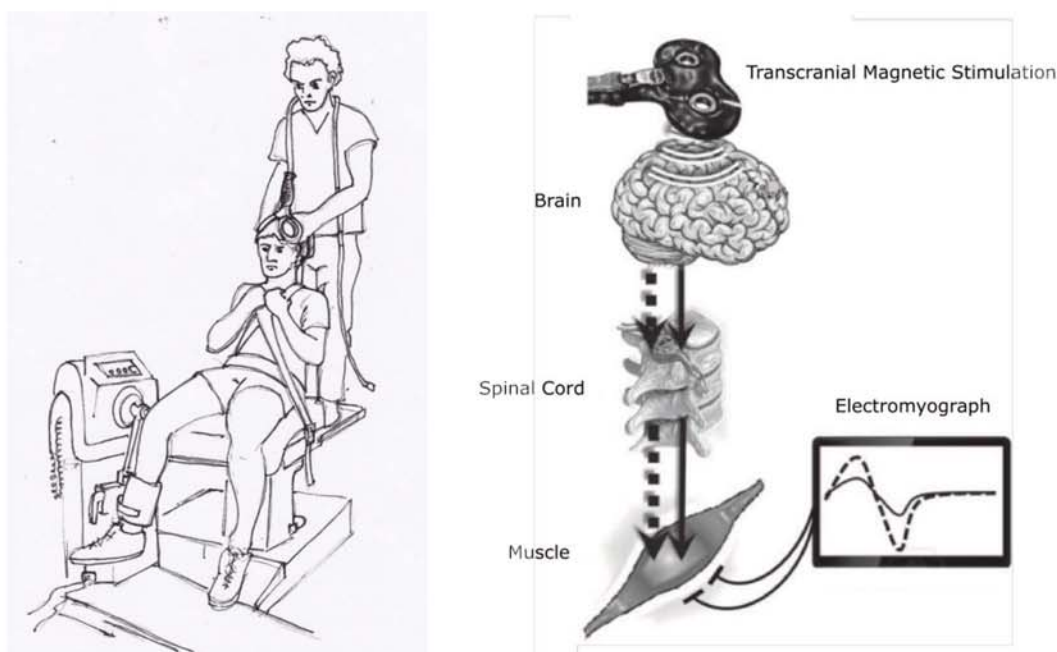


Figure 1.F3. Procédure expérimentale nécessaire à la réalisation d'une stimulation magnétique transcrânienne (transcranial magnetic stimulation). Adaptée de Grospretre et al. (2016).

L'amplitude de la MEP est d'autant plus importante que l'intensité de la TMS est élevée. Le seuil moteur cortical est souvent considéré comme l'intensité de stimulation pour laquelle la MEP atteint une amplitude pic à pic de 50 μ V (Daskalakis et al., 2003 ; Tallent et al., 2012 ; Silbert et al., 2013 ; Rossini et al., 2015). Il doit être noté que l'amplitude de la MEP est également potentialisée lorsqu'elle est évoquée sur un muscle actif (Tallent et al., 2012). Une fois le seuil moteur cortical déterminé, la MEP peut être évoquée dans la phase ascendante de sa courbe de recrutement, soit 100-140% du seuil moteur passif (i.e., déterminé au repos) ou 100-170% du seuil moteur actif (i.e., déterminé lors de contractions sous-maximales maintenues) (Groppa et al., 2012). Toutefois, il est courant de trouver des études visant à évoquer une MEP d'amplitude maximale (Jubeau et al., 2014 ; Bachasson et al., 2016) ou à une amplitude pic à pic fixe, généralement 1 mV (Silbert et al., 2013). Au même titre que le réflexe H (voir [Feuille 1 – Réflexe de Hoffmann et onde M](#)), l'amplitude de la MEP est traditionnellement normalisée par l'amplitude maximale de l'onde M (i.e., nombre d'UM actives enregistrées par les électrodes EMG) pour pallier aux influences des conditions de mesure (e.g., géométrie musculaire, fatigue périphérique).

Lorsqu'une TMS est surimposée à une contraction volontaire du muscle ciblé par la stimulation, la MEP est suivie d'une phase sans activité EMG, définie comme la période de silence cortical (cortical silent period ; CSP). La durée de la CSP, si celle-ci dure plus de 50 à 100 ms selon les auteurs (Inghilleri et al., 1993 ; Chen et al., 1999 ; Rossini et al., 2015), représente exclusivement les processus d'inhibition intra-corticaux. Il est courant d'observer une bouffée d'activité EMG au cours de la CSP (Holmgren et al., 1990) (**Figure 2.F3**), celle-ci a été attribuée à des processus réflexes spinaux (Butler et al., 2012), mais son origine reste incertaine.

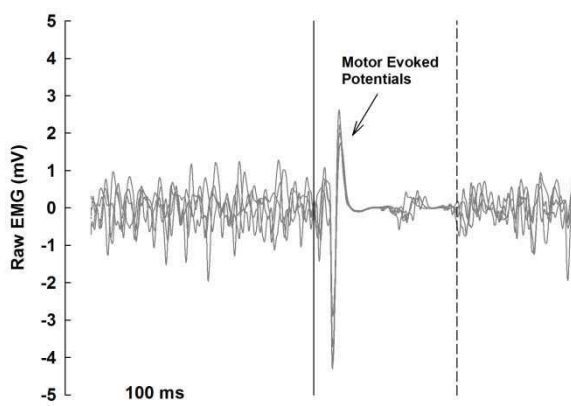


Figure 2.F3. Enregistrements électromyographiques du muscle vaste médial lors de contractions maximales isométriques maintenues des extenseurs de la jambe à la suite de stimulations magnétiques transcrâniennes. Plusieurs tracés sont superposés ($\times 4$ essais) en fonction du temps de la stimulation, représentée par la barre verticale en trait continu. La fin de la période de silence cortical est représentée par la barre verticale en trait pointillé. Données issues de Doguet et al. (in preparation-b ; Study 5).

Feuillet 4 – Architecture musculaire

Les progrès de l'imagerie médicale et l'introduction de l'échographie dans le domaine de la recherche biomédicale ont permis l'exploration des tissus musculaires, en condition de repos (Kawakami et al., 1993 ; Fukunaga et al., 1997a ; Fukunaga et al., 1997b), puis au cours de contractions après l'amélioration de la qualité des images et de la fréquence d'acquisition des échographes (Ito et al., 1998 ; Ichinose et al., 2000 ; Cronin et al., 2008). Une sonde échographique, positionnée longitudinalement par rapport à un muscle, permet en effet d'observer l'architecture musculaire (**Figure 1.F4**), à savoir les faisceaux musculaires (i.e., ensemble de fibres musculaires) et les aponévroses musculaires (i.e., enveloppes du muscle). Dès lors, il a été possible d'identifier l'épaisseur musculaire (i.e., la distance entre les aponévroses superficielle et profonde), l'angle de pennation (i.e., angle formé entre les faisceaux musculaires et l'une des aponévroses musculaires) et la longueur des faisceaux musculaires. La longueur d'un faisceau musculaire peut être directement identifiée en mesurant la distance entre ses insertions superficielle et profonde lorsque le faisceau est visible dans son entièreté sur l'image échographique (Abellaneda et al., 2009). Cependant, des contraintes techniques (i.e., dimensions des sondes échographiques) ou anatomiques (e.g., degré de pennation d'un muscle) rendent souvent impossible la mesure directe de la longueur des faisceaux musculaires. Dans ce cas de figure, la longueur des faisceaux musculaires est estimée par trigonométrie à partir de l'épaisseur musculaire et l'angle de pennation (Narici, 1999 ; Blazevich et al., 2006).

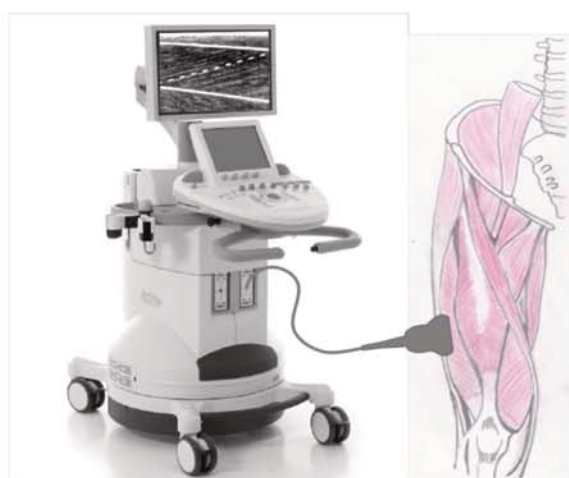


Figure 1.F4. Procédure expérimentale pour l'exploration des tissus musculaires. Une sonde échographique est positionnée longitudinalement par rapport à un muscle (vaste latéral sur l'illustration) et les tissus sous-jacents à la sonde sont affichés en temps réel sur le moniteur de l'échographe. Les aponévroses superficielle et profonde du muscle vaste latéral sont marquées en traits continus blancs et un faisceau musculaire est représenté par un trait pointillé blanc.

Le muscle gastrocnémien médial possèdent un angle de pennation important ($\sim 24^\circ$ à 90° de flexion de cheville au repos ; Hauraix et al. (2015)), ce qui permet généralement de mesurer la longueur de ses faisceaux directement sur l'image échographique. Le vaste latéral possède un angle de pennation inférieur (~ 10 à 14° selon la région explorée à 45° de flexion du genou au repos ; Blazeovich et al. (2006)) et la mesure de la longueur de ses faisceaux requiert nécessairement d'utiliser la trigonométrie. Cependant, une telle procédure considère les tissus musculaires comme rectilignes, or, il a été rapporté que les faisceaux musculaires (Ando et al., 2016) et les aponévroses (Finni et al., 2003) du vaste latéral peuvent présenter une forme curviligne (**Figure 1.S6**). Des observations similaires ont été faites sur le muscle gastrocnémien médial (Muramatsu et al., 2002). Pour pallier à des erreurs d'estimation de la géométrie des tissus non visibles à l'image échographique, des auteurs ont proposé de positionner deux sondes échographiques, placées en série, sur le muscle investigué afin d'identifier entièrement les faisceaux musculaires (Herbert et al., 2011 ; Ando et al., 2016) (**Figure 2.F4**).

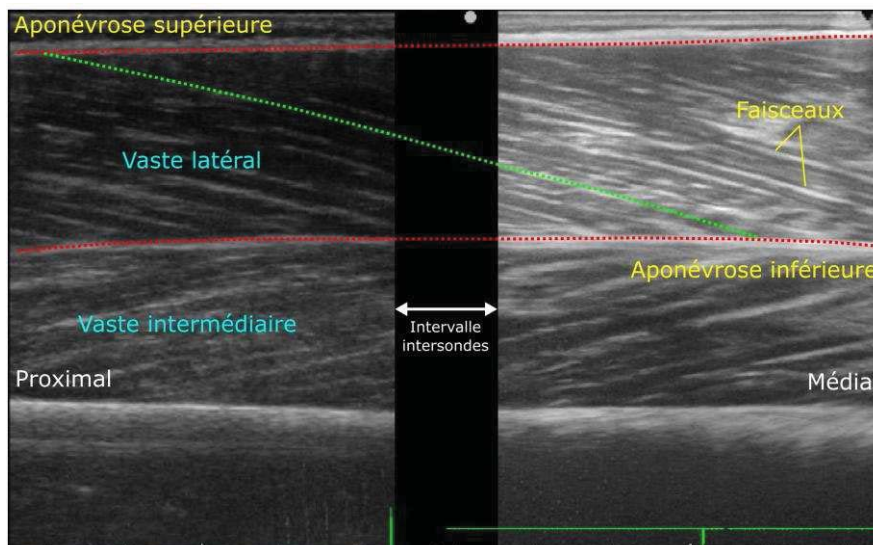


Figure 2.F4. Traitement de l'architecture musculaire du vaste latéral sur la base de deux images échographiques enregistrées par deux sondes échographiques attachées en série et placées proximale et médialement par rapport au muscle. Les sondes sont séparées d'un intervalle connu et fixe (double flèche horizontale), mis à l'échelle sur l'image. Un faisceau musculaire (en vert) et les aponévroses superficielle et profonde (en rouge) sont identifiés et reproduits à l'aide de « segments » curvilignes. La longueur du faisceau est calculée comme sa longueur totale entre les deux aponévroses.

Feuillet 5 – Marqueurs indirects des dommages musculaires

Les dommages musculaires sont associés à des perturbations des éléments structurels composant la fibre musculaire. Si ces perturbations histologiques sont uniquement observables par l'étude microscopique de biopsies musculaires, elles se traduisent par des symptômes fonctionnels et biochimiques évaluables, considérés comme des marqueurs indirects des dommages musculaires. On retrouve, entre autres, la perte de force maximale volontaire (MVC), l'élévation de la concentration systémique en créatine kinase (CK) et l'apparition retardée de douleurs musculaires (DOMS). D'autres marqueurs indirects, tels que la réduction de l'amplitude articulaire, le gonflement du muscle endommagé, ou le décalage de la relation force-longueur des sarcomères vers les grandes longueurs sont utilisés pour témoigner de la présence des dommages musculaires (voir Sayers & Hubal (2008) pour une revue), mais ne sont pas détaillés dans le cadre de ce travail.

a. Force maximale volontaire

La perte de force après un exercice est considéré comme le marqueur indirect le plus valide et reproductible pour témoigner de la présence de dommages musculaires (Warren et al., 1999). La MVC est le plus souvent testée en condition isométrique à l'aide d'un dynamomètre (Clarkson & Tremblay, 1988 ; Nosaka & Sakamoto, 2001), mais peut également être quantifiée en condition dynamique (e.g., concentrique) sur ergomètre isocinétique (Yeung & Yeung, 2008 ; Chen et al., 2012b). Bien qu'elle soit moins utilisée, la mesure du couple de force en condition concentrique permet d'obtenir aisément une relation entre le couple de force et l'angle articulaire. Cette relation, dans le cas d'un décalage du pic de couple de force vers les grandes longueurs musculaires, permet d'apporter un argument supplémentaire pour supporter la présence de dommages musculaires (Morgan & Allen, 1999). Dans une condition isométrique, la MVC est mesurée comme le pic de force atteint lors de contractions maximales maintenues à un angle articulaire donné (**Figure 1.F5**). Afin d'évaluer la quantité de dommages musculaires induite, la perte de force est généralement mesurée plusieurs heures, généralement 24 ou 48 heures, après la réalisation d'un exercice, la perte de force dans les premières minutes post-exercice étant partiellement affectée par un phénomène de fatigue (Faulkner et al., 1993 ; Paulsen et al., 2012). Paulsen et al. (2012) ont proposé une classification de la sévérité des dommages musculaires selon la perte de force mesurée immédiatement après un exercice maximal excentrique et son délai de récupération,

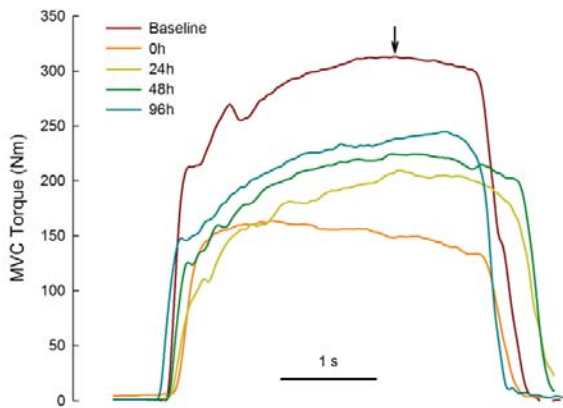


Figure 1.F5. Tracés expérimentaux de couple de force (Torque) lors de contractions maximales volontaires (MVC) isométriques des extenseurs de la jambe, avant et à différents temps de mesure après la réalisation d'un exercice excentrique provocateur de dommages musculaires. La flèche verticale indique la valeur pic de couple mesurée pour la MVC réalisée avant l'exercice (Baseline). Données issues de Doguet et al. (in preparation-a ; Study 6).

répertoriant des dommages musculaires légers (perte de force < 20% ; récupération < 48 h), modérés (perte de force : 20-50% ; récupération : 2-7 jours) ou sévères (perte de force < 50% ; récupération > 1 semaine).

b. Concentration systémique en créatine kinase

La concentration en protéines musculaires dans le sang est le reflet, à la fois de ce qui est libéré depuis les muscles et de ce qui est éliminé par les systèmes en charge du recyclage des différentes protéines (e.g., système réticulo-endothélial pour la CK) (Sayers & Hubal, 2008). Il est alors possible d'estimer la quantité de lésions subies par un muscle en mesurant le taux de CK libérée dans la circulation systémique après un exercice provocateur de dommages musculaires. Le prélèvement d'un échantillon de sang s'effectue soit par prélèvement veineux (e.g., veine cubitale ; ~5mL) soit par un faible prélèvement capillaire (e.g., extrémité des doigts ; ~30µL). En faible concentration dans le sang (~45-500 U/L pour des hommes non-athlètes ; Mougios (2007)), la concentration de CK peut très largement augmenter après la réalisation d'un exercice provocateur de dommages musculaires (>15000 U/L après un ultra-marathon ; Millet et al. (2011)). En raison des délais nécessaires à sa libération depuis les tissus musculaires et à son élimination depuis la circulation systémique, la concentration systémique en CK n'augmente que plusieurs heures (12-48 h) après la réalisation d'un exercice et peut rester élevée plusieurs jours (> 7 jours) post-exercice (Clarkson et al., 1992).

c. Douleurs musculaires à apparition retardée

Les DOMS (delayed onset muscle soreness) représentent une sensation de douleur spécifiquement associée à la présence de dommages musculaires. Elles diffèrent des autres types de douleurs musculaires (e.g., lésion grave d'un muscle, crampes musculaires) notamment

par leur délai d'apparition (6 à 12h) par rapport à l'exercice provocateur et parce qu'elles sont généralement uniquement ressenties lorsque le muscle est mobilisé (e.g., palpation, contraction, étirement) (Nosaka, 2008). La grande difficulté de l'évaluation de la douleur réside dans le fait qu'il s'agit d'une sensation subjective, non quantifiable physiologiquement (Newham, 1988). Les DOMS sont alors quantifiées par un score de douleur verbalisé (e.g., sur une échelle de 0 à 10) ou par l'intermédiaire d'une échelle visuelle analogique (**Figure 2.F5**) que l'individu testé doit renseigner après que son muscle lésé ait été palpé, contracté ou étiré (Nosaka, 2008). Ce type de mesure est sujet à une large variabilité si les conditions de tests ne sont pas attentivement contrôlées et standardisées entre deux mesures. Il apparaît donc primordial que l'investigateur fixe des critères rigoureux pour la réalisation d'un test (e.g., pression et durée de la palpation) et qu'il communique des consignes précises au sujet testé pour lui permettre d'identifier le type et la localisation de la douleur évaluée.

Pas de douleur

Douleur insupportable

Figure 2.F5. Echelle visuelle analogique non graduée de 100 mm, bornée de « pas de douleur » à « douleur insupportable ». Il est demandé à un individu de marquer d'un trait de crayon la douleur qu'il a ressentie lors d'un test de douleur (e.g., palpation) sur l'échelle visuelle analogique. Le score de douleur perçu représente la mesure, en mm, séparant le trait de crayon à l'extrémité gauche (0 mm = « pas de douleur ») de l'échelle visuelle analogique.

ANNEXE 2 - LOGICIEL NEUROEVAL

Inter Deposit Digital Number
Certificat délivré par
Agence pour la Protection des Programmes
54 rue de Paradis - 75010 PARIS - FRANCE / T +33(0)1 40 35 03 03 / F +33(0)1 40 38 96 43

IDDN.FR.001.290017.000.S.P.2015.000.31235

(40) (27) (34) (41) (53) (61) (7) (81) (95) (101)

Pour l'œuvre : NeuroEval version 1.0.0 en date du 01 mars 2016

Identité du titulaire de droits :
UNIVERSITÉ DE NANTES
1 quai de Tourville
BP 13622
44035 NANTES CEDEX 01
Site : 19440843

Adhérent sous le numéro : 10.44.13388
Support utilisé : 1 CD en double exemplaire


Le titulaire *

FAIT

AGENCE POUR LA PROTECTION DES PROGRAMMES

Le Logibox conservé par l'adhérent : 91485
Le Logibox conservé par l'APP : 91486

Fait à Paris, le 13/07/2015



(10) Inter Deposit Digital Number
(20) Nationalité de l'œuvre
(30) Numéro de l'unité de programmation
(40) Numéro d'ordre de l'œuvre
(50) Le titulaire s'engage à informer l'APP de toute cession ou affectation totale ou partielle de ses droits de propriété intellectuelle.
Spécifier les inscriptions de type S ou C permettant un éventuel accès via programme source.

(71) Type de l'œuvre
(81) Année d'enregistrement
(91) Année de dépôt de l'œuvre
(101) Numéro de l'œuvre
(111) Numéro de l'œuvre
(121) Numéro de l'œuvre
(131) Numéro de l'œuvre
(141) Numéro de l'œuvre
(151) Numéro de l'œuvre
(161) Numéro de l'œuvre
(171) Numéro de l'œuvre
(181) Numéro de l'œuvre
(191) Numéro de l'œuvre
(201) Numéro de l'œuvre
(211) Numéro de l'œuvre
(221) Numéro de l'œuvre
(231) Numéro de l'œuvre
(241) Numéro de l'œuvre
(251) Numéro de l'œuvre
(261) Numéro de l'œuvre
(271) Numéro de l'œuvre
(281) Numéro de l'œuvre
(291) Numéro de l'œuvre
(301) Numéro de l'œuvre
(311) Numéro de l'œuvre
(321) Numéro de l'œuvre
(331) Numéro de l'œuvre
(341) Numéro de l'œuvre
(351) Numéro de l'œuvre
(361) Numéro de l'œuvre
(371) Numéro de l'œuvre
(381) Numéro de l'œuvre
(391) Numéro de l'œuvre
(401) Numéro de l'œuvre
(411) Numéro de l'œuvre
(421) Numéro de l'œuvre
(431) Numéro de l'œuvre
(441) Numéro de l'œuvre
(451) Numéro de l'œuvre
(461) Numéro de l'œuvre
(471) Numéro de l'œuvre
(481) Numéro de l'œuvre
(491) Numéro de l'œuvre
(501) Numéro de l'œuvre
(511) Numéro de l'œuvre
(521) Numéro de l'œuvre
(531) Numéro de l'œuvre
(541) Numéro de l'œuvre
(551) Numéro de l'œuvre
(561) Numéro de l'œuvre
(571) Numéro de l'œuvre
(581) Numéro de l'œuvre
(591) Numéro de l'œuvre
(601) Numéro de l'œuvre
(611) Numéro de l'œuvre
(621) Numéro de l'œuvre
(631) Numéro de l'œuvre
(641) Numéro de l'œuvre
(651) Numéro de l'œuvre
(661) Numéro de l'œuvre
(671) Numéro de l'œuvre
(681) Numéro de l'œuvre
(691) Numéro de l'œuvre
(701) Numéro de l'œuvre
(711) Numéro de l'œuvre
(721) Numéro de l'œuvre
(731) Numéro de l'œuvre
(741) Numéro de l'œuvre
(751) Numéro de l'œuvre
(761) Numéro de l'œuvre
(771) Numéro de l'œuvre
(781) Numéro de l'œuvre
(791) Numéro de l'œuvre
(801) Numéro de l'œuvre
(811) Numéro de l'œuvre
(821) Numéro de l'œuvre
(831) Numéro de l'œuvre
(841) Numéro de l'œuvre
(851) Numéro de l'œuvre
(861) Numéro de l'œuvre
(871) Numéro de l'œuvre
(881) Numéro de l'œuvre
(891) Numéro de l'œuvre
(901) Numéro de l'œuvre
(911) Numéro de l'œuvre
(921) Numéro de l'œuvre
(931) Numéro de l'œuvre
(941) Numéro de l'œuvre
(951) Numéro de l'œuvre
(961) Numéro de l'œuvre
(971) Numéro de l'œuvre
(981) Numéro de l'œuvre
(991) Numéro de l'œuvre
(1001) Numéro de l'œuvre

NEUROEVAL

MANUEL D'UTILISATION

PRESENTATION DU LOGICIEL

NeuroEval est un logiciel Windows programmé en langage Matlab, destiné à la visualisation et à l'analyse de signaux analogiques en temps réel. Il est également possible de configurer une sortie digitale pour déclencher un instrument de mesure depuis le logiciel (e.g., stimulateur). Le logiciel fonctionne en association avec une ou plusieurs carte(s) d'acquisition USB externe(s) compatible(s) avec Matlab Data Acquisition Toolbox (e.g., National Instrument, Data Translation).

Par ailleurs, les traitements de base réalisables avec NeuroEval, il est possible de faire des séquences post-trigger (sortie digitale) en cours d'acquisition et d'analyser quelques caractéristiques sur ces séquences (e.g., amplitude pic à pic, délai pic à pic, latence). Plusieurs traitements du signal analogique en temps réel permettent également de proposer un feedback à l'utilisateur (e.g., RMS, Enveloppe, Raïpe). Le logiciel comporte d'autres outils et modules d'analyses en temps réel ou en différé, détaillés par la suite. Au-delà des fonctions de base du logiciel, l'utilisateur peut facilement inclure ses propres fonctions dans le code NeuroEval grâce à un module dédié à cet effet. Il est donc possible d'étendre les possibilités du logiciel selon les besoins de l'utilisateur.

SOMMAIRE

I.	Démarrage de NeuroEval.....	2
A.	Barre de menu.....	2
B.	Fenêtre principale de NeuroEval	5
II.	Configurer un nouveau projet	8
A.	Fenêtre « Acquisition Parameters ».....	8
B.	Acquisition des données	10
C.	Sauvegarder une acquisition.....	11
III.	Paramètres d'acquisition avancés.....	13
A.	Feedback.....	13
B.	Menu « Model »	14
C.	Fonctions Utilisateur.....	15
IV.	Analyser une acquisition	16
A.	Menu « Signal View »	16
B.	Wave Analysis	17
C.	Extrapolation	19
V.	Outils.....	21
A.	Randomizer.....	21

I. DEMARRAGE DE NEUROEVAL

A. Barre de menu

File	
Create Project	Ouvre la fen tre « Acquisition Para eters » afin de confi urer les para ètres de chaque nouvelle acquisition (c.f. partie « II.A. Fenêtre Acquisition parameters »). Efface les données de l'acquisition en cours. Raccourci Ctrl+O
New Acquisition	Dé arre une nouvelle acquisition avec les para ètres confi urés dans le enu « Acquisition Para eters ». Efface les données de l'acquisition en cours. Raccourci Ctrl+N <i>Note : Ouvre la fenêtre « Acquisition Parameters » s'il n'y a aucun paramètre connu.</i>
Acquisition Para eters	Ouvre la fen tre « Acquisition Para eters ». Si une acquisition est en cours, vous pouvez modifier certains paramètres d'acquisition. Cependant, les nouveaux paramètres ne seront pas appliqués aux données déj acquises. Dans le cas contraire, un nouveau projet sera lancé.
Save	Sauvegarde les données de l'acquisition en cours. Raccourci Ctrl+S <i>Note : voir partie « II.C. Sauvegarder une acquisition » pour le détail des fichiers sauvegardés.</i>
Close	Ferme l'acquisition en cours. Efface l'acquisition en cours mais conserve les paramètres d'acquisition du projet. Raccourci Ctrl+Q
Feedback	
None	Affiche le si nal de la voie sélectionnée sans autre traite ent que le filtra e confi uré dans la fen tre « Acquisition Para eters », le cas échéant.
Envelop	Affiche le si nal de la voie sélectionnée et applique le traite ent « Enveloppe » (c.f. partie « III.A. Feedback ») en plus du filtra e confi uré dans la fen tre « Acquisition Para eters ».
RMS	Affiche le si nal de la voie sélectionnée et applique le traite ent « RMS » (c.f. partie « III.A. Feedback ») en plus du filtra e confi uré dans la fen tre « Acquisition

		Paramètres ».
	Model	Si un modèle a déjà été enregistré (c.f. « III.B. Menu Model »), ce modèle affiche la relation signal-analogique de la voie sélectionnée avec le traitement renseigné dans le menu « Feedback Settings » (c.f. « III.A. Feedback »). Le cas contraire, le menu « Model » s'ouvre et propose d'enregistrer un nouveau modèle ou d'en charger un existant (c.f. « III.B. Menu Model »).
	Rap	Affiche un guide visuel en forme de raquette (ascendante, puis descendante) en plus du signal de la voie sélectionnée sans autre traitement que le filtrage configuré dans la fenêtre « Acquisition Parameters », le cas échéant. Les échelles X et Y sont automatiquement définies en fonction des paramètres de feedback configurés dans le menu « Feedback Settings » (c.f. « III.A. Feedback »). <i>Note : Habituellement configurée en mode « enregistrement illimité », la carte d'acquisition stoppera l'acquisition automatiquement à la fin du temps défini dans les paramètres de feedback.</i>
	Feedback Settings	Ouvre le menu « Feedback Settings ».
Analyse		
	Signal View	Ouvre une boîte de dialogue pour spécifier le fichier à charger puis affiche les signaux de l'acquisition sélectionnée dans une fenêtre de visualisation (c.f. partie « IV.A. Menu Signal View »).
	Wave Analysis	Ouvre le menu « Wave Analysis » (c.f. partie « IV.B. Menu Wave Analysis »).
	Extrapolation	Ouvre une boîte de dialogue pour spécifier le fichier à charger, puis affiche le menu « Extrapolation » (c.f. partie IV.C. Menu Extrapolation »).
Tools		
	Randoser	Ouvre l'outil « Randoser » (c.f. partie « V.A. Randoser »). Raccourci Ctrl+R
	Timer	Affiche ou masque un compteur sur la fenêtre du signal en cours d'acquisition. Raccourci Ctrl+T
	CortiMap	Ouvre le logiciel CortiMap avec les paramètres d'acquisition du projet en cours. c.f. manuel d'utilisation de CortiMap pour les détails du logiciel.

User		
	Fonctions	Ouvre le menu « User Settings » (c.f. partie « III.C. Fonctions Utilisateur »).
Help		
	Manual	Ouvre la notice du logiciel. Raccourci Ctrl+H

B. Fenêtre principale de NeuroEval

Interface principale de NeuroEval, elle permet de visualiser les signaux en cours d'acquisition, de modifier les paramètres d'affichage, de faire appel à des fonctions personnalisées (sortie digitale, fonctions utilisateurs) et d'analyser en direct certaines caractéristiques des signaux évoqués par le déclenchement de la sortie digitale (ex. stimulations électriques).

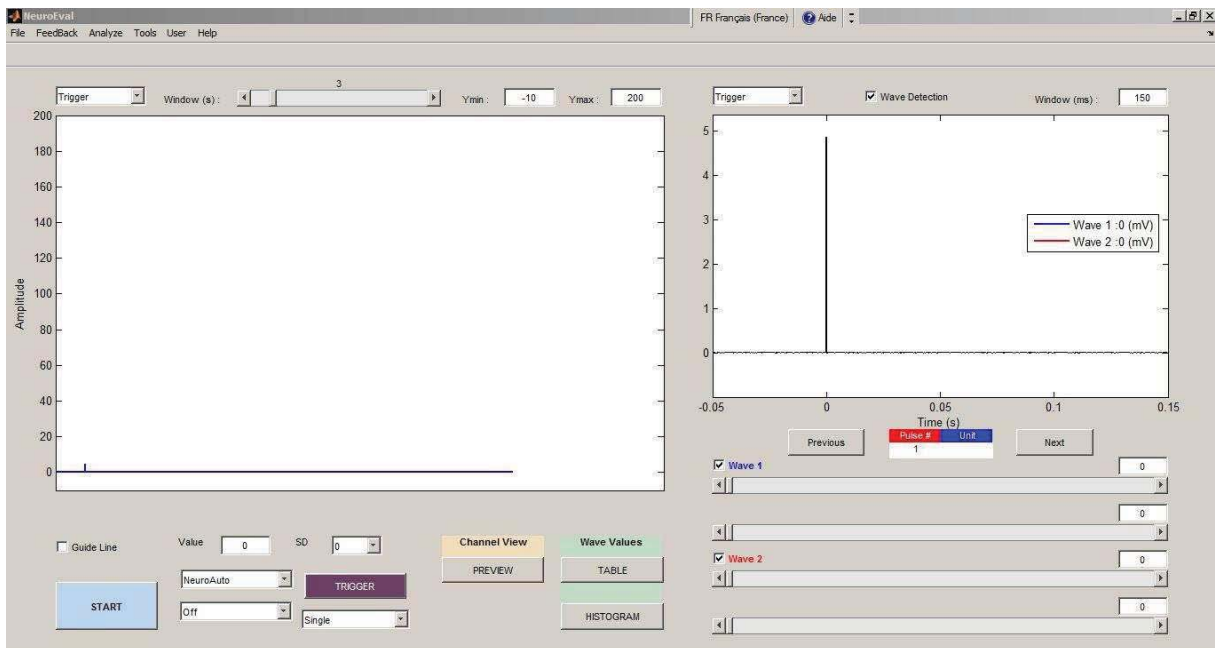


Figure 1. Fenêtre principale du logiciel NeuroEval.

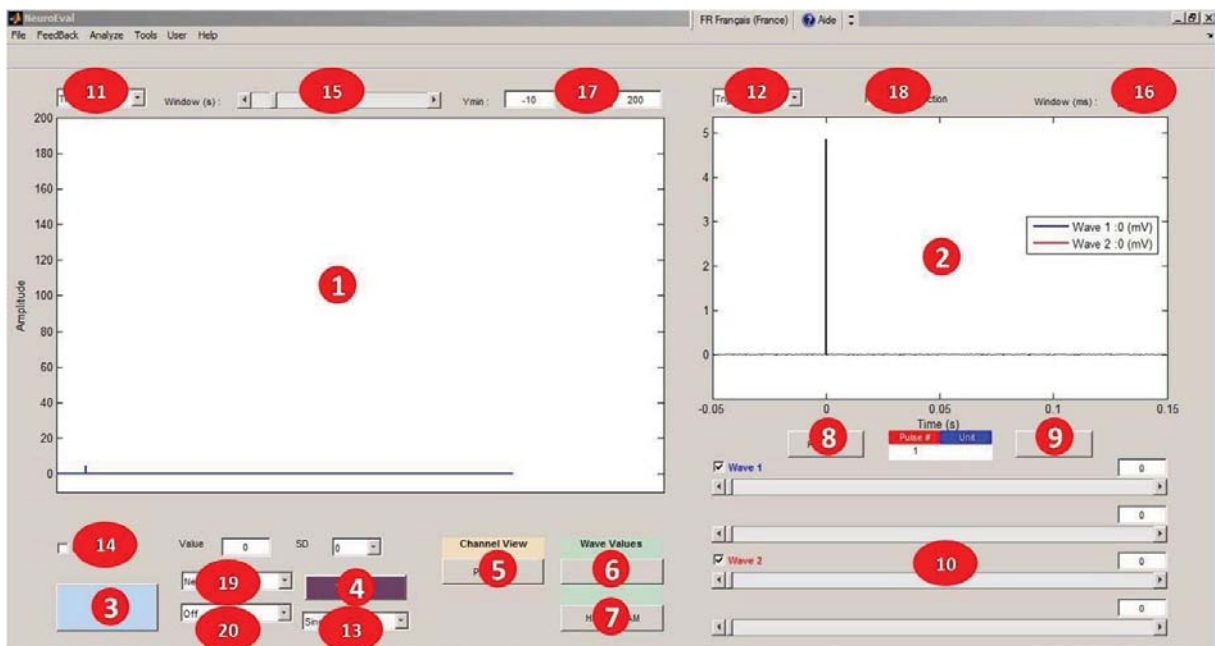


Figure 2. Fenêtre principale de NeuroEval avec des marqueurs associés aux fonctions de la table ci-dessous.

1	Display 1	Affiche le signal de la voie sélectionnée dans l'onglet « Signal 1 ». Le traitement choisi dans le menu « Feedback » sera appliqué au signal affiché.
2	Display 2	Affiche le signal de la voie sélectionnée dans l'onglet « Signal 2 » après la détection d'un Trigger ou pression des boutons 'Previous' ou 'Next'. Le signal sera affiché sur une séquence allant de 50 ms pré-trigger X ms post-trigger, où X est la durée configurée dans la case « Window Signal 2 ».
3	Start/Stop	Démarre ou stoppe l'acquisition. Raccourci Space
4	Trigger	Déclenche la sortie digitale (vers un stimulateur par exemple), si un objet Digital Output a été défini dans le menu « Acquisition Parameters ». Le signal de sortie peut être unique ('Single') ou double ('Paired') à une fréquence de 100Hz. Raccourci Echap
5	Preview	Ouvre la fenêtre « Preview Window ».
6	Table	Affiche les caractéristiques des ondes traquées sur la fenêtre « Display 2 » dans un tableau.
7	Histogram	Affiche l'amplitude des ondes traquées sur la fenêtre « Display 2 » sous forme d'histogramme dans l'ordre des stimulations, et par ordre des unités renseignées dans l'outil « Randomizer », le cas échéant.
8	Previous	Affiche la séquence de la stimulation précédente. Raccourci Page Up
9	Next	Affiche la séquence de la stimulation suivante. Raccourci Page Down
10	Sliders	Il est possible de détecter 2 ondes <i>via</i> 4 marqueurs lissants (1 marqueur de début de zone et 1 marqueur de fin de zone pour chaque onde). L'amplitude pic à pic de chaque zone est renseignée dans le tableau après chaque tracking. Les 4 'Sliders' permettent de fixer les 2 zones des ondes : <ul style="list-style-type: none"> - Slider 1 : Déplace le marqueur marquant le début de l'onde #1 à partir de 0ms après le Trigger jusqu'à la valeur spécifiée dans la case « Window Signal 2 ». - Slider 2 : Déplace le marqueur marquant la fin de l'onde #1 à partir de 0ms après le Trigger jusqu'à la valeur spécifiée dans la case « Window Signal 2 ». - Slider 3 : Déplace le marqueur marquant le début de l'onde #2 à partir de 0ms après le Trigger jusqu'à la

		<p>valeur spécifiée dans la case « Window Signal 2 ».</p> <ul style="list-style-type: none"> - Slider 4 : Déplace le curseur marquant la fin de l'onde #2 à partir de 0ms après le Trigger jusqu'à la valeur spécifiée dans la case « Window Signal 2 ». <p><i>Note : La navigation entre les marqueurs est accessible avec les raccourcis Up et Down. Le réglage des marqueurs est accessible avec Left et Right. En appuyant sur les raccourcis F5 et F6 vous remettez respectivement à 0 les sliders des ondes 1 et 2.</i></p>
11	Signal 1	Détermine la voie à afficher dans la fenêtre « Display 1 ».
12	Signal 2	Détermine la voie à afficher dans la fenêtre « Display 2 ».
13	Pulse Mode	Configure le type de pulsation à envoyer à l'instrument connecté la sortie digitale.
14	Reference Line	Affiche une ligne de référence horizontale sur l'écran « Display 1 ». Vous pouvez Activer ou Désactiver la ligne de référence, régler sa valeur et afficher un écart-type.
15	Window Signal 1	Permet de régler la durée d'affichage du signal de l'affichage « Display 1 ». Vous pouvez ainsi choisir d'afficher de 1 à 20 secondes d'acquisition. <i>Note : Bien que l'acquisition démarre dès la pression du bouton « START », l'affichage du signal ne commencera à défiler qu'une fois la durée paramétrée atteinte.</i>
16	Window Signal 2	Permet de régler la durée d'affichage post-trier dans l'affichage « Display 2 ».
17	Ymin/Ymax	Configure les valeurs minimales et maximales de l'affichage « Display 1 ».
18	Wave Detection	Active ou Désactive la détection des ondes post-trier.
19	User Function PopUp	Sélectionne la fonction utilisateur à exécuter, si définie et activée dans le menu « User Settings » (c.f. partie III.C. Fonctions Utilisateur).
20	User Control	Contrôle défini par l'utilisateur dans le menu « User Settings ».

II. CONFIGURER UN NOUVEAU PROJET

Pour commencer une nouvelle acquisition vous devez tout d'abord créer un nouveau projet avec les paramètres d'acquisition souhaités. Pour cela, ouvrir la fenêtre « Acquisition Parameters » accessible par le chemin |File > Create Project|.

A. Fenêtre « Acquisition Parameters »

La fenêtre « Acquisition Parameters » permet de configurer les paramètres d'acquisition souhaités pour le projet. Toutes les nouvelles acquisitions se verront attribuer les paramètres configurés jusqu'à la configuration d'un nouveau projet.

Lorsqu'une propriété est configurée elle apparaît en vert à l'écran. Certaines propriétés sont obligatoires pour pouvoir commencer le projet (i.e., Analog Input, Save Format). Les paramètres configurés peuvent être sauvegardés et chargés sous des fichiers NFile, et peuvent être édités tout ou partiellement après leur définition *via* le chemin |File > Acquisition Parameters|.

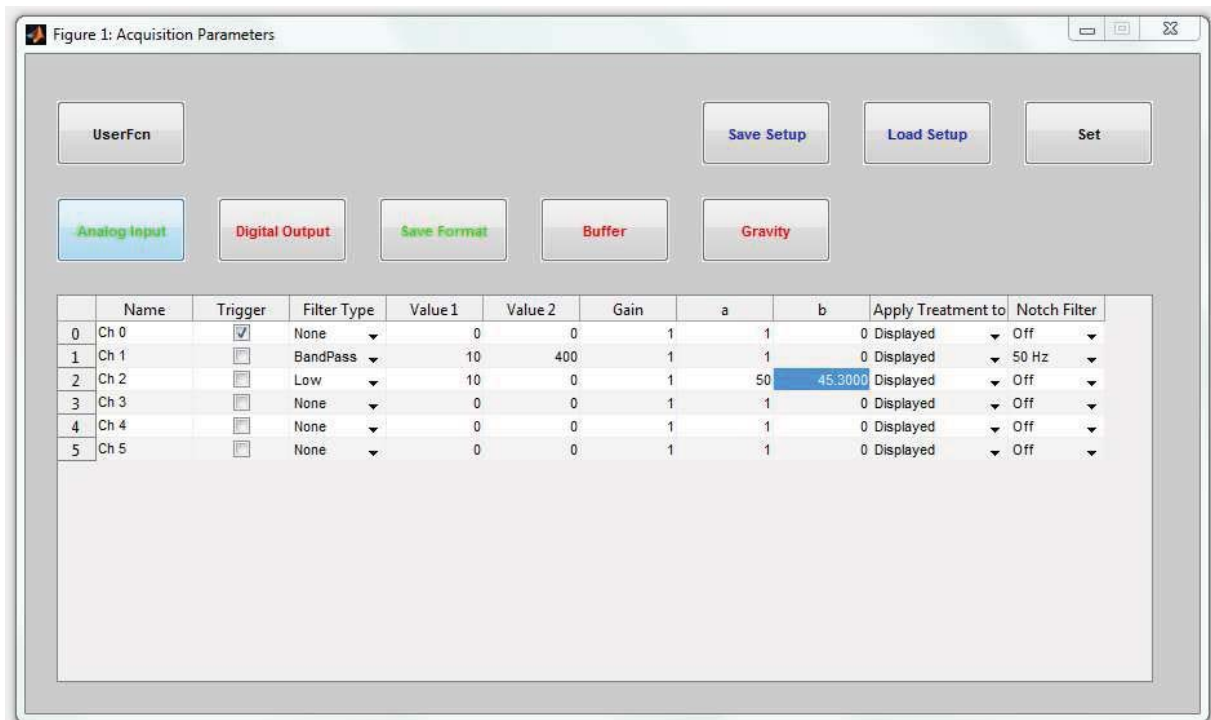


Figure 3. Fenêtre « Acquisition Parameters ».

	Analog Input	<p>Sélection des paramètres de l'objet Analog Input à utiliser (obligatoire):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Module d'acquisition USB connecté au PC ; - Fréquence d'échantillonnage ; - Entrées analogiques du module utiliser. <p><i>Note : Le module doit absolument être connecté à l'ordinateur</i></p>
--	--------------	---

		<i>pour pouvoir être configuré.</i>
	Channel Settings	<p>Ensemble des paramètres relatifs aux voies d'acquisitions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Name : nom des voies d'acquisition. - Trigger : sélection de la voie du Trigger. Case inutile renseigner si vous ne souhaitez pas faire de traitement des ondes EMG mais impérative dans le cas contraire (Attention : Une seule voie doit être cochée). - Filter Type : type de filtre à appliquer aux voies. - Value 1 : la fréquence de coupure choisie. Seule case renseigner si le filtre est 'Low' ou 'High'. Valeur de la fréquence de coupure 'HighPass' dans le cas d'un filtre 'BandPass' ou 'Stop'. - Value 2 : valeur de la fréquence de coupure 'LowPass' dans le cas d'un filtre 'BandPass' ou 'Stop'. Inutile à renseigner pour les autres filtres. - Gain : applique une amplification au signal. Le signal sera multiplié par la valeur définie (par défaut gain = 1). - a : valeur du coefficient de pente pour la calibration dans l'équation : $y = ax + b$. - b : valeur de la constante pour la calibration dans l'équation : $y = ax + b$. - Apply Treatment to : déterminer si les filtres et la calibration (cf ci-après) doivent être appliqués uniquement aux données affichées ('Displayed') ou également aux données sauvegardées ('Saved'). <i>Note : Si l'option 'Saved' est sélectionnée, il ne sera pas possible de récupérer les données brutes après l'acquisition.</i> - Notch Filter : applique un filtre band-stop à la fréquence de 50 ou 60 Hz si sélectionné, en plus de tout autre filtré configuré.
	Digital Output	<p>Sélection des paramètres de l'objet Digital Output à utiliser (optionnel ; uniquement pour configurer un trigger depuis le logiciel) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Module d'acquisition USB connecté au PC ; - Sortie digital du module utiliser. <p><i>Note : Le module doit absolument être connecté à l'ordinateur pour pouvoir être configuré.</i></p>
	Save Format	<p>Sélection des données et le format sauvegarder.</p> <p><i>Note : voir partie « II.C. Sauvegarder une acquisition » pour le</i></p>

		<i>détail des fichiers sauvegardés.</i>
	Buffer	Détermine l'emplacement du fichier tampon (optionnel). Ce fichier sauvegarde les données de l'acquisition en cours après chaque arrêt d'acquisition (bouton « STOP ») et est écrasé chaque nouvelle acquisition. Ce fichier peut être récupéré à l'emplacement défini si les données n'ont pu être sauvegardées normalement avant la fermeture du logiciel. <i>Note : Si ce fichier doit être récupéré, il doit l'être avant de recommencer une nouvelle acquisition car il sera écrasé à la prochaine acquisition.</i>
	Gravity	Ouvre le menu « Model » pour enregistrer un modèle de correction de gravité (c.f. menu « Model »). Le modèle de gravité est automatique et sauvegardé avec toutes les acquisitions enregistrées après qu'il ait été configuré. Un modèle de gravité existant pourra être chargé tout ou partiellement au bouton « LOAD ». N'importe quel fichier sauvegardé pour lequel un modèle a été paramétré peut être chargé afin de charger le modèle de gravité associé.
	UserFcn	Ouvre le menu « User Settings » (c.f., partie III.C. Fonctions utilisateurs »).
	Set	Configure une nouvelle acquisition avec les paramètres sélectionnés.
	Save Settings	Sauvegarde les paramètres d'acquisition sélectionnés dans un fichier NEfile.
	Load Settings	Ouvre une boîte de dialogue et charge les paramètres d'acquisition du fichier NEfile sélectionné.

B. Acquisition des données

Après avoir configuré les paramètres d'acquisition, l'interface principale de NeuroEval est visible et vous n'avez qu'à cliquer sur le bouton « START » pour commencer l'acquisition. Pour plus de détails sur le fonctionnement des boutons de contrôle de NeuroEval, veuillez vous référer à la partie « I.B. Fenêtre principale de NeuroEval ».

Vous pouvez ouvrir une nouvelle acquisition, dont les paramètres seront ceux définis pour le projet en cours, en suivant le chemin suivant |File > New Acquisition|.

C. Sauvegarder une acquisition

Lors de la configuration de l'acquisition dans la fenêtre « Acquisition Paramètres », vous devez spécifier l'extension sous laquelle vous voulez sauvegarder les données de l'acquisition ainsi que les informations de configurations et les caractéristiques des signaux traqués, le cas échéant.

Format '.mat':

Un fichier de sauvegarde 'Name.mat' (dont vous spécifierez le nom au moment de la sauvegarde) au format de structure Matlab est créé et intitulé « NEfile » lors de son chargement dans le workspace Matlab.

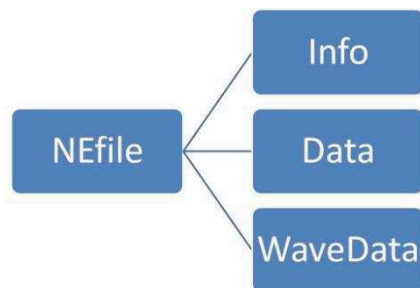


Figure 4. Structure d'un fichier NEfile au format Matlab.

Les données sont enregistrées avec le traitement défini dans les paramètres d'acquisition (e.g., filtres, calibrations) et sont hébergées dans la structure « Data ». Les caractéristiques des ondes traquées pendant l'acquisition (e.g., peak-to-peak amplitude, latency, etc...) sont hébergées sous la structure « WaveData ». Les informations d'acquisitions sont hébergées dans la structure « Info ». L'ensemble des données stockées dans la structure permettent au logiciel de ré-ouvrir les fichiers avec les outils d'analyse, et de charger des paramètres à partir de fichiers existants, sans avoir à les reconfigurer entre les différentes sessions (e.g., acquisition paramètres, gravité).

Format '.txt':

Si vous avez sélectionné l'option 'Raw Data', NeuroEval créera un fichier de sauvegarde 'Name.txt' (dont vous spécifierez le nom au moment de la sauvegarde) hébergeant les données de votre acquisition. Si vous avez sélectionné l'option 'Acqinfo', un fichier 'Name_acqinfo.txt' hébergeant les informations des paramètres d'acquisition sera créé dans le même emplacement. Si vous avez sélectionné l'option 'Wave Data', un fichier 'Name_waves.txt' hébergeant les caractéristiques des ondes EMG détectées sera créé dans le même emplacement.

Format '.xls' :

Si vous avez sélectionné l'option 'Raw Data', NeuroEval créera un fichier de sauvegarde 'Name.xls' (dont vous spécifierez le nom au moment de la sauvegarde) hébergeant les données de votre acquisition. Si vous avez sélectionné l'option 'Acqinfo', un fichier **Texte** ('Name_acqinfo.txt') hébergeant les informations des paramètres d'acquisition sera créé dans le même emplacement. Si vous avez coché la case 'Wave Data', un fichier 'Name_waves.xls' hébergeant les caractéristiques des ondes EMG détectées sera créé dans le même emplacement.

III. PARAMETRES D'ACQUISITION AVANCES

A. Feedback

Le menu « Feedback » propose plusieurs traitements à appliquer au « Signal 1 » affiché dans l'affichage « Display 1 » (c.f. partie « I.B. Fenêtre principale de NeuroEval »).

- Vous pouvez choisir de n'appliquer aucun traitement additionnel au filtrage configuré lors de la configuration de l'acquisition (c.f. partie « II.A. Fenêtre Acquisition Paramètres ») en sélectionnant le feedback '**None**'.
- Le feedback '**Envelop**' applique une rectification et un filtre passe-bas (valeur par défaut : 5 Hz) au signal. L'enveloppe est ensuite normalisée par la constante définie dans la case « Normal Value » de la fenêtre « Feedback Settings » (valeur par défaut : 1).
- Le feedback '**RMS**' ou 'Root Mean Square' applique un calcul RMS au signal sur des fenêtres de 0.75 s sans chevauchement. La valeur RMS calculée pour chaque fenêtre sera moyennée avec la valeur de la fenêtre précédente pour atténuer les variations brusques du signal. La taille de la fenêtre de calcul est fixée par défaut 0.75 s mais est modifiable dans le menu « Feedback Settings », accessible par le menu *Feedback / Settings*. Il est également possible d'entrer dans « Feedback Settings » une valeur de normalisation pour la RMS (e.g., amplitude de l'onde Maximale).
- Le feedback '**Model**' affiche un pattern à suivre en fonction d'un modèle enregistré (e.g., relation Torque-Angle). Le pattern affiché peut être configuré à un certain pourcentage du modèle enregistré. Le pourcentage est configurable dans « Feedback Settings ». Il est également possible d'afficher un écart-type du pattern en sélectionnant la valeur de l'écart-type dans le pop-up menu de la ligne de référence (Guide Line).
- Le feedback '**Ramp**' propose une rampe à l'utilisateur, avec une phase ascendante et une phase descendante. La durée totale (deux phases) ainsi que la valeur pic sont configurables dans « Feedback Settings ».

La fenêtre « Feedback Settings », accessible par le chemin |Feedback > Settings|, permet de modifier les paramètres de feedback.

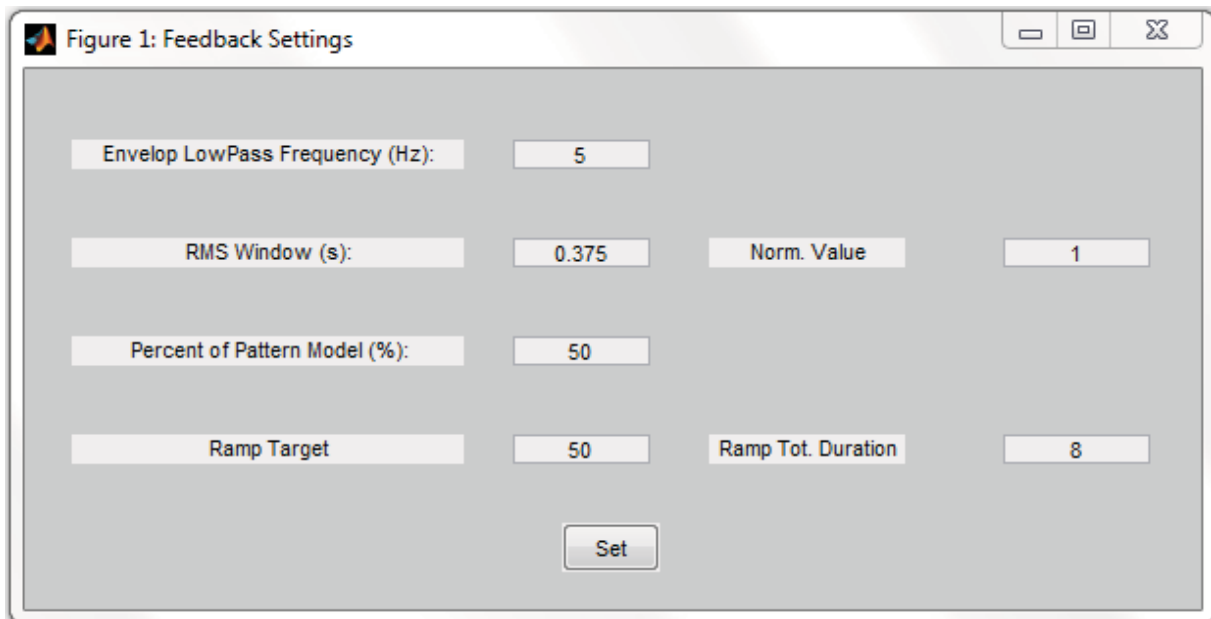


Figure 5. Fenêtré « Feedback settings ».

B. Menu « Model »

Ce menu permet d'enregistrer un modèle en fonction de la position angulaire. Dans un premier temps, il faut renseigner la voie de position, ainsi que le signal à modéliser et la séquence de l'enregistrement à modéliser (« Modelisation phase »). Ensuite l'enregistrement peut être démarré (« Start Recording ») puis stoppé, après qu'au moins un cycle angulaire ait été réalisé. Le signal sera moyenné sur toutes les phases correspondant à la phase sélectionnée (i.e., phase ascendante : Bottom-up, phase descendante : Top-down, ou les deux phases : Two-way), puis modélisé en fonction du signal de position.

Si un modèle a déjà été enregistré par le passé, il suffit de charger un fichier contenant ce modèle avec le bouton « LOAD ».



Figure 6. Fenêtré du menu « Model ».

C. Fonctions Utilisateur

Il est possible d'ajouter des fonctions personnalisées dans le code NeuroEval. NeuroEval ne permet pas d'ajouter une fonction dans son code source, les fonctions utilisateur doivent donc être des scripts Matlab séparés, qui seront incorporés de manière automatique une fois renseignées dans le menu « User Settings ». NeuroEval prend en charge jusqu'à trois fonctions différentes qui sont sélectionnables, si elles sont activées, grâce au menu « User Control PopUp » sur l'interface principale de NeuroEval. Ces fonctions sont exécutées en boucle lorsque l'acquisition est en cours (Attention : une seule fonction peut être exécutée pendant que l'acquisition est en cours). Un bouton de contrôle peut être associé à chaque fonction utilisateur pour permettre d'afficher une donnée ou un essai (e.g., boîte de texte), d'entrer des valeurs (e.g., boîte éditable) ou bien de sélectionner des options (e.g., menu déroulant).

Le menu « User Settings » permet de choisir et d'activer les fonctions utilisateurs. Les fonctions utilisateurs doivent être hébergées dans un seul et même dossier sur l'ordinateur.

Le menu « User Settings » est accessible lors de la configuration des paramètres du projet (« Acquisition Parameters ») ou *via* le menu « User » dans la barre de menu.

Activate : Active ou désactive les fonctions utilisateur (menu « User Control PopUp » visible ou non).

Path : Chemin du dossier contenant les fonctions utilisateur.

Boutons(x) : Sélection des fonctions par celles présentes dans le dossier définit dans 'Path'.

PopUp menu: Choix du style de contrôle associé à la fonction utilisateur.

Preview : Aperçu du bouton de contrôle configuré.

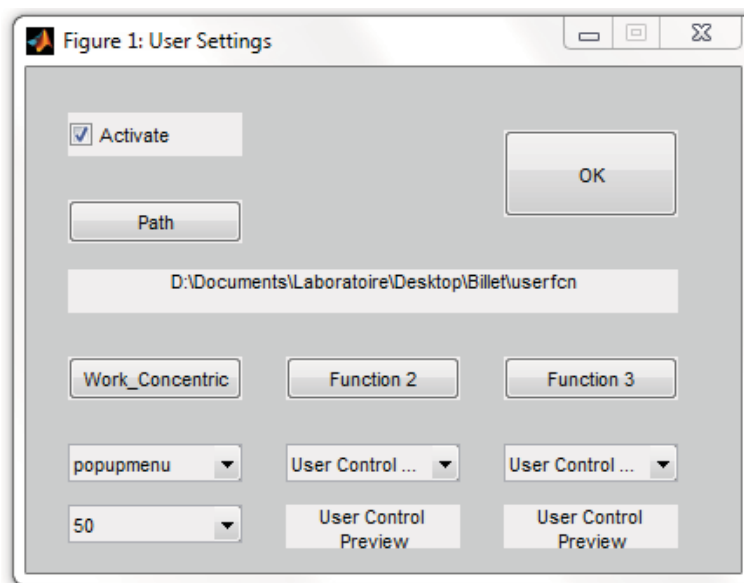


Figure 7. Fenêtre « User settings ».

IV. ANALYSER UNE ACQUISITION

A. Menu « Signal View »

Le menu « Signal View » permet d'afficher les données d'une acquisition enregistrée avec NeuroEval. Pour afficher les signaux enregistrés pour l'acquisition en cours, il est possible d'accéder au menu « Signal View » en pressant le bouton « Preview » dans l'interface principale de NeuroEval (c.f. partie « Interface principale de NeuroEval »).

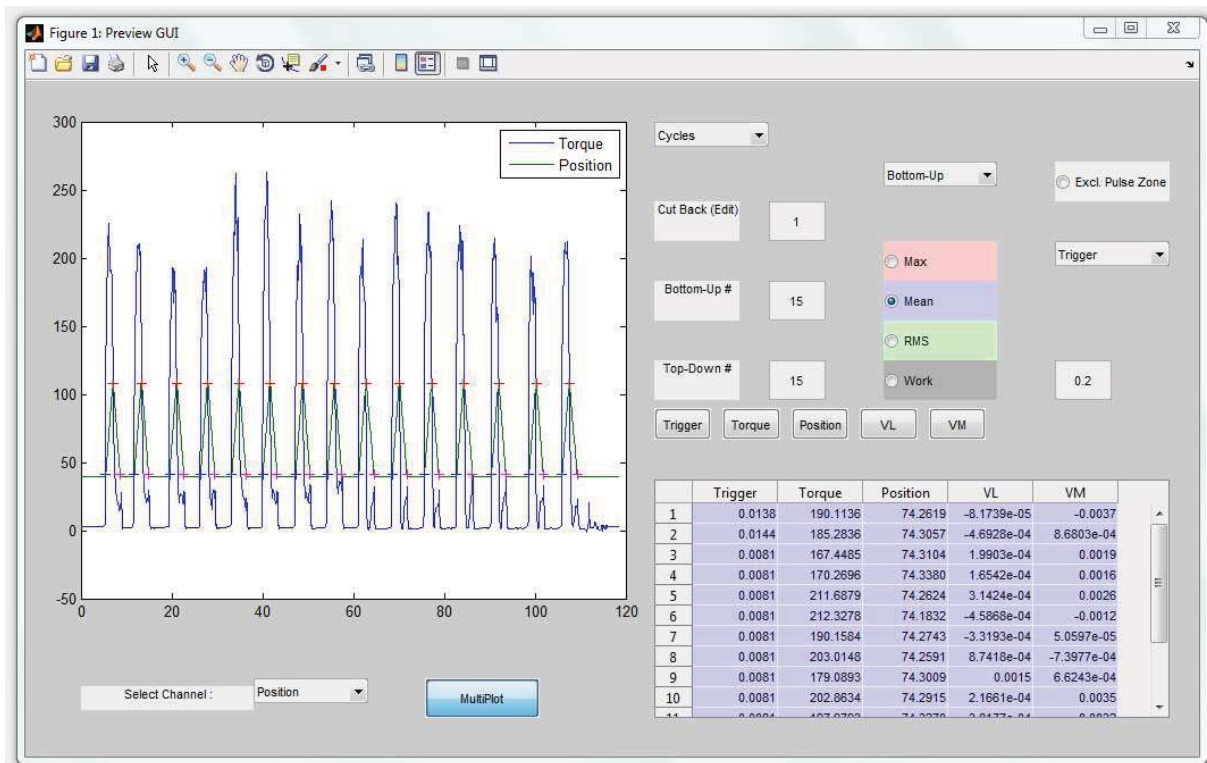


Figure 8. Menu d'analyse « Signal view ».

Il est possible d'afficher les signaux un par un ou bien simultanément avec le bouton 'MultiPlot'. Lorsque le bouton 'MultiPlot' est enclenché, chaque voie sélectionnée s'ajoutera aux signaux déjà présents sur l'affichage. Pour reprendre l'affichage voie par voie, appuyez à nouveau sur le bouton 'MultiPlot'.

Note 1 : Les traitements configurés dans la fenêtre « Acquisition Parameters » s'appliqueront aux signaux affichés dans la fenêtre « Preview Window ».

Il est possible d'avoir accès à des traitements simple directement depuis la fenêtre « Preview Window » r ce au pop-up menu en haut droite de la fen tre.

General : Peak-to-peak a plitude, Min, Max.

Cycles (ex e ple sur la Fi ure 8) : Per et de repérer les cycles effectués, dans un sens ou dans l'autre, et revoie quelques données de base (Mean, Max, RMS, etc...) pour l'ensemble

des signaux sur chaque cycle repéré. Nécessite d'afficher le signal de position pour pouvoir repérer les cycles.

RMS : Renvoie la valeur RMS du signal sélectionné avec des fenêtres différentes autour du pic repéré.

B. Wave Analysis

Le menu « Wave Analysis » fonctionne comme le traqueur des ondes pendant l'acquisition mais possède une interface légèrement différente.

Cet outil permet également de traiter les séquences post-stimulations sur des fenêtres différentes que lors de l'acquisition. Ces dernières ne pouvant être modifiées après la stimulation déclenchée (c.f. partie « I.B Fenêtre principale de NeuroEval / Display 2 »).

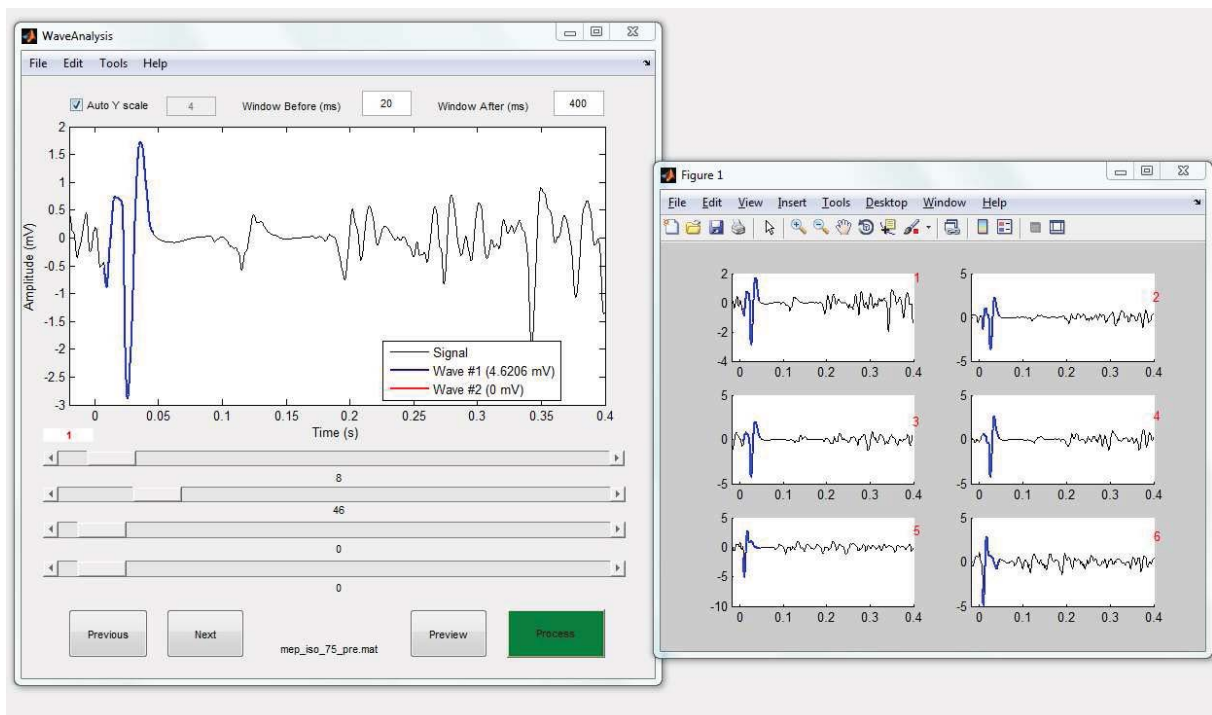


Figure 9. Fenêtre du menu d'analyse « Wave analysis ».

①	Auto Y Scale	Détermine si l'échelle des ordonnées doit être ajustée automatiquement ou définie une amplitude précise. <i>Cf. « Y Value ».</i>
②	Y Value	Valeur de l'échelle supérieure et inférieure de l'axe des ordonnées.
③	Window Before	Valeur (en s) de la borne de début de séquence. Cette valeur représente le temps précédant la stimulation (<i>par défaut : 20 ms</i>).
④	Window After	Valeur (en s) de la borne de fin de séquence. Cette valeur représente le temps suivant la stimulation (<i>par défaut : 200</i>

		<i>ms</i>).
⑤	Display	Affiche les séquences à traiter sur la fenêtre spécifiée dans les menus 'Window Before' et 'Window After'.
⑥	Sliders	<p>NeuroEval permet de détecter 2 ondes <i>via</i> 4 marqueurs lissants (1 marqueur de début de zone et 1 marqueur de fin de zone pour chaque onde).</p> <p>L'amplitude pic à pic de chaque zone est renseignée dans le tableau après chaque tracking.</p> <p>Les 4 'Sliders' permettent de fixer les 2 zones des ondes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Slider 1 : Déplace le marqueur marquant le début de l'onde #1 à partir de 0ms après le Trigger jusqu'à la valeur spécifiée dans la case « Window Signal 2 ». - Slider 2 : Déplace le marqueur marquant la fin de l'onde #1 à partir de 0ms après le Trigger jusqu'à la valeur spécifiée dans la case « Window Signal 2 ». - Slider 3 : Déplace le marqueur marquant le début de l'onde #2 à partir de 0ms après le Trigger jusqu'à la valeur spécifiée dans la case « Window Signal 2 ». - Slider 4 : Déplace le marqueur marquant la fin de l'onde #2 à partir de 0ms après le Trigger jusqu'à la valeur spécifiée dans la case « Window Signal 2 ». <p><i>Note : La navigation entre les marqueurs est accessible avec les raccourcis Up et Down. Le réglage des marqueurs est accessible avec Left et Right. En appuyant sur les raccourcis F5 et F6 vous remettez respectivement à 0 les sliders des ondes 1 et 2.</i></p>
⑦	Previous	Affiche la séquence de la stimulation précédente. <i>Note : Accessible par le raccourci Page Up.</i>
⑧	Next	Affiche la séquence de la stimulation suivante. Lorsque la dernière séquence est atteinte, l'activation de ce bouton déclenche le bouton 'Process'. <i>Note : Accessible par le raccourci Page Down.</i>
⑨	Preview	Permet d'afficher toutes les séquences contenues dans le fichier chargé dans une fenêtre séparée (c.f. Figure 9). Le tracking effectué est également affiché sur chaque séquence.
⑩	Process	Bouton de validation du traitement. Lorsque l'utilisateur l'active, NeuroEval répertorie les caractéristiques des ondes détectées par l'utilisateur et propose de sauvegarder le bilan. Si l'utilisateur décide de sauvegarder, un fichier '.xls' sera sauvegardé à l'emplacement désigné par l'utilisateur.

C. Extrapolation

Le menu « Extrapolation » permet le traitement des stimulations surimposées des contractions dynamiques. Lorsqu'une stimulation (single ou doublet) est surimposée à une contraction, ce menu applique une extrapolation du signal précédant la stimulation et affiche notamment les valeurs des signaux surimposés et extrapolés.

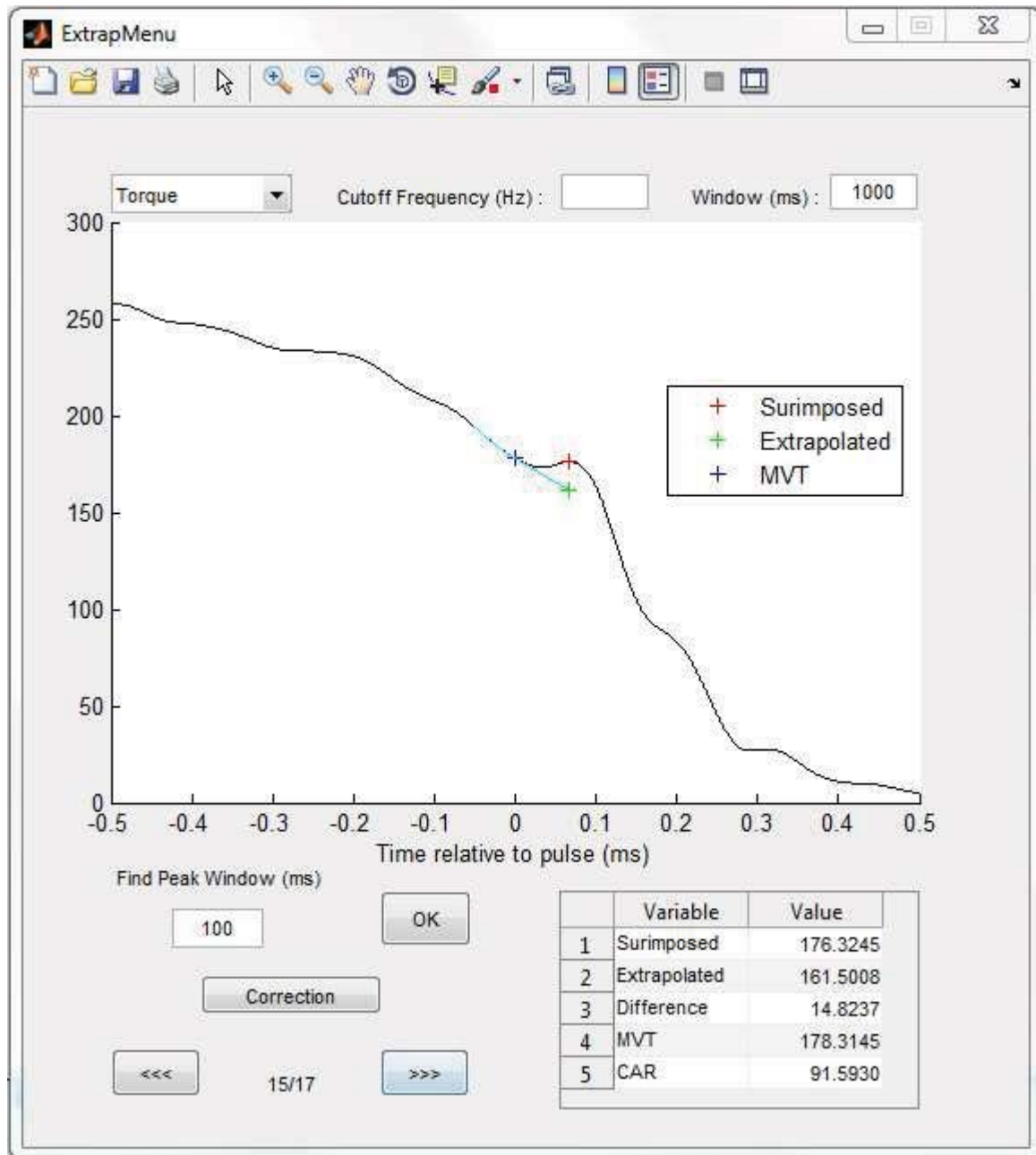


Figure 10. Fenêtre du menu d'analyse « Extrapolation ».

①	Channel Menu	Déterminer la voie à traiter.
②	Cutoff frequency	Fréquence à laquelle filtrer le signal sélectionné. Le filtre est de type Pass-bas. Réglée à 50 Hz par défaut. <i>Note : Si les signaux ont déjà été filtrés dans les paramètres d'acquisition et que vous ne souhaitez pas re-filtrer le signal, laissez la case vide.</i>
③	Window	Valeur (en μ s) de la fenêtre sur laquelle afficher le signal sélectionné. Cette fenêtre est centrée sur l'instant de stimulation, il faut donc choisir les temps pré- et post-stimulation désirés (ex. 400μ s = 200μ s pré- et 200μ s post-stimulation). Réglée à 500μ s par défaut.
④	Display	Affichage du signal sélectionné sur la fenêtre choisie.
⑤	Correction	<i>Fonction non-attribuée.</i>
⑥	OK	Achève le traitement. Il est ensuite demandé si l'utilisateur souhaite sauvegarder les données traitées. <i>Note : Accessible par le raccourci Enter.</i>
⑦	Previous	Affiche la séquence précédente. <i>Note : Accessible par le raccourci Page Up.</i>
⑧	Next	Affiche la séquence suivante. <i>Note : Accessible par le raccourci Page Down.</i>
⑨	Table	Tableau qui répertorie l'ensemble des paramètres mesurés sur la séquence affichée. Ces paramètres seront sauvegardés dans le fichier de sauvegarde si l'utilisateur le souhaite.

V. OUTILS

A. Randomizer

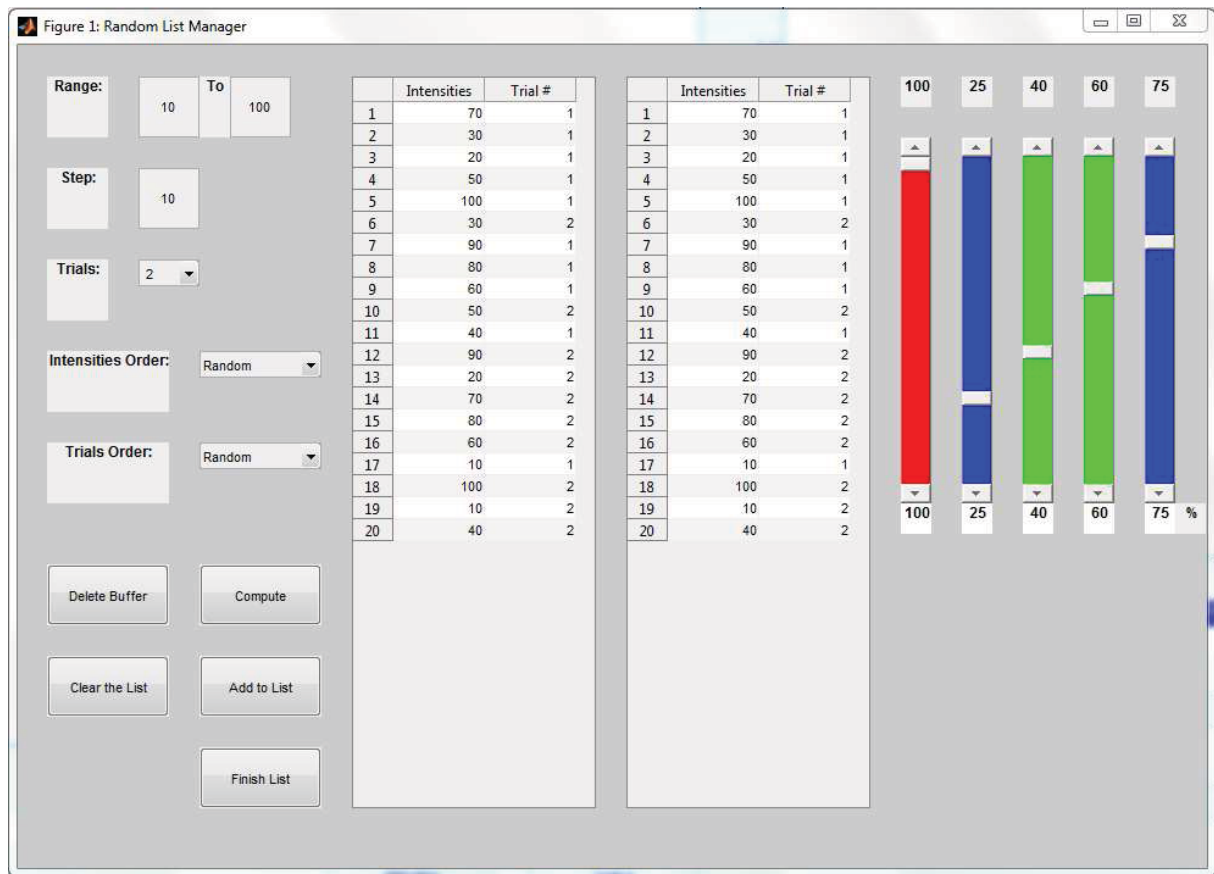


Figure 11. Fenêtre de l'outil « Randomizer ».

Cet outil permet de créer des séquences de nombres dans un ordre aléatoire ou ordonné. L'utilisateur doit spécifier la plage, le pas et le nombre d'occurrence de chaque nombre de la séquence à créer. La séquence créée et les occurrences de chaque nombre peuvent être aléatoires ou ordonnées. La séquence créée sera automatiquement associée à la séquence des triggers détectés dans NeuroEval. Ainsi, il est possible d'associer des valeurs d'intensité de stimulations à chaque séquence enregistrée.

La séquence peut être créée à n'importe quel moment lors de l'acquisition, il est donc possible de créer une séquence avant l'acquisition et suivre les intensités définies, ou ajouter une séquence après l'acquisition en fonction des intensités testées. Cette séquence sera associée au fichier de sauvegarde « Wave Analysis » au moment de la sauvegarde.

Attention, si le nombre de nombre renseigné dans la séquence de randomisation ne correspond pas au nombre de stimulations réel, la séquence sera tronquée ou certaines stimulations ne seront associées à aucune valeur.

Contacts :

Valentin Doguet (valentin.doquet@univ-nantes.fr)

Arnaud Guével (arnaud.quevel@univ-nantes.fr)

Marc Jubeau (marc.jubeau@univ-nantes.fr)

LISTES DES FIGURES ET DES TABLES

Cadre Théorique et Discussion Générale

Figure 1. Représentations schématiques des composantes centrale et périphérique de la fonction neuromusculaire et des voies de communication motrices et sensitives	7
Figure 2. Représentation schématique simplifiée des voies nerveuses intervenant à l'étage spinal	8
Figure 3. Illustration de la composition anatomique d'un fuseau neuromusculaire et de ses innervations motrices et sensorielles ainsi que leurs réponses à différents stimulus	12
Figure 4. Diagrammes de stratégies hypothétiques adoptées par le système nerveux central lors de l'activation volontaire d'un motoneurone alpha.....	22
Figure 5. Représentation du phénomène d'augmentation résiduelle de la force expliqué par la théorie de l'allongement non-uniforme des sarcomères	27
Figure 6. Illustration des mécanismes de régulation de la contrainte mécanique in vivo	29
Figure 7. Exemple de microlésions musculaires induites par un exercice excentrique, visible au microscope électronique	32
Figure 8. Contributions estimées du couplage excitation-contraction, de la perte de protéines contractiles et des dommages physiques des éléments des sarcormères dans la perte de force observée les jours après un exercice provocateur de dommages musculaires in vivo	35
Figure 9. Photographie de l'ergomètre adapté pour réaliser à la fois des contractions isoload et isocinétiques	46
Table 1. Tableau récapitulatif des principales études ayant mesuré la longueur des faisceaux musculaires lors de mouvements mono-articulaires des muscles du triceps sural et du quadriceps au cours de contractions excentriques maximales	172

Etude 1 - Study 1

Figure 1.S1. Experimental design	59
Figure 2.S1. Muscle-tendon unit behavior throughout eccentric contractions.....	63
Figure 3.S1. Correlations between muscle fascicles behavior and muscle damage.....	65
Table 1.S1. Effect of exercise on DOMS, MVC torque and muscle shear modulus 48 h post-exercise.....	62
Table 2.S1. Correlations between parameters obtained during eccentric exercise and MVC torque decrease 48 h post-exercise.....	64

Etude 2 - Study 2

Figure 1.S2. Amount of work and mean angular velocity measured set by set during IL and IK eccentric exercises.....	77
Figure 2.S2. Eccentric torque-angle and eccentric EMG-angle relationships based on all participants within all eccentric contractions for IL and IK groups.....	78
Figure 3.S2. Changes (mean \pm SD) in MVC peak torque, muscle soreness and serum CK activity from baseline to 96 h post-exercise for IL and IK groups.....	79

Figure 4.S2. Changes (mean \pm SD) in potentiated doublet torque, voluntary activation level and superimposed H-reflex from baseline to 96 h post-exercise for IL and IK groups	79
Figure 5.S2. Torque-frequency relationships (mean \pm SE) measured at baseline, immediately after and 24 h after the eccentric exercises for IL and IK groups.	80
Table 1.S2. Characteristics of participants (mean \pm SD) for IL and IK and P-values calculated using independent Student's t-tests between groups	74

Etude 3 - Study 3

Figure 1.S3. Example of torque traces for maximal voluntary isometric contractions before and immediately after the exercise and for maximal voluntary eccentric contractions during the exercise	89
Figure 2.S3. Relative changes from baseline (mean \pm SD) for voluntary isometric peak torque, potentiated evoked torque and voluntary activation level after the exercise	91
Figure 3.S3. Relative changes from set 1 (mean \pm SD) for mean voluntary torque, lengthening evoked torque and central activation ratio during the exercise	91
Table 1.S3. Pearson's correlation coefficients and p-values for simple regressions between neuromuscular parameters measured during and after the eccentric exercise and both voluntary isometric peak torque and potentiated torque decrements at 48 h	91

Etude 4 - Study 4

Figure 1.S4. Example of torque and angular position signals during isometric, concentric and eccentric protocols of one subject	106
Figure 2.S4. Central activation ratio measured for isometric, concentric and eccentric contractions, at 50°, 75° and 100° of knee joint angle	108
Table 1.S4. Raw values (mean \pm SD) for voluntary torque and superimposed torque measured at 50°, 75° and 100° of knee joint angle during maximal isometric, concentric and eccentric contractions.	109

Etude 5 - Study 5

Figure 1.S5. Example of vastus lateralis electromyographic recordings during transcranial magnetic stimulations and mean rectified electromyographic signal for one participant during maximal concentric and eccentric voluntary contractions at 100° of knee joint angle.....	129
Figure 2.S5. Comparison between concentric, isometric and eccentric contractions of the knee extensors for motor evoked potential amplitudes and cortical silent period durations measured at 75° and 100° of knee joint angle.....	133
Table 1.S5. Comparison between the first and sixth contractions for voluntary torque (mean \pm SD) at 75° and 100° during concentric, isometric and eccentric contractions.....	131
Table 2.S5. Raw values (mean \pm SD) for motor evoked potential and M wave peak-to-peak amplitudes recorded during concentric, isometric and eccentric contractions at 75° and 100° of knee joint angle.	131

Etude 6 - Study 6

Figure 1.S6. Experimental procedure used to record vastus lateralis muscle architecture and electromyographic activity	153
Figure 2.S6. Torque-angle relationships among participants (mean \pm SD) during the sets 1, 5 and 9 of the eccentric exercise	157
Figure 3.S6. Vastus lateralis fascicle length-angle relationships and fascicle elongations among participants (mean \pm SD) during the sets 1, 5 and 9 of the eccentric exercise.....	158
Figure 4.S6. Peak muscle soreness and decrease in maximal voluntary contraction torque at 24 h post-exercise of 11 participants	160
Figure 5.S6. Torque-angle relationships, fascicle length-angle relationships and normalized motor evoked potential at 100° in set 1 for 11 participants.....	160
Table 1.S6. Mean \pm SD for motor evoked potentials, normalized motor evoked potentials, cortical silent periods and normalized cortical silent periods measured at 75° and 100° during isometric contractions at baseline and during eccentric contractions at sets 1, 5 and 9.....	158

Feuillets Méthodologiques

Figure 1.F1. Méthodologie nécessaire à l'obtention du réflexe H.....	212
Figure 2.F1. Enregistrements EMG pour le réflexe H et l'onde M du muscle vaste médial, lors de contractions sous-maximales (30% de la MVC) isométriques maintenues des extenseurs de jambe	213
Figure 1.F2. Illustration de secousses de forces surimposées à différents niveaux de force lors de contractions volontaires.....	214
Figure 2.F2. Tracés expérimentaux de couple de force et de position articulaire lors de contractions maximales volontaires concentrique, isométrique et excentrique des extenseurs de jambe	215
Figure 1.F3. Procédure expérimentale nécessaire à la réalisation d'une stimulation magnétique transcrânienne.....	216
Figure 2.F3. Enregistrements électromyographiques du muscle vaste médial lors de contractions maximales isométriques maintenues des extenseurs de la jambe à la suite de stimulations magnétiques transcrâniennes	217
Figure 1.F4. Procédure expérimentale pour l'exploration des tissus musculaires	218
Figure 2.F4. Traitement de l'architecture musculaire du vaste latéral sur la base de deux images échographiques enregistrées par deux sondes échographiques attachées en série et placées proximale et médialement par rapport au muscle.....	219
Figure 1.F5. Tracés expérimentaux de couple de force lors de contractions maximales volontaires isométriques des extenseurs de la jambe, avant et à différents temps de mesure après la réalisation d'un exercice excentrique provocateur de dommages musculaires	221
Figure 2.F5. Echelle visuelle analogique non graduée de 100 mm, bornée de « pas de douleur » à « douleur insupportable ».....	222

Thèse de Doctorat

Valentin DOGUET

Caractéristiques mécaniques et nerveuses des contractions excentriques maximales chez l'Homme

Influence sur les dommages musculaires

*Mechanical and neural parameters during maximal eccentric contractions in Human
Influence on muscle damage*

Résumé

Les contractions excentriques induisent des perturbations structurelles des fibres musculaires mobilisées, définissant le phénomène des dommages musculaires. Pourtant décrits pour le modèle *in vitro*, les mécanismes à l'origine de l'apparition des dommages musculaires restent relativement méconnus sur le modèle *in vivo*. L'objectif de cette thèse était donc d'explorer (i) les caractéristiques mécaniques et nerveuses du système neuromusculaire au cours de contractions excentriques maximales chez l'Homme et (ii) l'impact de ces caractéristiques mécaniques et nerveuses sur la sévérité des dommages musculaires.

Six études ont contribué à ce travail de thèse. Dans ces études, des paramètres mécaniques, tels que le niveau de force articulaire généré et la longueur des faisceaux musculaires ; et nerveux, telles que la capacité volontaire à activer un muscle de manière maximale et l'excitabilité cortico-spinale, au cours de contractions excentriques maximales ont été mesurés. Ces paramètres mécaniques et nerveux ont également été mis en relation à des symptômes fonctionnels des dommages musculaires (*i.e.*, perte de force et douleurs musculaires).

Les résultats ont montré que les dommages musculaires sont déterminés par les caractéristiques mécaniques et nerveuses propres à l'exécution de la contraction excentrique. Cependant, l'augmentation des processus d'inhibition nerveuse à de grandes longueurs musculaires et la contribution des tissus tendineux dans l'allongement total du système musculo-tendineux au cours des contractions excentriques maximales constituent des stratégies permettant de limiter la sévérité des dommages musculaires *in vivo*.

Mots clés

Echographie, Architecture musculaire, Stimulation magnétique transcrânienne, Stimulation électrique nerveuse, Electromyographie, Excitabilité cortico-spinale, Activation volontaire, Force

Summary

Eccentric contractions induce structural disruptions of exercised muscle fibers, which refer to as muscle damage phenomenon. Although described for *in vitro* model, underpinning mechanisms of muscle damage remain unclear for *in vivo* model. This thesis aimed at investigate (i) mechanical and neural behaviors of the neuromuscular system during maximal eccentric contractions in Human and (ii) the effect of these mechanical and neural behaviors on the magnitude of muscle damage.

This thesis was divided into six studies, in which mechanical parameters, such as the level of generated joint force and the length of muscle fascicles; and neural parameters, such as the ability to fully activate a muscle voluntarily and corticospinal excitability, during maximal eccentric contractions were measured. These mechanical and neural parameters were also related to muscle damage functional symptoms (*i.e.*, force loss and muscle soreness).

The findings showed that muscle damage is related to a compound influence of mechanical and neural factors involved during eccentric contractions. However, neural inhibitory processes at long muscle lengths, and the contribution of tendinous tissues in total muscle-tendon unit lengthening during maximal eccentric contractions allow to reduce the magnitude of muscle damage.

Keywords

Ultrasound, Muscle architecture, Transcranial magnetic stimulation, Electrical nervous stimulation, Electromyography, Corticospinal excitability, Voluntary activation, Force