

Le rôle joué par les fibres afférentes métabosensibles dans les mécanismes adaptatifs neuromusculaires

Patrick Decherchi, Erick Dousset

ABSTRACT: Role of metabosensitive afferent fibers in neuromuscular adaptive mechanisms. Adaptation to exercise is provided by central neuron activity adjustments which are regulated partly by activation of group I and II (mechanosensitive) and group III and IV (metabosensitive) afferent fibers. These last two groups are activated by exercise-induced changes in muscle metabolism. The role played by these afferents seems to be crucial to exercise and fatigue tolerance adaptive mechanisms. Nevertheless, many questions remain unresolved. The aim of this review is to focus on the involvement of metabosensitivity in sensorimotor loops and neuromuscular adaptive mechanisms. The existence of an adaptive cardiovascular and respiratory reflex to exercise originating from metabosensitive afferent fiber activation is well established. Furthermore, the mechanism of skeletal muscle protection against fatigue could be due to modulation of central motor command at the spinal and supraspinal levels via these afferent fibers.

RÉSUMÉ: Les adaptations de l'organisme à l'exercice sont permises par l'ajustement de l'activité des neurones centraux qui est en partie régulée par l'activité des afférences I et II (mécanosensibles), par la mise en jeu des afférences III et IV (métabosensibles) et par les modifications du métabolisme musculaire au cours de l'exercice. Le rôle des afférences métabosensibles apparaît comme fondamental dans les mécanismes adaptatifs à l'exercice et dans la tolérance à la fatigue. Néanmoins, de nombreuses interrogations demeurent. Cette revue fait le bilan des connaissances concernant l'implication de ces afférences dans les boucles de rétrocontrôle sensori-motrices et les mécanismes d'adaptation neuromusculaire. Il semble désormais établi que l'activation des afférences métabosensibles soit à l'origine de l'adaptation cardiovasculaire et respiratoire à l'exercice. De plus, ces afférences seraient à l'origine d'un mécanisme de protection du muscle contre la fatigue en modulant la commande motrice centrale au niveau spinal et supraspinal.

Can. J. Neurol. Sci. 2003; 30: 91-97

Le système nerveux central doit gérer des informations motrices et sensorielles pour produire une commande motrice centrale (CMC) adaptée à la tâche qu'il s'impose. Il émet un ordre moteur ce qui a pour effet d'induire un travail musculaire. En retour, les informations sensibles ont pour origine les muscles et/ou les tendons. Ces informations empruntent les fibres afférentes des groupes I à IV et sont envoyées vers les centres nerveux (moelle épinière et centres moteurs supérieurs) où elles sont traitées en vue d'une adaptation de la commande motrice. Ce mode de fonctionnement est présent même si le muscle est au repos puisque les afférences proprioceptives (groupes I et II) permettent au système nerveux central (SNC) de maintenir un tonus musculaire. Par contre, les afférences métaboceptives (groupes III et IV) sont davantage sollicitées par les modifications physico-chimiques qui se produisent dans le muscle au cours d'un exercice.¹⁻³ L'objectif de cette revue est de dresser un bilan des connaissances concernant le rôle joué par les afférences musculaires de type III et IV dans les mécanismes adaptatifs à l'exercice et la tolérance à la fatigue.

LES AFFÉRENCES MUSCULAIRES

L'adaptation à l'exercice est permise par l'existence d'une boucle réflexe qui va gérer le recrutement des unités motrices. La stratégie de recrutement de ces unités motrices en réponse à un exercice donné dépend des informations produites par le muscle. Ces informations proviennent des propriocepteurs et des métaborécepteurs qui renseignent respectivement la commande

From the Laboratoire des Déterminants Physiologiques de l'Activité Physique (UPRES EA 3285), Institut Fédératif de Recherches Etienne-Jules MAREY (IFR107), Faculté des Sciences du Sport de Marseille-Luminy, Case Postale 910, Université de la Méditerranée (Aix-Marseille II), Marseille, France

RECEIVED JULY 25, 2002. ACCEPTED IN FINAL FORM OCTOBER 21, 2002.

Reprint requests to: Patrick Decherchi, Laboratoire des Déterminants Physiologiques de l'Activité Physique (UPRES EA 3285), Institut Fédératif de Recherches Etienne-Jules MAREY (IFR107), Faculté des Sciences du Sport de Marseille-Luminy, Case Postale 910, Université de la Méditerranée (Aix-Marseille II), 163, avenue de Luminy, 13288 Marseille Cedex 09, France

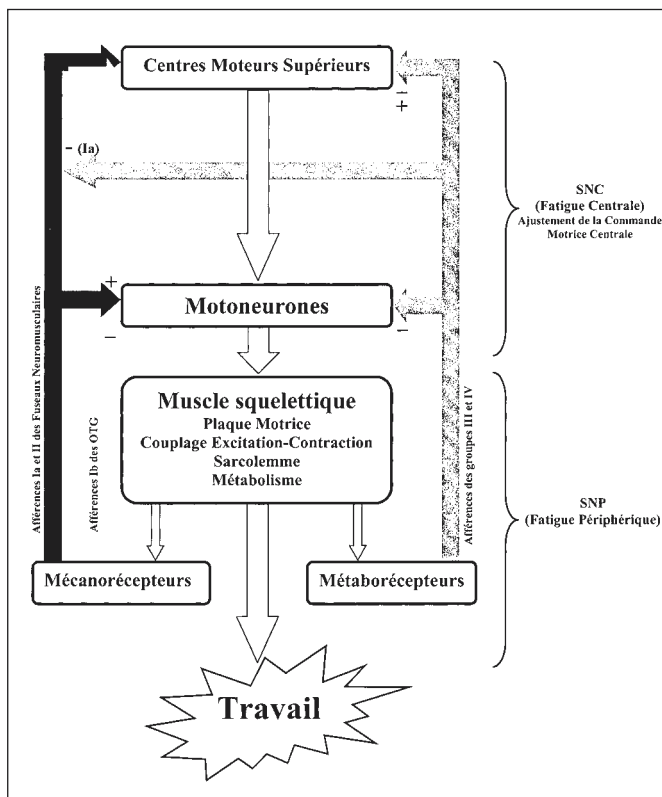


Figure 1: Genèse de l'ordre moteur et rôle des afférences musculaires. Le schéma montre l'initiation du travail musculaire et sa modulation par les différents types d'afférences musculaires.

motrice centrale sur les variations de longueur et/ou de tension des sarcomères et les variations métaboliques (associées à l'exercice) dans l'interstitium des fibres musculaires (Figure 1). De plus, ces informations peuvent directement moduler l'activité des motoneurons.

Les mécanorécepteurs sont localisés à l'intérieur du muscle pour les fuseaux neuromusculaires, et dans les insertions tendineuses pour l'organe tendineux de Golgi (OTG). Les afférences musculaires de ces deux types de récepteurs sont les fibres du groupe I et du groupe II. De manière plus spécifique, les fibres Ia et II correspondent aux fuseaux eux-mêmes, alors que les Ib sont spécifiques de l'OTG. Les afférences Ia et II ont une action facilitatrice sur l'activité des motoneurons- α des muscles homonymes (qui commandent les unités motrices). Elles détectent les variations très rapides de longueur et répondent à des vibrations mécaniques tendineuses de fréquences comprises entre 80 et 100 Hz.^{4,5} Les fibres II ne sont pas sensibles à la cinétique de l'étirement mais aux variations de longueur. Toutes deux jouent un rôle dans l'activation des motoneurons- γ qui innervent les myofibrilles intrafusales et règlent la sensibilité du fuseau.³ L'OTG est localisé à l'intérieur des tendons du muscle. Ce type de récepteurs est monté en série par rapport aux fibres musculaires non contractiles. Originellement, on a considéré que les OTG constituaient des récepteurs ou capteurs de force. Classiquement, on considérait

qu'il s'agissait d'un récepteur de force déchargeant à partir d'un certain seuil, mais on admet maintenant que les OTG pourraient décharger au cours de la contraction spontanée de basse énergie. C'est le cas des afférences de Golgi du diaphragme.^{6,7} Les informations transitent via les fibres afférentes Ib. Les vibrations mécaniques tendineuses de hautes fréquences (40-100 Hz) constituent un excellent paradigme expérimental pour activer spécifiquement les afférences fusoriales de type Ia et pour identifier les afférences de type Ib (Golgi) qui lui sont insensibles.^{6,7}

Les métaborécepteurs. Le travail musculaire entraîne un bouleversement profond du métabolisme musculaire visant à utiliser les substrats énergétiques nécessaires au maintien de l'exercice. Cet exercice peut s'accompagner d'une accumulation d'acide lactique dans le milieu interstitiel musculaire,⁸ d'une sortie de potassium hors des fibres musculaires⁹⁻¹¹ et aussi de phénomènes inflammatoires locaux (production d'acide arachidonique, de prostaglandines, de thromboxane et de leucotriènes).^{12,13} La production accrue de radicaux libres pourrait intervenir dans la survenue des modifications des flux ioniques transmembranaires et le développement des réactions inflammatoires.¹⁴ Par ailleurs, la réduction de l'apport en dioxygène au muscle, dans des conditions réalisées lors du travail à haute altitude, ou reproduites par la pathologie respiratoire (insuffisances respiratoires chroniques), devrait encore accroître l'influence de ces phénomènes biochimiques musculaires (Figure 2) et constitue un puissant stimulus des afférences des groupes III et IV.

Au cours de ces quinze dernières années, plusieurs auteurs, ont étudié avec un vif intérêt le rôle des fibres nerveuses périphériques de petit diamètre innervant les muscles squelettiques impliqués dans l'acte locomoteur^{15,16} et respiratoire.¹⁷ Historiquement, les afférences de type III (A δ) et

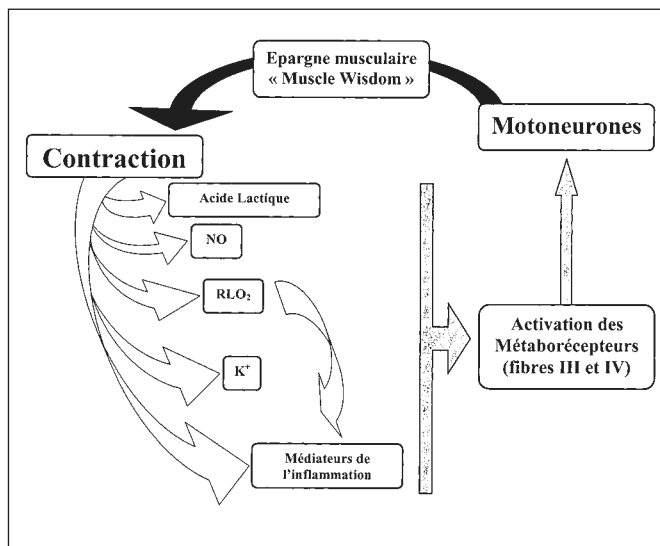


Figure 2: Activation de la métabosensibilité musculaire. L'activation des métaborécepteurs par les métabolites libérés par le muscle à l'exercice est responsable du mécanisme d'épargne musculaire.

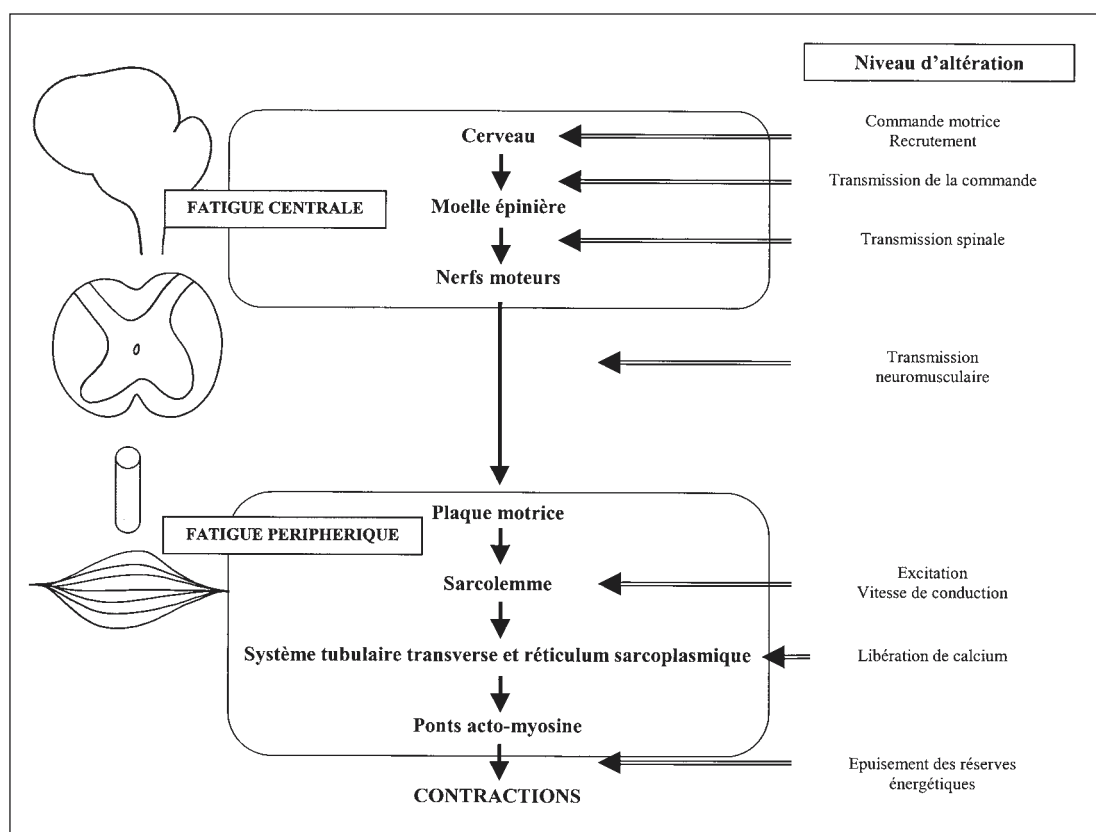


Figure 3: Sites potentiels de la fatigue musculaire (fatigue centrale et périphérique). L'ordre moteur émis au niveau du cerveau va être transmis aux neurones de la moelle épinière et au muscle afin d'entraîner une contraction. Ces différentes structures sont affectées par la fatigue neuromusculaire selon deux modalités: ajustement de la commande centrale (fatigue centrale) et défaillance propre à la machinerie musculaire (fatigue périphérique).

IV (C) (comprenant des terminaisons nerveuses libres mécanosensibles et nociceptives) étaient considérées comme des fibres impliquées dans la transmission des influx musculaires douloureux^{18,19} puisque elles participaient au réflexe de retrait en réponse à une stimulation douloureuse appliquée au muscle squelettique.²⁰ Cependant, plusieurs équipes de recherche²¹⁻²⁵ ont démontré que la plupart des fibres des groupes III et IV était aussi responsable de la transmission des informations non-douloureuses. Ainsi, ces afférences de faible vitesse de conduction ont été le sujet d'une étude particulière car il a été montré qu'elles répondaient à des niveaux "faibles" de contraction et d'étirement. Par ailleurs, ces fibres de type III et IV sont activées non seulement par les élévations de température pendant la contraction musculaire prolongée²⁶ mais aussi lors de l'ischémie musculaire,^{6,22,27,28} lors de la transition de la normoxie vers l'hypoxie^{27,29} ou en réponse à l'accumulation dans le milieu extracellulaire de substances chimiques telles que la bradykinine,^{21,25,30} l'acide lactique,^{6,7,27,31} l'acide arachidonique,³¹ le thromboxane A₂,³² les ions hydrogènes,³³⁻³⁵ les prostaglandines^{31,36,37} et le potassium³⁸⁻⁴⁰ libérées pendant la contraction fatigante.⁴¹⁻⁴⁴ Ces données furent confirmées par les travaux de Hayward et al⁴⁵ qui montrèrent une augmentation de la sensibilité mécanique des fibres afférentes de type III au cours

de la fatigue musculaire (Figure 3). L'inhibition de la cyclooxygénase par injection d'acide acétylsalicylique met en évidence que les médiateurs de l'inflammation sont aussi de puissants stimuli des afférences musculaires du groupe IV.⁴⁶ Les afférences du groupe IV sont fortement excitées au cours et au décours d'une fatigue induite par stimulation électrique du muscle. Ceci a été montré chez le chat,⁷ chez le rat,⁴⁷ le lapin^{46,48} et aussi chez l'Homme.⁴⁹ Ces fibres de type III et IV furent ainsi divisées en deux groupes: les fibres sensibles à la contraction [SC: SCm (avec un mécanisme d'activation connu) et SCx (avec un mécanisme d'activation inconnu)] pour les différencier des fibres IC (insensible à la contraction) des mêmes groupes III et IV, et appelées 'ergorécepteurs',⁵⁰ 'récepteurs métaboliques' (ou métaborécepteurs)^{51,52} ou encore 'récepteurs de l'exercice'⁵³ à cause des ajustements circulatoires et respiratoires qu'elles induisaient au cours de l'exercice physique. Les fibres SC, qui informeraient les centres autonomes sur l'exercice en cours, auraient un mode de décharge ressemblant à celui des organes tendineux de Golgi.²⁸

Ainsi, plusieurs fonctions non-liées à la douleur ont été attribuées aux fibres afférentes de type III et IV: une activation d'un réflexe cardio-vasculaire et ventilatoire (ajustement cardio-pulmonaire) lors de l'exercice^{1,28} et un réflexe moteur inhibiteur

fatigue-induit. Les fibres de type III interviendraient dans la première phase de la réponse^{21,22,25} et les fibres de type IV seraient responsables du maintien des ajustements cardio-ventilatoires au cours de l'exercice.⁵⁴

LA FATIGUE MUSCULAIRE

Historiquement, la fatigue musculaire a été définie comme "l'impossibilité de maintenir la force musculaire, entraînant une diminution de la performance".⁵⁵⁻⁵⁷ Plus récemment Edwards⁵⁸ définit la fatigue comme "la défaillance à maintenir un niveau de force ou de puissance (énergie) requise, nécessaire ou attendue". Cette dernière définition indique que l'habileté à maintenir une capacité de travail donnée sans diminution nécessite de maintenir à la fois la force et la vitesse (Figure 3).

Bigland-Ritchie et Woods⁵⁹ identifient les sites potentiels principaux de la fatigue et définissent la fatigue comme étant "l'amointrissement de la capacité d'un muscle à générer une force ou une puissance", ce qui se traduit par la mise en jeu de deux mécanismes: des mécanismes centraux (diminution des influx excitateurs sur les centres moteurs supérieurs, modification de la commande excitatrice des neurones moteurs bas, diminution de l'excitabilité motoneuronale, altération de la transmission neuromusculaire, modification de la mécanosensibilité) et périphériques (découplage excitation-contraction, altération de l'excitabilité du sarcolemme, altération du mécanisme contractile, diminution de l'énergie métabolique délivrée et accumulation de métabolites, dommages cellulaires)(Figure 3).

L'étude de la fatigue musculaire permet de comprendre les mécanismes physiologiques permettant l'adaptation à l'exercice. Ils sont divisés en deux composantes: une composante nerveuse dite "fatigue centrale", liée à un mécanisme basé sur une inhibition⁶⁰ ou une facilitation⁶¹ réflexe de la commande motrice, et une fatigue dite "périphérique" liée à la défaillance de la machinerie musculaire (Figure 3). La tolérance à l'exercice ou à l'effort dépend de ces deux composantes de la fatigue musculaire. L'exploration et l'évaluation de ces deux types de fatigue sont nécessaires à la compréhension, non seulement des mécanismes de tolérance à l'exercice, mais aussi à celle des mécanismes conduisant à l'intolérance à l'exercice rencontrée chez les patients souffrant de maladies neuromusculaires ou encore chez les patients insuffisants respiratoires ou cardiaques chroniques, c'est-à-dire hypoxémiques.

L'exercice réalisé à haute intensité est généralement associé à une inhibition de la commande neurale et une diminution de la fréquence d'activation des motoneurones- α ce qui entraîne une diminution du délai d'apparition de la fatigue.^{62,63} Ce changement est vu comme un mécanisme de protection ou d'épargne ("muscle wisdom") agissant contre le développement de la fatigue² (Figures 1 et 2). Ainsi, la "fatigue centrale" constitue, en quelque sorte, une sagesse musculaire ou un mécanisme adaptatif d'épargne musculaire qui précède la fatigue périphérique. Les centres nerveux qui commandent les motoneurones sont inhibés par l'activation des afférences musculaires métabosensibles, mais aussi par la dépression de l'activité des afférences fusoriales facilitatrices.⁷ Selon Fitts,⁶⁴ la fatigue résulterait en tout premier lieu des modifications apportées par le métabolisme anaérobie musculaire. Ce mécanisme permet d'économiser le muscle avant

que la fatigue périphérique ne se développe, c'est-à-dire avant que la fatigue n'aboutisse à la défaillance mécanique qui peut se traduire par une défaillance de la jonction neuromusculaire, une réduction de l'excitabilité membranaire se traduisant par une altération de la propagation des myopotentiels, d'une insuffisance du couplage excitation-contraction, ou d'une défaillance de la mécanique contractile. Ainsi, le terme de "fatigue centrale" n'indique pas une défaillance du système nerveux, mais un ajustement de la commande motrice centrale par l'activation des afférences musculaires.

Plus récemment différents auteurs^{3,61} ont montré que le mécanisme d'épargne musculaire était beaucoup plus complexe et n'induisait pas forcément une inhibition du muscle travaillant. En effet, il semble que l'activation des afférences des groupes III et IV peut induire une facilitation réflexe des muscles, de même qu'une facilitation des motoneurones- γ . Dans d'autres cas, les afférences III et IV exerceraient une inhibition présynaptique par l'intermédiaire de la neurotransmission GABA des centres corticospinaux.³ Il reste donc à préciser de quelle manière l'activation des afférences III et IV module la commande motrice centrale. De plus, il convient mieux aujourd'hui de remplacer le terme d'épargne musculaire qui sous-entend la notion d'économie par le terme de protection du muscle.

ADAPTATIONS À L'EXERCICE

Les mécanismes responsables des réflexes fatigue-induits sont encore discutés de nos jours. Trois théories ont été avancées pour expliquer l'ajustement des fonctions respiratoires et cardio-vasculaires pendant l'exercice. La première théorie, la plus étudiée jusqu'à présent suppose que le mécanisme a pour origine l'activation de systèmes afférents (nerveux) dans les muscles actifs.^{51,65} La seconde théorie propose une activation humorale directe ou indirecte (activation de récepteurs secondaires) des centres respiratoires et cardio-vasculaires par des métabolites libérés par les muscles actifs.^{66,67} Enfin, la troisième théorie (appelée "commande centrale") suppose une action directe des centres locomoteurs sur les neurones médullaires des centres respiratoires et cardio-vasculaires.^{68,69} Ces trois théories ne s'excluent pas mutuellement.⁷⁰ Ainsi, il devient difficile de déterminer le rôle précis joué par chaque mécanisme chez un sujet conscient.

Réflexe cardio-vasculaire et respiratoire: La contraction statique isométrique des muscles de la patte chez l'animal anesthésié entraîne de manière réflexe une augmentation de l'activité du nerf sympathique suivie d'une augmentation de la pression artérielle, de la contractilité myocardique et de la fréquence cardiaque.^{1,21,51,71,72,73} De même, la contraction musculaire isométrique soutenue entraîne une augmentation de la ventilation.^{1,71} Ces réflexes auraient pour origine la stimulation des fibres de type III et IV et non de celles de type I et II du muscle qui travaille.^{1,21,53,74} Chez le chat et l'Homme, l'augmentation de pression artérielle est plus importante et le retour à la normale est plus lent lorsqu'une occlusion de l'artère irriguant le muscle est réalisée.^{1,51,65,75,76} Ces données suggèrent que les métabolites produits par la contraction du muscle travaillant qui sont plus élevés dans le muscle ischémique que dans le muscle non ischémique, stimulent des terminaisons afférentes responsables de l'augmentation réflexe de la pression

artérielle.^{65,77,78} De même, l'activation des afférences phréniques (par injection intra-nerveuse de capsaïcine ou de solution de KCl) affecte également de manière réflexe les paramètres cardiovasculaires⁷⁹⁻⁸¹ et ventilatoires.⁸² La section préalable aux injections de ces afférences n'entraîne plus de modifications.⁸²

Le rôle des afférences respiratoires dans le contrôle ventilatoire, au cours de la fatigue musculaire ou lors de changements métaboliques résultant de la diminution de la quantité de dioxygène délivrée au muscle, n'a été étudié que de manière parcourante. En effet, les études expérimentales chez l'animal montrèrent soit une tachypnée⁸³⁻⁸⁶ soit une bradypnée,⁸⁷ soit une tachypnée suivie d'une bradypnée⁸⁸ après une fatigue diaphragmatique induite chimiquement ou électriquement. De telles réponses sont également observées suite à la stimulation électrique du bout central du nerf phrénique sectionné ou lors de la réduction du flux sanguin diaphragmatique. Chez l'Homme, il a été suggéré^{89,90} que la fatigue musculaire respiratoire entraînait une respiration profonde et rapide. Cette réponse est également observée lorsque l'exercice intense est employé pour augmenter la longueur des contractions des muscles respiratoires.⁹¹ Cependant, le changement du "pattern" respiratoire n'a pas été observé chez l'individu au repos après une fatigue musculaire des muscles respiratoires réalisée avec une charge résistive inspiratoire.⁹¹ Récemment, l'enregistrement simultané des changements de "pattern" ventilatoire et de l'activité des afférences phréniques, chez le chat, pendant la fatigue diaphragmatique⁷ révéla l'existence d'une réponse polymodale dépendante du temps et du mode d'activation des afférences et de la participation des OTG par une activation précoce.

Le réflexe moteur inhibiteur: Il est responsable, parallèlement à la perte de force du muscle fatigué, d'une diminution de la fréquence de décharge des unités motrices au cours de la contraction maximale. Le "feedback" provenant du muscle fatigué serait responsable de la modification de la décharge des motoneurones^{63,92} par réduction de leur excitabilité (Figure 1). Les afférences musculaires mécanosensibles et métabosensibles sont la première étape d'une boucle réflexe permettant de moduler la commande motrice centrale. La stimulation des fuseaux neuromusculaires facilite la production d'un ordre moteur. Si la force générée par le muscle devient trop forte, les OTG vont freiner l'activité des motoneurones. Mais sur le plan quantitatif (nombre de fibres afférentes) 75% des informations périphériques proviennent de la métabosensibilité et constituent le fondement du mécanisme d'épargne musculaire appelé "muscle wisdom".² Ainsi, l'activation des métaborécepteurs induit une inhibition de la décharge des motoneurones.^{49,63,92,93} Au cours de l'effort important et prolongé, l'acidose lactique musculaire, la fuite de potassium hors des fibres musculaires associée à l'exercice, et les médiateurs de l'inflammation sont autant de stimuli des fibres métabosensibles⁴⁶ (Figure 2).

Environnement restreint en oxygène: Le rôle des afférences III et IV dans l'adaptation à l'effort doit encore être précisé sur de nombreux points. Ainsi, deux études récentes ont permis de montrer que la réduction de l'apport en oxygène au muscle à court terme (aiguë) ou à long-terme (altitude et insuffisance respiratoire chronique) était responsable d'une dépression, voire d'une suppression, de la réponse des afférences III et IV à la fatigue.^{94,95} Ces résultats suggèrent que chez des patients

insuffisants respiratoires chroniques ou encore chez des spécialistes de la haute altitude exposés à la haute altitude, l'altération de la métabosensibilité serait à l'origine de l'intolérance à l'exercice (réduction des performances musculaires et apparition rapide de la fatigue musculaire, avec dans certains cas, l'impossibilité d'exécuter la moindre tâche musculaire et/ou un défaut d'adaptation des fonctions cardiorespiratoires et neuromusculaires à l'exercice) observée chez ces personnes. En effet, dans des conditions d'hypoxémie aiguë l'activité électromyographique chez l'Homme au cours d'un exercice statique⁹⁶ et dynamique⁹⁷ est fortement altérée.

Exercice de type excentrique: A un autre niveau, la réduction des performances observées à la suite d'un exercice excentrique⁹⁸ pourrait s'expliquer par une activation prolongée des afférences III et IV (données non publiées) induite par les médiateurs de l'inflammation produits par la réaction inflammatoire initiée par l'exercice excentrique.^{12,13}

CONCLUSION

L'adaptation à l'exercice et la tolérance à la fatigue sont deux mécanismes très complexes. L'un et l'autre dépendent des boucles réflexes constituant le rétrocontrôle sensorimoteur. Il est généralement admis que les afférences des groupes I et II, ou mécanosensibles, participent à des réflexes locaux modulant directement l'action musculaire. Par contre, l'activation des afférences des groupes III et IV, ou métabosensibles, par le métabolisme associé à l'exercice (acidose lactique, fuite de potassium hors des fibres musculaires, médiateurs de l'inflammation) permettrait de moduler l'action des afférences mécanosensibles. En parallèle, les afférences III et IV seraient responsables de l'adaptation de l'organisme à l'exercice en terme cardiovasculaire, respiratoire mais aussi d'ajustement de la commande motrice centrale.

De nombreuses questions restent posées concernant le rôle exact des afférences III et IV dans l'adaptation à l'exercice et la tolérance à la fatigue. De nombreux auteurs ont pu montrer de manière indirecte (par occlusion ou blocage différentiel des afférences) que l'activation des afférences métabosensibles était responsable de l'augmentation de la pression artérielle et de l'hyperventilation caractéristique d'une adaptation à l'exercice. Par ailleurs, les produits métaboliques de l'exercice en activant les afférences III et IV induiraient un réflexe inhibiteur de l'activité des motoneurones constituant ainsi un mécanisme d'épargne ou de protection musculaire. Il semble que l'activité des afférences métabosensibles module l'activité des afférences Ia particulièrement dans le sens d'une inhibition. De plus, leurs actions moduleraient les voies corticospinales par le biais de la neurotransmission GABA. Par ailleurs, en situation de réduction de l'approvisionnement en oxygène du muscle (insuffisance respiratoire chronique ou altitude) l'activité des afférences métabosensibles est déprimée voire supprimée induisant une perte d'efficacité dans la gestion des mécanismes adaptatifs à l'exercice. Enfin, de nombreux résultats suggèrent que la réduction de performances musculaires observée à la suite d'exercice à forte composante excentrique serait induite par l'activation prolongée de ces afférences par les médiateurs de l'inflammation dont la production est induite par les dommages musculaires associés à la composante excentrique de l'exercice.

RÉFÉRENCES

1. McCloskey DI, Mitchell JH. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *J Physiol (Lond)* 1972; 224: 173-186.
2. Enoka RM, Stuart DG. Neurobiology of muscle fatigue. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1631-1648.
3. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 2001; 81:1725-1789.
4. Brown MC, Engberg I, Matthews PBC. The relative sensitivity to vibration of muscle receptors of the cat. *J Physiol (Lond)* 1967; 192:773-800.
5. BurkeD, Hagbarth KE, Löfstedt L, Wallin BG. The response of human muscle spindle endings to vibrations of non contracting muscles. *J Physiol (Lond)* 1976; 261:673-693.
6. Graham R, Jammes Y, Delpierre S, Grimaud C, Roussos CH. The effects of ischemia lactic acid and hypertonic sodium chloride on phrenic afferent discharge during spontaneous diaphragmatic contraction. *Neurosci Lett* 1986; 67: 257-262.
7. Jammes Y, Balzamo E. Changes in afferent and efferent phrenic activities with electrically induced diaphragmatic fatigue. *J Appl Physiol* 1992; 73(3): 894-902.
8. Brooks GA. Lactic acid production under fully aerobic conditions: The lactate shuttle during rest and exercise. *Fed Proc* 1986; 45: 2924-2929.
9. Marcos E, Ribas J. Kinetics of plasma potassium concentrations during exhausting exercise in trained and untrained men. *Eur J Appl Physiol* 1995; 71: 207-214.
10. Sjogaard G. Role of exercise-induced potassium fluxes underlying muscle fatigue: a brief review. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69:238-245.
11. Sjogaard G. Potassium and fatigue: the pros and cons. *Acta Physiol Scand* 1996; 156: 257-264.
12. Shek PN, Shephard RJ. Physical exercise as a human model of limited inflammatory response. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76: 589-597.
13. Tidball JG. Inflammatory cell response to acute muscle injury. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27:1022-1032.
14. Sjodin B, Westing YH, Apple FS. Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports and Medicine* 1990; 10: 236-254.
15. Mense S. Slowly conducting afferent fibers from deep tissues-neurobiological properties and central nervous actions. In: Ottoson D (Ed). *Progress in Sensory Physiology*. Berlin: Springer-Verlag. 1986; 6: 139-219.
16. Mitchell JH, Schmidt RF. Cardiovascular reflex control by afferent fibers from skeletal muscle receptors. In: *Handbook of Physiology*. Washington, DC: American Physiological Society. 1983.
17. Jammes Y, Speck DF. Respiratory control by diaphragmatic and respiratory afferents. In: Dempsey JA, Pack AI (Eds). *Regulation of Breathing*. Second ed. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong; 1995.
18. Edwards RHT. Hypotheses of peripheral and central mechanisms underlying occupational muscle pain and injury. *Eur J Appl Physiol* 1988; 57: 275-281.
19. Paintal AS. Functional analysis of group III afferent fibres of mammalian muscles. *J Physiol* 1960; 152: 250-270.
20. Eccles RM, Lundberg A. Synaptic actions in motoneurons by afferents which evoke the flexion reflex. *Arch Ital Biol* 1959; 97: 199-221.
21. Kaufman MP, Longhurst JC, Rybicki KJ, Wallach JH, Mitchell JH. Effects of static muscular contraction on impulse activity of group III and IV afferents in cats. *J Appl Physiol* 1983; 55: 105-112.
22. Kaufman MP, Rybicki KJ, Waldrop TG, Mitchell JH. Effect on arterial pressure of rhythmically contracting the hindlimb muscles of cats. *J Appl Physiol* 1984; 56: 1265-1271.
23. Kaufman MP, Rybicki KJ, Waldrop TG, Ordway GA. Effects of ischemia in responses of group III and IV afferents to contraction. *J Appl Physiol* 1984; 57: 644-650.
24. Kaufman MP, Rybicki KJ, Waldrop TG, Ordway GA, Mitchell JH. Effects of static and rhythmic twitch contractions on the discharge of group III and IV muscle afferents. *Cardiovasc Res* 1984; 18: 663-668.
25. Mense S, Meyer H. Different types of slowly conducting afferent units in cat skeletal muscle and tendon. *J Physiol (Lond)* 1985; 363: 403-417.
26. Hertel HC, Howald B, Mense S. Responses of group IV and group III muscle afferents to thermal stimuli. *Brain Res* 1976; 113: 201-205.
27. Lagier-Tessonier F, Balzamo E, Jammes Y. Comparative effects of ischemia and acute hypoxemia on muscle afferents from tibialis anterior in cats. *Muscle Nerve* 1993; 16: 135-141.
28. Mense S, Stahnke M. Responses in muscle afferent fibers of slow conduction velocity to contractions and ischemia in the cat. *J Physiol (Lond)* 1983; 342: 383-397.
29. Hill JM, Pickar JG, Parrish MD, Kaufman MP. Effects of hypoxia on the discharge of group III and IV muscle afferents in cats. *J Appl Physiol* 1992; 73: 2524-2529.
30. Kaufman MP, Iwamoto GA, Longhurst JC, Mitchell JH. Effect of capsaicin and bradykinin on afferent fibers with endings in skeletal muscle. *Circ Res* 1982; 50: 133-139.
31. Rotto D, Kaufman MP. Effect of metabolic products of muscular contraction on discharge of group III and IV afferents. *J Appl Physiol* 1988; 64: 2306-2313.
32. Kenagy J, VanCleave J, Pazdernik L, Orr JA. Stimulation of group III and IV afferent nerves from the hindlimb by thromboxane A2. *Brain Res* 1997; 744: 175-178.
33. Sinoway L, Prophet S, Gorman I, et al. Muscle acidosis during static exercise is associated with calf vasoconstriction. *J Appl Physiol* 1989; 66: 429-436.
34. Steinhagen C, Hirsch HJ, Nestle W, Bovenkamp U, Hosselmann I. The interstitial pH of the working gastrocnemius muscle of the dog. *Pluegers Arch* 1976; 367: 151-156.
35. Victor R, Bertocci LA, Pryor SL, Nunnally RL. Sympathetic nerve discharge is coupled to muscle pH during exercise in humans. *J Clin Invest* 1988; 82: 1301-1305.
36. Herbaczynska-Cedro K, Staszewska-Barczak J, Janczewska H. Muscular work and the release of prostaglandin substances. *Cardiovasc Res* 1976; 10: 413-420.
37. Stebbins CL, Maruoka Y, Longhurst JC. Prostaglandins contribute to cardiovascular reflexes evoked by static muscular contraction. *Circ Res* 1986; 59: 645-654.
38. Hník P, Hudlická J, Kucera J, Payne R. Activation of muscle afferents by nonproprioceptive stimuli. *Am J Physiol* 1969; 217: 1451-1457.
39. Kaufman MP, Rybicki KJ. Discharge properties of group III and IV muscle afferents: their responses to mechanical and metabolic stimuli. *Circ Res* 1987; 61(Suppl): I60-I65.
40. Rybicki KJ, Waldrop TG, Kaufman MP. Increasing gracilis muscle interstitial potassium concentrations stimulate group III and IV afferents. *J Appl Physiol* 1985; 58: 936-941.
41. Rotto DM, Massey KD, Burton KP, Kaufman MP. Static contraction increases arachidonic acid levels in gastrocnemius muscles of cats. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2721-2724.
42. Thimm F, Baum K. Response of chemosensitive nerve fibers of group III and IV to metabolic changes in rat muscles. *Pfluegers Arch* 1987; 410: 143-152.
43. Vollestad NK, Sejersted DM. Biochemical correlates of fatigue. *Eur J Appl Physiol* 1988; 57: 336-347.
44. Westra HG, De Haan A, Van Doorn JE, De Hann EJ. Anaerobic chemical changes and mechanical output during isometric tetani of rat skeletal muscle in situ. *Pfluegers Arch* 1988; 412: 121-127.
45. Hayward L, Wesselmann U, Rymer WZ. Effects of muscle fatigue on mechanically sensitive afferents of slow conduction velocity in the cat triceps surae. *J Neurophysiol* 1991; 65: 360-370.
46. Darques JL, Decherchi P, Jammes Y. Mechanisms of fatigue induced activation of group IV muscle afferents: the roles played by lactic acid and inflammatory mediators. *Neurosci Lett* 1998; 257: 1-4.
47. Decherchi P, Darques JL, Jammes Y. Modifications of afferent activities from tibialis anterior muscle in rat by tendon vibrations, increase of interstitial potassium or lactate concentration and electrically induced fatigue. *J Periph Nerv System* 1998; 3: 1-10.
48. Darques JL, Jammes Y. Fatigue induced changes in group IV muscle afferent activity: differences between high and low frequency electrically induced fatigue. *Brain Res* 1997; 750: 109-112.

49. Garland SJ. Role of small diameter afferents in reflex inhibition during human muscle fatigue. *J Physiol* 1991; 435: 547-558.
50. Kao FF. An experimental study of the pathway involved in exercise hyperpnoea employing cross-circulation techniques. In: Cunningham DJC, Lloyd BB (Eds). *The Regulation of Human Respiration*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1963; 461-502.
51. Coote JH, Hilton SM, Pérez-González JF. The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. *J Physiol* 1971; 215: 789-804.
52. Stegemann J, Kenner TH. A theory on heart rate control by muscular metabolic receptors. *Arch Kreisl* 1971; Forsch 64: 185-214.
53. Pérez-González JF, Coote JH. Activity of muscle afferents and reflex circulatory responses to exercise. *Am J Physiol* 1972; 221: 138-143.
54. Dejours P. Control of respiration in muscular exercise. In: Fenn WO, Rahn H, (Eds). *Handbook of Physiology*, section 3: Respiration, vol. I. Washington DC: American Physiology Society 1964; 631-648.
55. Asmussen E. Muscle fatigue. *Med Sci Sports Exerc* 1979; 25(4): 411-420.
56. Edwards RG Lippold OC. The relation between force and integrated electrical activity in fatigue muscle. *J Physiol (Lond)* 1956; 132: 677-681.
57. Simonson E. *Physiology of work capacity and fatigue*. Springfield, IL: Thomas, 1971.
58. Edwards RH, Round JM, Jones DA. Needle biopsy of skeletal muscle: a review of 10 years experience. *Muscle Nerve* 1983; 6: 676-683.
59. Bigland-Ritchie B, Woods JJ. Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle Nerve* 1984; 7: 691-699.
60. Bigland-Ritchies B. EMG and fatigue of human voluntary and stimulated contractions. *Ciba Foundation Symposium* 1981; 82: 130-156.
61. Gollhofer A, Komi PV, Fujitsuka N, Miyashita M. Fatigue during stretch-shortening cycle exercises. II. Changes in neuromuscular activation patterns of human skeletal muscle. *Int J Sports Med* 1987; 8: 38-47.
62. Bigland-Ritchie B, Lippold OCJ. Changes in muscle activation during prolonged maximal voluntary contractions. *J Physiol (Lond)* 1979; 292: 14-15.
63. Bigland-Ritchie BR, Dawson NJ, Johansson RS, Lippold OCJ. Reflex origin for the slowing of motoneurone firing rates in fatigue of human voluntary contraction. *J Physiol (Lond)* 1986; 379: 451-459.
64. Fitts RH. Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiol Rev* 1994; 74: 49-94.
65. Alam M, Smirk FH. Observation in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscle. *J Physiol* 1937; 89: 372-383.
66. VanBenthuyzen KM, Swanson GD, Weil JV. Temporal delay of venous blood correlates with onset of exercise hypernea. *Appl Physiol* 1984; 54: 874-880.
67. Adams L, Frankel H, Garlick J, Guz A, Murphy K, Semple SJG. The role of spinal cord transmission in the ventilatory response to exercise in man. 1984; 355: 85-97.
68. Goodwin GM, McCloskey DI, Mitchell JH. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol* 1972; 226: 173-190.
69. Eldridge FL, Millhorn DE, Waldrop TG. Exercise hypernea and locomotion: parallel activation from hypothalamus. *Science* 1981; 211: 844-846.
70. Shepherd JT, Blomqvist CG, Lind AR, Mitchell JH, Saltin B. Static (isometric) exercise. *Circ Res* 1981; 48(Suppl I):1179-1188.
71. Mitchell JH, Reardon WC, McCloskey KI. Reflex effect on circulation and respiration from contracting skeletal muscle. *Am J Physiol* 1977; 233: H374-H378.
72. Clement DL. Neurogenic influences on blood pressure and vascular tone from peripheral receptors during muscular contraction. *Cardiology* 1976; 61 (Suppl I): 65-68.
73. Fisher M, Nutter DO. Cardiovascular reflex adjustments to static muscular contractions in the canine hindlimb. *Am J Physiol* 1974; 226(3): 648-655.
74. Coote JH, Pérez-González JF. The response of some sympathetic neurones to volleys in various afferent nerves. *J Physiol* 1970; 208: 261-278.
75. Asmussen E, Nielsen M. Experiments on nervous factors controlling respiration and circulation during muscular exercise employing blocking of the blood flow. *Acta Physiol Scand* 1964; 60: 103-111.
76. Staunton HP, Taylor SH, Donald KW. Effect of vascular occlusion on the pressor responses to static muscular work. *Clin Sci* 1964; 27: 283-291.
77. Mitchell JH, Kaufman MP, Iwamoto GA. The exercise pressor reflex: its cardiovascular effects, afferent mechanisms and central pathways. *Ann Rev Physiol* 1983; 45: 229-242.
78. Ramsay AG. Effects of metabolism and anesthesia on pulmonary ventilation. *J Appl Physiol* 1959; 14: 102-104.
79. Rein H. Die inter Ferez der vasomotorischen Regulation. *Klin Wochenschr* 1930; 9: 1485-1489.
80. Kohrman RM, Nolasco JB, Wiggers CJ. Types of afferent fibers in the phrenic nerve. *Am J Physiol* 1947; 151: 547-553.
81. McCallister LW, McCoy KW, Connelly JC, Kaufman MP. Stimulation of group III and IV phrenic afferents reflexly decreases total lung resistance in dogs. *J Appl Physiol* 1986; 61: 1346-1351.
82. Suspinski GS, Stofan TDD, DiMarco AF. Effect of intraphrenic injection of potassium on diaphragm activation. *J Appl Physiol* 1993; 74(3): 1186-1194.
83. Jammes Y, Buchler B, Delpierre S, Rasidakis A, Grimaud C, Roussos C. Phrenic afferents and their role in inspiratory control. *J Appl Physiol* 1986; 60: 854-860.
84. Speck DF. Supraspinal involvement in the phrenic-to-phrenic inhibitory reflex. *Brain Res* 1987; 414: 169-172.
85. Speck DF, Revelette WR. Attenuation of phrenic motor discharge by phrenic nerve afferents. *J Appl Physiol* 1987; 62: 941-945.
86. Suspinski GS, DiMarco AF, Hussein F, Altose MD. Alterations in respiratory muscle activation in the ischemic fatigued canine diaphragm. *J Appl Physiol* 1989; 67: 720-729.
87. Burnet H, Lenoir P, Jammes Y. Changes in respiratory muscle activity in conscious cats during experimental dives at 101 ATA. *J Appl Physiol* 1992; 73:465-472.
88. Aubier M, Trippenbach T, Roussos C. Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock. *J Appl Physiol* 1981; 51: 499-508.
89. Roussos C. Ventilatory muscle fatigue governs breathing frequency. *Clin Respir Physiol* 1984; 20: 445-451.
90. Gallagher CG, Im Hof V, Younes M. Effect of inspiratory muscle fatigue on breathing pattern. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1152-1158.
91. Mador MJ, Acevedo FA. Effect of inspiratory muscle fatigue on breathing pattern during inspiratory resistive loading. *J Appl Physiol* 1991; 70: 1627-1632.
92. Woods JJ, Furbush F, Bigland-Ritchie B. Evidence for a fatigue-induced reflex inhibition of motoneuron firing rates. *J Neurophysiol* 1987; 58: 125-137.
93. Dousset E, Decherchi P, Grelot L, Jammes Y. Effects of chronic hypoxemia on the afferent nerve activities from skeletal muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1476-1480.
94. Dousset E, Decherchi P, Grelot L, Jammes Y. Comparison between acute and chronic hypoxemia effects on muscle afferent activities from tibialis anterior muscle. *Exp Brain Res* 2003;148:320-327.
95. Dousset E, Steinberg JG, Balon N, Jammes Y. Effects of acute hypoxemia on force and surface EMG during sustained handgrip. *Muscle Nerve* 2001; 24: 364-371.
96. Caquelard F, Burnet H, Tagliarini F, et al. Effects of prolonged hypobaric hypoxia on human skeletal muscle function and electromyographic events. *Clin Sci* 2000; 98: 329-337.
97. Faulkner JA, Brooks SV, Opitck JA. Injury to skeletal muscle fibers during contractions: conditions of occurrence and prevention. *Phys Ther* 1993; 73:911-921.
98. Nicol C, Komi PV, Marconnet P. Fatigue effects of marathon running on neuromuscular performance. I. Changes in muscle force and stiffness characteristics. *Scand J Med Sci Sports* 1991; 1:10-17.