

Université de Montréal

**Effets à long terme des traumatismes cranio-cérébraux  
légers : facteurs influençant l'évolution**

par Camille Larson-Dupuis

Département de Psychologie  
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée  
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae doctor (Ph.D.)  
en Psychologie – recherche et intervention  
option Neuropsychologie clinique

octobre 2019

© Camille Larson-Dupuis, 2019

Université de Montréal  
Unité académique : département de Psychologie, Faculté des Arts et Sciences

---

*Cette thèse intitulée*

**Effets à long terme des traumatismes cranio-cérébraux légers : facteurs influençant l'évolution**

*Présentée par*

**Camille Larson-Dupuis**

*A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes*

**Simona Brambati, Ph.D.**  
Présidente-rapporteur

**Louis De Beaumont, Ph.D.**  
Directeur de recherche

**Julie Carrier, Ph.D.**  
Codirectrice

**Miriam Beauchamp, Ph.D.**  
Membre du jury

**Mylène Aubertin-Leheudre, Ph.D.**  
Examinatrice externe

## Résumé

La présente thèse porte sur les effets à long terme des traumatismes craniocérébraux légers (TCCL), incluant les commotions cérébrales, ainsi que sur certains facteurs influençant l'évolution post-blessure chez deux populations considérées vulnérables, soit les athlètes féminines ainsi que les adultes vieillissants. Dans une première étude, les capacités olfactives d'athlètes féminines commotionnées, mais asymptomatiques, ont été évaluées en moyenne deux ans après la dernière commotion. L'intérêt de cette étude réside principalement dans l'investigation du rôle potentiel du polymorphisme BDNF Val66Met (BDNF<sub>Met</sub>), associé à une sécrétion réduite de la protéine BDNF impliquée dans la neuroplasticité, pour expliquer les variations du fonctionnement olfactif post-commotion. Dans une deuxième étude, les effets cognitifs d'avoir subi un seul TCCL ont été caractérisés chez des individus âgés de 50 à 70 ans ayant subi leur blessure environ cinq ans plus tôt. Cette caractérisation est particulièrement pertinente alors que la majorité des études s'intéressant aux effets à long terme de cette blessure ont étudié des individus ayant subi de multiples TCCL. De plus, cette étude visait à évaluer si un programme d'entraînement physique aérobie de douze semaines permettrait d'améliorer les fonctions cognitives altérées chez les TCCL comparativement aux contrôles.

Les résultats de la présente thèse permettent d'abord de mieux caractériser certains effets à long terme du TCCL. Plus précisément, la première étude suggère un patron de fonctionnement olfactif distinct selon le génotype BDNF chez les athlètes féminines commotionnées. Ainsi, les porteuses du BDNF<sub>Met</sub> ont significativement mieux performé que les BDNF<sub>Val</sub> aux différentes tâches olfactives. Puisque cette relation génétique n'était pas présente chez les participantes contrôles, ces résultats suggèrent que le fonctionnement

olfactif, suite à une commotion cérébrale, est, du moins en partie, médié par le polymorphisme BDNF<sub>Met</sub>. La deuxième étude suggère, pour sa part, des effets cognitifs à long terme d'avoir subi un seul TCCL chez des individus sédentaires, mais en santé, âgés de 50 à 70 ans. Ainsi, les participants TCCL ont moins bien performé que les participants contrôles, appariés pour l'âge et le sexe, aux tâches neuropsychologiques mesurant des aspects de la vitesse de traitement de l'information, du fonctionnement exécutif (planification, fluence verbale) et de la mémoire visuelle. Cette étude n'a toutefois pas relevé de différence sur le plan de l'attention, de l'inhibition, de la mémoire verbale et des habiletés visuoconstructives. Ces résultats cognitifs sont un ajout intéressant à la littérature, car ils surviennent chez des individus qui ne présentaient aucun des facteurs de risque (maladie chronique, problème de santé mentale) typiquement associés aux effets à long terme des TCCL. En ce qui a trait au deuxième volet de l'étude, l'exercice physique aérobie a permis d'améliorer les capacités cardiorespiratoires (VO<sub>2</sub>max) des patients TCCL davantage que les étirements (condition contrôle). Toutefois, dans ce petit échantillon de seize participants, l'exercice aérobie n'a pas permis d'améliorer les fonctions cognitives altérées des patients TCCL. Différentes explications possibles sont abordées afin de guider les futures études.

**Mots-clés:** TCCL, commotion cérébrale, effets à long terme, BDNF, Val66Met, olfaction, cognition, vieillissement, exercice physique, aérobie

## **Abstract**

The following thesis investigates the long-term effects of mild traumatic brain injury (mTBI), including concussions, and factors influencing post-injury evolution in two vulnerable populations: female athletes and aging individuals. In a first study, olfactory capacities of asymptomatic concussed female athletes were evaluated an average of two years after their last concussion. The appeal of this study lies mainly in its investigation of the potential role of the BDNF Val66Met (BDNF<sub>Met</sub>) polymorphism, which is associated with reduced secretion of the BDNF neuroplasticity protein, on post-concussion olfactory variations. In a second study, cognitive effects of sustaining a single mTBI were assessed in individuals between 50 and 70 years old who sustained their injury on average five years earlier. This characterization is particularly relevant given that most studies focusing on long-term effects of this injury have studied individuals having sustained multiple mTBI. Furthermore, this study also aimed to evaluate if a twelve-week aerobic exercise program would allow improvements of altered cognitive functions in mTBI patients.

Results from the following thesis first allow to better describe some long-term effects of mTBI. More precisely, the first study suggests different patterns of olfactory functioning according to BDNF genotype in female concussed athletes. Thus, BDNF<sub>met</sub> carriers performed significantly better than BDNF<sub>val</sub> carriers at the different olfactory tasks. Given that this genetic relationship was not present in control participants, these results suggest that olfactory functioning following a concussion is, at least in part, mediated by the BDNF<sub>met</sub> polymorphism. As for the second study, it suggests long-term cognitive effects of having sustained a single mTBI in sedentary, but healthy, individuals between the ages of 50 and 70. Indeed, mTBI participants showed lower performance when compared to age and sex-matched

control participants on neuropsychological tasks measuring aspects of processing speed, executive functioning (planning, verbal fluency) and visual memory. This study did not find any difference regarding attention, inhibition, verbal memory and visuoconstructive abilities. These cognitive results are an interesting contribution to the literature as they occur in individuals presenting no risk factor (chronic disease, mental health disorders) typically associated with long-term effects of mTBI. Regarding the second phase of this study, aerobic exercise improved cardiorespiratory fitness (VO<sub>2</sub>max) more than stretching (control condition) in mTBI patients. However, in this small sample of sixteen participants, aerobic exercise did not allow to improve altered cognitive functions in mTBI participants. Different possible explanations are addressed to guide future studies.

**Keywords:** mTBI, concussion, long-term effects, BDNF, Val66Met, olfaction, cognition, aging, physical exercise, aerobic exercise

# Table des matières

RÉSUMÉ.....	I
ABSTRACT.....	III
TABLE DES MATIÈRES.....	V
LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES FIGURES.....	VIII
LISTE DES SIGLES.....	IX
REMERCIEMENTS.....	XI
<b>CHAPITRE 1 : CONTEXTE THÉORIQUE .....</b>	<b>1</b>
LE TRAUMATISME CRANIOCÉRÉBRAL LÉGER.....	2
<i>Définition, classification et incidence du TCCL.....</i>	<i>2</i>
<i>Physiopathologie, symptômes en phase aigüe et récupération.....</i>	<i>4</i>
<i>Populations vulnérables .....</i>	<i>7</i>
<i>Effets à long terme.....</i>	<i>9</i>
PLASTICITÉ CÉRÉBRALE.....	11
LE SYSTÈME OLFACTIF .....	14
<i>Le rôle du système olfactif.....</i>	<i>14</i>
<i>L'évaluation des capacités olfactives.....</i>	<i>15</i>
<i>L'atteinte du système olfactif suite à un TCC.....</i>	<i>15</i>
<i>La capacité du système olfactif à se régénérer.....</i>	<i>16</i>
<i>Considérations méthodologiques .....</i>	<i>17</i>
VIEILLISSEMENT .....	17
ACTIVITÉ PHYSIQUE.....	20
<i>Activité physique et cognition.....</i>	<i>20</i>
<i>Exercice physique et populations à risque de troubles cognitifs.....</i>	<i>23</i>
<i>Exercice physique et TCCL.....</i>	<i>24</i>
OBJECTIFS.....	25
<i>Objectifs et hypothèses de la première étude.....</i>	<i>25</i>
<i>Objectifs et hypothèses de la deuxième étude .....</i>	<i>26</i>

<b>CHAPITRE 2 : MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS .....</b>	<b>28</b>
ARTICLE 1: IMPACT OF BDNF VAL66MET POLYMORPHISM ON OLFACTORY FUNCTIONS OF FEMALE CONCUSSED ATHLETES .....	29
ARTICLE 2: SUBTLE LONG-TERM COGNITIVE EFFECTS OF A SINGLE MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY AND THE IMPACT OF A THREE-MONTH AEROBIC EXERCISE INTERVENTION .....	58
<b>CHAPITRE 3: DISCUSSION GÉNÉRALE.....</b>	<b>87</b>
RAPPEL DES OBJECTIFS ET SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX RÉSULTATS.....	88
EFFETS À LONG TERME DES TCCL .....	89
FACTEURS INFLUENÇANT L'ÉVOLUTION POST-TCCL .....	92
<i>TCCL et polymorphisme BDNFmet</i> .....	92
<i>L'exercice physique comme intervention chez les TCCL</i> .....	95
ACTIVITÉ PHYSIQUE, BDNF ET POLYMORPHISMES .....	97
<i>Exercice physique et polymorphisme BDNFmet</i> .....	98
LIMITES ET PISTES DE RÉFLEXION SUPPLÉMENTAIRES .....	99
<i>Première étude (olfaction)</i> .....	99
<i>Deuxième étude (exercice)</i> .....	101
CONCLUSION .....	104
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>106</b>
<b>ANNEXE: LISTE DES AUTRES ARTICLES PUBLIÉS AU COURS DU DOCTORAT .....</b>	<b>I</b>



## Liste des tableaux

### Article 1

Table 1. Participants' characteristics. ....	37
Table 2. Two-tailed Pearson correlation coefficients (R) between olfactory scores and concussion history markers in concussed participants by BDNF genotype. ....	44

### Article 2

Table 1. Participants' characteristics at baseline .....	64
Table 2. Comparing mTBIs and control participants at baseline (ANOVAs).....	69
Table 3. Effects of intervention on fitness and cognitive variables of interest in aging mTBI patients .....	71
Table 4. Effects of intervention on other cognitive variables in aging mTBI patients.....	73
Table 5. Main effect of time on neuropsychological variables of interest in aging mTBI patients .....	75

## Liste des figures

### Article 1

Figure 1. Mean olfactory tests results as a function of BDNF genotype in controls and concussed athletes..... 43

### Article 2

Figure 1. Individual changes per variable of interest following intervention..... 72

## Liste des sigles

BDNF: Brain-derived neurotrophic factor (Facteur neurotrophique dérivé du cerveau)

BDNFmet: Porteurs du polymorphisme BDNF Val66Met

BDNFval: Porteurs du polymorphisme BDNF Val66Val

LTD: Long-term depression (Dépression à long terme)

LTP: Long-term potentiation (Potentialisation à long terme)

Met: Methionine

mTBI: Mild traumatic brain injury

OB: Olfactory bulb

SSIT: Sniffin' Stick Inventory Test

TBI: Traumatic brain injury

TCC: Traumatisme craniocérébral

TCCL : Traumatisme craniocérébral léger

Val : Valine

VO<sub>2</sub>max : Volume d'oxygène maximal

*À mes grands-parents,  
Paula, Laurier, Kay, Linda et Don.*

## Remerciements

Je tiens d'abord à remercier mes directeurs de thèse, Louis De Beaumont et Julie Carrier. Louis, merci pour la confiance que tu m'as accordée tout au long de mon parcours doctoral. Merci également d'avoir facilité mon cheminement par ton efficacité, ta disponibilité et tes conseils. Merci pour toutes les conversations - tant celles sur la recherche que celles qui ont dévié sur d'autres sujets. Ce fut un privilège d'être l'une de tes premières étudiantes et de participer à l'éclosion du laboratoire. Julie, merci pour ton soutien et tes judicieux conseils tant au plan scientifique que personnel. Merci particulièrement pour ta présence dans les moments plus difficiles.

Je souhaite également remercier Johannes Frasnelli et Véronique Pepin pour leur précieuse collaboration sur les projets inclus dans cette thèse. Merci à Émilie Chamard de m'avoir généreusement prise sous son aile et de m'avoir ouvert plusieurs portes en recherche ainsi qu'en enseignement. Merci également à mes collègues du laboratoire, notamment Christelle, Marie-Ève, Edith et Martine pour tout le temps que vous avez consacré aux projets. Merci à tous pour les bons moments, le soutien et l'envie de se dépasser tout en respectant nos valeurs.

Un très grand merci à mes superviseurs cliniques pour tout ce qu'ils m'ont apporté professionnellement et personnellement. Merci à Alessandra Schiavetto, Amélie Racette, Caroline Janelle, Simon Charbonneau, Sylvie Champagne et Véronique Chassé.

Merci à ma cohorte. Charlotte, Maude J., Pénélope et Simon, nos chemins se sont croisés moins souvent en fin de parcours, mais, à chaque fois, nous nous sommes compris et ça m'a fait le plus grand bien.

Maude, Gabriel et Geneviève. Mes amis. Nous avons partagé cette aventure ensemble, quotidiennement. Merci pour les émotions partagées et les encouragements mutuels. Merci pour le 7310, les soupers décadents, les fins de semaine bien remplies, les sorties à New York,

les conversations sur Messenger, les GIFs et les photos de chats. Je suis confiante que notre amitié perdurera à travers le temps.

Un énorme merci à mes collègues et amis du programme. Vous m'avez rapidement intégrée comme l'une des vôtres et vous avez agrémenté mon parcours de tant de beaux moments. J'apprécie également votre écoute et tous les précieux conseils que vous m'avez offerts. Merci à Bianca, Geneviève, Isabelle, Jenny, Natacha, Pierre-Olivier, Sara, Synthia, Sébastien, Vincent, et tous les autres.

À ma famille, mille mercis. Merci à mes parents, Kathleen et Jean-Pierre, pour leur soutien inconditionnel. Vous avez toujours favorisé un climat propice à la réussite et mon parcours doctoral n'y fait pas exception. Vous m'avez accueillie à d'innombrables reprises pour des fins de semaine de rédaction où vous ne m'avez « dérangée » que pour me dire que les repas étaient servis. Vous n'avez jamais insisté quand je n'avais pas la tête à jaser de mes progrès et vous avez tendu l'oreille sans jugement quand j'en avais besoin. Je ne vous remercierai jamais assez. Alex, ma grande petite sœur, je sais que je peux toujours compter sur toi et notre relation m'est très chère. Merci à mes grands-parents – pour votre amour et votre curiosité intellectuelle, vous êtes les fondations de cette réussite. Merci à ma belle-famille, Josée, Luc, Vincent et Claudie, pour votre soutien et pour les beaux moments partagés ces dernières années. Marianne, ma personne, merci d'avoir vécu les hauts et les bas avec moi. Merci pour ton soutien, ta compréhension et ton amour. Merci d'être la personne que tu es et de me permettre d'être celle que je suis.

# **Chapitre 1 : Contexte théorique**

L'incidence de traumatismes craniocérébraux légers (TCCL) est estimée à environ 42 millions annuellement à travers le monde (Gardner & Yaffe, 2015). Bien que le pronostic de récupération soit généralement favorable, certains individus sont aux prises avec des effets à long terme suivant un TCCL (Mayer, Quinn, & Master, 2017). Il importe donc de mieux caractériser ces effets et d'identifier les facteurs ayant un rôle sur l'évolution post-TCCL, que ce soit pour pouvoir suivre plus étroitement les individus vulnérables et/ou, idéalement, pour pouvoir influencer positivement le pronostic. La présente thèse s'intéresse à ces enjeux sous l'angle de certains facteurs de risque (génotype, âge) et de protection (exercice physique) potentiels. Afin d'introduire les études réalisées, les concepts importants ainsi que la littérature récente pertinente sont d'abord présentés.

## **Le traumatisme craniocérébral léger**

### **Définition, classification et incidence du TCCL**

Un traumatisme craniocérébral (TCC) est défini comme étant une altération du fonctionnement cérébral, ou une autre évidence de pathologie cérébrale, résultant d'une force externe (Menon et al., 2010). Celui-ci peut être pénétrant, c'est-à-dire une blessure ouverte à la tête (fracture du crâne), ou non pénétrant (blessure fermée à la tête) (Blennow et al., 2016). Les causes les plus fréquentes de TCC sont les chutes et les accidents de la route (Langlois, Rutland-Brown, & Wald, 2006; Roozenbeek, Maas, & Menon, 2013). Les contacts accidentels avec un objet ou une personne, survenant généralement en contexte récréatif ou lors d'accidents de travail, ainsi que les agressions sont aussi responsables de bon nombre de ces blessures (Langlois et al., 2006).



Les principales manifestations cliniques aiguës du TCC sont une altération de l'état de conscience (perte de conscience, confusion), une amnésie post-traumatique et/ou la présence de lésions intracrâniennes et de signes neurologiques (signes focaux, convulsions, pertes d'équilibre, vomissements) (Blennow et al., 2016). L'étendue et l'ampleur de ces manifestations varient en fonction du degré de sévérité du TCC. Ainsi, le score au Glasgow Coma Scale (GCS), une échelle indiquant l'état de conscience et allant de 3 (coma profond) à 15 (parfaitement conscient), est plus bas en fonction de la sévérité du traumatisme (Hawryluk & Manley, 2015). La durée de l'altération de l'état de conscience ainsi que celle de l'amnésie post-traumatique sont généralement prolongées dans le cas de TCC sévères (perte de conscience de plus de 24 heures et amnésie de plus de 7 jours) ou modérés (perte de conscience de 30 minutes à 24 heures et amnésie de 1 à 7 jours) (Blennow et al., 2016). Dans le cas d'un TCC léger (TCCL), l'altération de l'état de conscience est d'une durée de moins de 30 minutes, le score au GCS se situe entre 13 et 15 et l'amnésie post-traumatique est d'une durée inférieure à 24 heures (Blennow et al., 2016).

Les TCCL peuvent, à leur tour, être divisés selon certains critères. Le TCCL simple implique un scan négatif alors que le TCCL complexe est caractérisé par un scan positif (Iverson et al., 2012). Le terme « commotion cérébrale » est souvent utilisé de façon interchangeable avec le terme TCCL. Bien que certains considèrent que la commotion cérébrale est une pathologie distincte du TCCL, la plupart s'entendent pour dire qu'elle est plutôt un type de TCCL (Rabinowitz, Li, & Levin, 2014). Ainsi, la commotion cérébrale, terme à privilégier lorsque la blessure survient dans un contexte sportif, est caractérisée par une perturbation temporaire du fonctionnement et n'inclut pas d'anomalie à la neuroimagerie (scan négatif) (McCroory et al., 2013).

Bien que les TCCLs comportent, par définition, des symptômes moins sévères que les autres TCCs, il n'en demeure pas moins qu'ils constituent une problématique de santé importante dans la société. En effet, les TCCLs représentent environ 70 à 90% des TCCs subis annuellement selon des données américaines (Cassidy et al., 2004). Puisque plusieurs individus ne consultent pas un professionnel de la santé suite à cette blessure, il est difficile d'estimer avec certitude sa prévalence (Setnik & Bazarian, 2007). Néanmoins, des épidémiologistes estiment que l'incidence mondiale annuelle se situe autour de 42 millions (Gardner & Yaffe, 2015). Certaines populations sont particulièrement à risque de subir un TCCL, notamment les athlètes, les militaires et les victimes de violence conjugale. En ce qui a trait aux athlètes, il a été estimé qu'entre 1,6 et 3,8 millions de commotions cérébrales surviennent annuellement dans un contexte sportif aux États-Unis (Langlois et al., 2006). Ce chiffre pourrait être conservateur considérant qu'il remonte à une quinzaine d'années et que la tendance est à une hausse des diagnostics, notamment en raison de la médiatisation des impacts de cette blessure (Voss et al., 2015). Ceci a permis d'en sensibiliser plus d'un à mieux reconnaître les symptômes, bien que cette reconnaissance des symptômes demeure imparfaite. Bref, il importe de bien comprendre cette pathologie afin d'assurer la meilleure prise en charge possible aux millions de personnes touchées annuellement.

### **Physiopathologie, symptômes en phase aigüe et récupération**

Lors d'un TCC, le cerveau, qui baigne dans le liquide céphalo-rachidien, entre brusquement en contact avec la boîte crânienne. L'accélération (impulsion), la décélération (impact) et la rotation sont trois autres forces biomécaniques majeures pouvant causer des dommages aux tissus neuronaux par la compression, la distorsion et la déformation de ceux-ci (Blennow et al., 2016). Il a été suggéré que l'accélération linéaire serait responsable de lésions

superficielles, alors que les mouvements de rotation expliqueraient les atteintes cérébrales plus profondes dont les dommages à la matière blanche (Greve & Zink, 2009). Le phénomène de coup-contre-coup, où le cerveau frappe d'abord la boîte crânienne au niveau du lieu d'impact avant de se heurter à la région opposée, peut également contribuer aux dommages observés (Drew & Drew, 2004).

Les dommages ainsi causés lors de l'application des forces mécaniques sont qualifiés de blessures primaires. Celles-ci comprennent les lésions locales (fractures du crâne, hématomes intracrâniens, lacérations, contusions) et les lésions diffuses (lésions axonales diffuses) (Greve & Zink, 2009). La sévérité des séquelles est notamment liée à l'étendue et à la localisation des lésions subies et varient donc considérablement d'un patient à l'autre. D'autres atteintes prennent plus de temps à se manifester et résultent de l'insulte secondaire, soit la réponse cellulaire à la blessure. En effet, le TCC entraîne une cascade complexe de changements biochimiques et métaboliques qui crée un déséquilibre entre la livraison d'oxygène aux neurones (diminuée) et la consommation cérébrale en oxygène (augmentée en raison de l'augmentation du métabolisme) pouvant mener ultimement à une blessure hypoxique et à la mort cellulaire (Giza & Hovda, 2014; McGinn & Povlishock, 2016).

Ces déséquilibres aux niveaux neurochimique et neurométabolique contribueraient aux symptômes observés en phase aiguë suite à un TCCL (Rabinowitz et al., 2014). Ces symptômes incluent des réponses neurologiques (dont les céphalées, les étourdissements, les nausées et les troubles sensitifs), des troubles affectifs et comportementaux (dont l'impulsivité, l'irritabilité, la désinhibition et l'apathie) ainsi que des plaintes cognitives (dont des atteintes de la vitesse de traitement de l'information, de la mémoire, de l'attention, et des

fonctions exécutives) (Belanger & Vanderploeg, 2005; Prince & Bruhns, 2017; Riggio & Wong, 2009).

Le temps de récupération suite à un TCCL varie en fonction de la population étudiée. Dans le cas des commotions cérébrales du sport, le rétablissement est généralement observé à l'intérieur d'un délai de 10 jours (Teel, Marshall, Shankar, McCrea, & Guskiewicz, 2017), ce qui est plus rapide que pour les TCCL survenant dans d'autres contextes. En effet, la littérature qui s'intéresse à la population générale suggère, de son côté, que la majorité des symptômes associés aux TCCL se résorbent à l'intérieur de trois mois (Rohling et al., 2011). Plusieurs facteurs peuvent contribuer à expliquer cette différence. D'abord, les forces mécaniques, les attributs physiques des athlètes ainsi que leur excellente santé générale pré-accidentelle pourraient résulter en des blessures moins sévères (Rabinowitz et al., 2014). De plus, la motivation des athlètes à retourner au jeu pourrait les mener à minimiser les symptômes, camouflant ainsi certaines difficultés (Bailey, Echemendia, & Arnett, 2006; Rabinowitz, Merritt, & Arnett, 2015).

Lorsque certains symptômes perdurent au-delà de la période attendue, l'hypothèse du syndrome post-commotionnel (SPC) est alors soulevée. Ce syndrome regroupe des symptômes non-spécifiques, soit des symptômes pouvant également être présents dans d'autres conditions médicales ainsi que chez des individus sains (Broshek, De Marco & Freeman, 2015). Ceux-ci incluent maux de tête, fatigue, étourdissements, irritabilité, difficultés cognitives, perturbations du sommeil, symptômes dépressifs et/ou anxieux, etc. (Broshek et al., 2015). En raison de la non-spécificité de ces symptômes, il importe d'être prudent afin de ne pas attribuer ces symptômes au TCCL de façon erronée. De plus, certaines études suggèrent que la présence de ces symptômes post-commotionnels persistants (plus de trois mois post-blessure) est surtout

associée à des facteurs autres que la blessure elle-même. Ainsi, une étude de Ponsford et collègues (2012) suggère notamment que les meilleurs prédicteurs de symptômes commotionnels persistants sont la présence de facteurs psychiatriques prémorbides ainsi que la présence d'anxiété post-blessure. Ceci est cohérent avec différents modèles de récupération post-TCC qui évoquent la présence d'une interaction entre des facteurs personnels (physiques et psychologiques) ainsi que des facteurs situationnels afin d'expliquer la présence prolongée de symptômes (Broshek et al., 2015). Le modèle de Kay, présenté dès 1992, propose notamment la présence d'une boucle d'interaction négative entre les atteintes neuropsychologiques et psychologiques. En bref, la présence de légères difficultés cognitives pourrait augmenter la présence d'anxiété qui pourrait amplifier à son tour la présence de difficultés cognitives et ainsi de suite.

Dans le cadre des études de la présente thèse, les participants potentiels ont été exclus s'ils présentaient des comorbidités psychiatriques afin d'éliminer cette variable confondante de l'équation, permettant ainsi d'isoler davantage l'impact de la blessure elle-même sur la récupération.

### **Populations vulnérables**

Certaines populations sont plus vulnérables aux effets des TCCLs. Parmi celles-ci se retrouvent notamment les athlètes féminines ainsi que les individus plus âgés, deux groupes dont il sera question dans la présente thèse.

D'abord, les athlètes sont particulièrement à risque de subir un TCCL en raison du risque accru de contact avec un individu (adversaire ou coéquipier) ou une surface lors de la pratique de certains sports. Parmi ceux-ci, les athlètes féminines semblent avoir un plus grand

risque de subir une commotion cérébrale que leurs homologues masculins (Covassin, Moran, & Elbin, 2016; Merritt, Padgett, & Jak, 2019). De plus, certaines études suggèrent qu'elles expérimenteraient davantage de symptômes et prendraient plus de temps à récupérer (Covassin, Moran, & Elbin, 2016; Merritt, Padgett, & Jak, 2019). Au plan cognitif, les résultats sont mitigés, mais il a été rapporté que les femmes auraient des difficultés plus importantes au plan de la vitesse de traitement de l'information et de la mémoire visuelle (Broshek et al., 2005; Covassin et al., 2018). Par ailleurs, elles présenteraient également davantage de symptômes somatiques, de migraines, de fatigue et de symptômes émotionnels (Covassin et al., 2018). Ces résultats seraient partiellement attribuables au fait que les femmes commotionnées rapporteraient davantage leurs symptômes que les athlètes masculins, mais également en raison de facteurs physiques et biologiques (Bazarian, Blyth, Mookerjee, He, & McDermott, 2010; Brown, Elsass, Miller, Reed, & Reneker, 2015; Merritt et al., 2019). Ainsi, au plan physique, les femmes présentent généralement une force du cou inférieure à celle des hommes, ce qui résulterait en une plus grande accélération de la tête/du cou lors d'un impact, augmentant le risque de commotion cérébrale (Tierney et al. 2005; Tierney et al. 2008). Au plan biologique, certains ont soulevé des différences sexuelles en ce qui a trait au métabolisme et à l'anatomie du cerveau (Merritt et al., 2019), alors que d'autres ont mis en lumière l'impact de facteurs hormonaux. En effet, les niveaux de progestérone et d'estrogène pourraient avoir un rôle neuroprotecteur dans un contexte de TCCL (Bazarian et al., 2010; Resch et al., 2017). Toutefois, chez les femmes, cela pourrait dépendre de la phase du cycle menstruel dans laquelle la femme se trouve au moment de l'accident et, au contraire, un trop haut niveau de progestérone pourrait être néfaste. Ceci serait notamment le cas lorsque la femme se trouve

dans la phase lutéale de son cycle menstruel, où les niveaux de progestérone sont naturellement plus élevés (Resch et al. 2017).

En plus du sexe, l'âge est également un facteur de vulnérabilité. Il a été rapporté qu'un an après l'accident, environ 20% des victimes de TCCL ne sont pas de retour au travail et que près de 15% rapportent des plaintes cognitives (Bloom et al., 2018; Roe, Sveen, Alvsaker, & Bautz-Holter, 2009). Un des facteurs influençant le retour au travail ainsi que les plaintes cognitives s'avère être l'âge des patients; les patients plus âgés ayant un pronostic significativement plus négatif (Fraser, Downing, Biernacki, McKenzie, & Ponsford, 2019; Testa, Malec, Moessner, & Brown, 2005). La section vieillissement de la présente introduction s'attarde plus en détails à ce facteur de vulnérabilité.

### **Effets à long terme**

La littérature des deux dernières décennies suggère des effets à long terme du TCCL. D'abord, bien que les athlètes universitaires (début vingtaine) ayant subi un TCCL montrent un profil neuropsychologique plutôt normal dans les mois suivant l'accident (De Beaumont, Brisson, Lassonde, & Jolicoeur, 2007), des techniques avancées de neuroimagerie permettent de déceler des anomalies persistantes chez ceux-ci (De Beaumont, Lassonde, Leclerc, & Theoret, 2007; De Beaumont et al., 2011; De Beaumont, Tremblay, Poirier, Lassonde, & Theoret, 2012). Ainsi, ces anomalies suggèrent que le cerveau n'est pas complètement rétabli malgré la disparition des symptômes cliniques. De plus, la littérature suggère que les effets des TCCLs peuvent suivre les individus toute leur vie. En effet, une étude épidémiologique pionnière a démontré que les risques de souffrir d'un trouble cognitif léger étaient cinq fois plus élevés chez les joueurs de football professionnels retraités ayant subi une ou plusieurs commotions cérébrales comparativement à ceux n'en ayant jamais subi (Guskiewicz et al.,

2005). Dans le même ordre d'idées, une étude de De Beaumont et collègues (2009) a démontré un déclin plus important de la mémoire et des fonctions exécutives chez d'anciens athlètes sexagénaires ayant subi une ou plusieurs commotions cérébrales pendant leur vingtaine, lorsque comparés à leurs coéquipiers n'en ayant jamais subi. De plus, l'ampleur du déclin était liée à l'étendue des anomalies constatées au niveau des structures cérébrales impliquées dans ces fonctions (Tremblay et al., 2013). De même, Monti et collègues (2013) ont mis en lumière une atteinte de la mémoire corrélant avec des anomalies structurelles (i.e. volume hippocampique réduit) chez des individus ayant subi un ou plusieurs TCCLs des dizaines d'années plus tôt. Soulignons que ces effets à long terme sont souvent attribués à l'aspect répétitif et cumulatif de cette blessure dans un contexte sportif ou militaire. Pour cette raison, les résultats émergeant de la recherche sur les commotions cérébrales répétées doivent être interprétés prudemment lorsqu'intéressé par les effets à long terme de cette blessure. En effet, dans la population générale, subir un seul TCCL, plutôt que plusieurs, pourrait être plus fréquent. Néanmoins, bien que la littérature demeure limitée et présente des résultats mixtes, certaines études suggèrent des effets délétères similaires chez des individus ayant subi un seul TCCL (Gardner et al., 2014; Konrad et al., 2011; Lee et al., 2013; Vanderploeg, Curtiss, & Belanger, 2005). Ces effets varient entre des difficultés subtiles et des déficits cognitifs considérables touchant notamment les fonctions attentionnelles, la mémoire de travail, l'apprentissage, la mémoire à long terme, ainsi que les fonctions exécutives chez des adultes d'âge moyen ayant subi leur TCCL six à huit ans plus tôt (Konrad et al., 2011; Vanderploeg et al., 2005). De plus, ces difficultés pourraient être plus importantes chez des adultes plus âgés (Gardner et al., 2014; Lee et al., 2013).



Dans les prochaines sections, il sera davantage question des effets à long terme du TCCL ainsi que de la plasticité cérébrale considérée comme étant sous-jacente aux processus de récupération.

## **Plasticité cérébrale**

Les causes des effets chroniques des TCCL demeurent peu documentées, mais une perturbation des mécanismes de plasticité cérébrale pourrait bien être une partie de l'explication. La plasticité cérébrale réfère à la capacité du cerveau à se modifier afin de permettre toute modification du fonctionnement (Gulyaeva, 2017). Cette capacité est essentielle au bon fonctionnement cognitif, particulièrement lorsque le cerveau doit se réorganiser après une blessure. La potentialisation et la dépression à long terme sont deux mécanismes de plasticité synaptique importants impliqués dans la formation, la réorganisation et la réparation des synapses (Cooke & Bliss, 2006). La potentialisation à long terme (LTP, de l'anglais *long-term potentiation*) est l'activité concomitante d'éléments pré- et post-synaptique permettant la facilitation de la transmission chimique, alors que la dépression à long terme (LTD, de l'anglais *long-term depression*) est une diminution durable de l'efficacité synaptique nécessaire afin de permettre de nouveaux apprentissages (Cooke & Bliss, 2006).

Une étude réalisée par De Beaumont et collègues (2012) a démontré que le cerveau commotionné de jeunes adultes (dans la vingtaine) démontre une atteinte des mécanismes de plasticité LTP qui persiste après la disparition des symptômes et au-delà de neuf mois après la blessure. Il a été démontré que les mécanismes de LTP dépendent de la disponibilité de neurotrophines (Leal, Comprido, & Duarte, 2014). Les neurotrophines, qui appartiennent à la grande famille des facteurs de croissance, sont des protéines qui régulent différentes voies de

signalisation cellulaire associées à la croissance, la différenciation et la survie des neurones (Lu, Pang, & Woo, 2005). Elles jouent donc un rôle essentiel dans la neurogénèse et la plasticité du cerveau. Celles-ci incluent le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), le *nerve growth factor* (NGF), le *neurotrophin-3* (NT-3) et le *neurotrophin-4/neurotrophin-5* (NT-4/5). Ces protéines interagissent avec deux classes de récepteurs : les récepteurs de tyrosine kinase (Trk) ainsi que les récepteurs p75 (Bathina & Das, 2015). Parmi les neurotrophines, il est particulièrement pertinent de s'intéresser au BDNF qui est présent dans de nombreuses régions cérébrales et qui est particulièrement associé aux processus de LTP (Fritsch et al., 2010). Le BDNF est sécrété par un gène du même nom et il existe plusieurs polymorphismes de ce gène. Un des plus communs est le polymorphisme G196A (rs6265), un polymorphisme d'un seul nucléotide menant à une substitution d'acides aminés de valine (Val) à méthionine (Met) au codon 66. Les porteurs de ce polymorphisme sont couramment identifiés comme étant les *Val66Met* ou BDNF<sub>met</sub>, en opposition aux *Val66Val* ou BDNF<sub>val</sub>, la variante attendue (*wild-type*). Notons également que certaines personnes sont porteuses d'une troisième variante, moins commune, soit les *Met66Met*, alors que les deux allèles de valine sont substitués par des allèles de méthionine. Étant donné la rareté de ces cas, les individus *Met66Met* sont inclus au sein du même groupe que les individus *Val66Met* dans la plupart des études (Shen et al., 2018). Environ 30 à 50% de la population caucasienne aurait au moins une copie de l'allèle Met alors que la proportion serait encore plus grande dans d'autres régions du monde (Shen et al., 2018). Ainsi, les différences associées à ce polymorphisme ont une large portée, affectant une quantité importante d'individus.

L'intérêt pour la variante BDNF<sub>met</sub> du gène est attribuable à la réduction significative de sécrétion du BDNF qui y est associée. En effet, l'allèle Met affecterait le trafic

intracellulaire et la localisation synaptique du BDNF, ce qui réduirait de façon significative (jusqu'à 30%) la sécrétion dépendante de l'activité, soit le processus principal de régulation des niveaux de BDNF extra-cellulaires (Chen et al., 2004; Shen et al., 2018; Toh, Ng, Tan, Tan, & Chan, 2018). Cette réduction de BDNF est associée à certaines conséquences cliniques. Au plan anatomique, les porteurs de ce polymorphisme auraient notamment plus de risque de présenter une réduction de leur volume hippocampique (Harrisberger et al., 2015). Pertinemment, une altération de leurs capacités d'apprentissage et de mémoire est également rapportée dans plusieurs études (Toh et al., 2018). Il a également été soulevé que le polymorphisme Met pourrait augmenter le risque de développer certaines maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (Shen et al., 2018). Notons toutefois que les Val66Met ne semblent pas systématiquement désavantagés au plan cognitif. En effet, certaines études suggèrent même que les Val66Met performeraient mieux que les Val66Val sur le plan des fonctions exécutives (Toh et al., 2018). Il s'agit donc d'une dynamique complexe.

Quelques études animales se sont intéressées à l'impact de la protéine BDNF sur la récupération suite à un TCC. Il y aurait notamment une surexpression de BDNF suite à un TCC qui contribuerait à la récupération cérébrale dans les semaines et mois suivant l'accident (Griesbach, Gomez-Pinilla, & Hovda, 2004). Chez l'humain, une étude de Krueger et collègues (2011) démontre que d'être porteur d'au moins un allèle Met permettait une meilleure récupération du fonctionnement exécutif suite à un TCC. Une autre étude du même groupe a associé l'allèle Met avec la préservation de l'intelligence générale, de la mémoire de travail et de la vitesse de traitement de l'information suite à un TCC (Barbey et al., 2014). Par contre, McAllister et collègues (2012) ont trouvé que les individus porteurs de l'allèle Met

présentaient plutôt un plus grand ralentissement de la vitesse de traitement de l'information suite à un TCC léger ou modéré. Face à ces résultats contradictoires, des études additionnelles sont requises afin de clarifier le rôle modulateur du polymorphisme BDNF sur les fonctions post-TCC.

## **Le système olfactif**

Le système olfactif représente un modèle pertinent afin d'étudier la plasticité cérébrale suite à un TCCL. D'abord, les TCCs sont une cause majeure de dysfonction olfactive (Schofield, Moore, & Gardner, 2014). Ensuite, le bulbe olfactif, région du cerveau traitant les informations olfactives, a la capacité de se régénérer (Huart, Rombaux, & Hummel, 2019) et le BDNF, neurotrophine centrale à la neuroplasticité, y joue un rôle prépondérant (Bath et al., 2008).

## **Le rôle du système olfactif**

L'importance du système olfactif repose notamment sur sa capacité à nous alerter d'un danger potentiel dans l'environnement, tel un feu, de la fumée, des agents chimiques toxiques ou un aliment pourri (Santos, Reiter, DiNardo, & Costanzo, 2004). De plus, l'olfaction contribue de façon importante au sens du goût et influence donc les habitudes alimentaires et le poids ainsi que la qualité de vie de façon plus globale (Walliczek-Dworschak & Hummel, 2017). Enfin, une perte des capacités olfactives est associée au développement de certaines maladies neurodégénératives et peut même constituer un signe précurseur dans certains cas. En effet, il a été démontré que la perte olfactive précède le début des symptômes typiquement associés à la démence de type Alzheimer ainsi que la maladie de Parkinson (Attems, Walker, & Jellinger, 2015; Walliczek-Dworschak & Hummel, 2017).

## **L'évaluation des capacités olfactives**

L'être humain n'est pas fiable lorsqu'il est interrogé sur l'intégrité de ses fonctions olfactives. Différents outils plus objectifs ont donc été développés. Parmi ceux-ci, le *Sniffin' Sticks Test* émerge comme une option particulièrement pertinente (Rumeau, Nguyen, & Jankowski, 2016). L'avantage de cet outil est qu'il permet de mesurer différentes composantes de l'olfaction soit le seuil perceptif, la capacité à discriminer différentes odeurs ainsi que la capacité à identifier des odeurs alors que d'autres tests reconnus, tels l'UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*), consiste essentiellement en une évaluation des capacités d'identification olfactive (Rumeau et al., 2016). La description complète de cette méthode et de son administration est incluse dans la section « méthodologie » du premier article de la présente thèse.

## **L'atteinte du système olfactif suite à un TCC**

De Kruijk et ses collègues (2003) ont trouvé qu'un nombre significatif de patients TCCLs démontre une dysfonction olfactive lorsque mesurée deux semaines après l'incident: 22% de leurs patients étaient hyposmiques (réduction des capacités olfactives définies, dans cette étude, par des seuils entre 30-55 *decismels* [dS]), alors que 4% étaient anosmiques (incapables de détecter 55 dS). Ces chercheurs rapportent que, de façon générale, l'hyposmie est présente chez 2% de la population normale d'un âge similaire (moyenne d'environ 35 ans) et l'anosmie chez environ 0,2% de la population (de Kruijk et al., 2003). Deux récentes revues systématiques suggèrent également une prévalence importante de dysfonction olfactive suite à un TCCL (Proskynitopoulos, Stippler, & Kasper, 2016; Schofield et al., 2014). Selon Reden et collègues (2006), environ 10,1% des individus se rétablissent naturellement d'une perte

olfactive post-traumatique. Considérant que le système olfactif a la capacité de se régénérer, ces chercheurs ont jugé que ce taux de récupération était bas et décevant.

### **La capacité du système olfactif à se régénérer**

Le BDNF joue un rôle central dans la neurogénèse du bulbe olfactif (Bath et al., 2008) ainsi que dans l'apprentissage des odeurs à travers son rôle de médiateur des mécanismes de LTP (Nissant, Bardy, Katagiri, Murray, & Lledo, 2009).

Quelques populations neuronales sont générées dans le cerveau des mammifères après la naissance, soit dans la zone subgranulaire de l'hippocampe, associée à la mémoire, ainsi que dans la zone subventriculaire des ventricules latéraux, associée à l'olfaction (Kozareva, Cryan, & Nolan, 2019; Lim & Alvarez-Buylla, 2016). Cette neurogénèse est influencée par plusieurs facteurs, incluant des facteurs de croissance, dont le BDNF (Bath et al., 2008). Des études animales ont révélé que le BDNF régule la neurogénèse du bulbe olfactif en signalant les étapes de migration et de survie des cellules granulaires migrant de la zone subventriculaire des ventricules latéraux vers le bulbe olfactif (Wilson, Best, & Sullivan, 2004; Zigova, Pencea, Wiegand, & Luskin, 1998). Il y a plus de 20 ans, Zigova et collègues (1998) ont trouvé qu'il était possible d'augmenter le nombre de nouveaux neurones dans le bulbe olfactif à travers l'administration intra-ventriculaire de BDNF. De façon importante, Bath et collègues (2008) ont trouvé une réduction de la signalisation chez les souris porteuses de la variante BDNF<sub>met</sub> résultant en une réduction de la survie et de la migration des neurones du bulbe olfactif et occasionnant ainsi une altération dans la capacité de discrimination olfactive. De façon surprenante, Hedner et collègues (2010) ont trouvé une relation inverse chez l'humain. Plus précisément, ils ont trouvé une interaction entre le polymorphisme BDNF et l'âge, de sorte que seuls les individus BDNF<sub>val</sub> démontraient un déclin olfactif accéléré associé au

vieillessement (Hedner et al., 2010). Davantage d'études sont donc nécessaires pour mieux caractériser l'implication des différentes variantes du polymorphisme. Sachant que le BDNF est impliqué dans la récupération post-TCC et que celui-ci est particulièrement présent dans le système olfactif, il semble tout indiquer de s'intéresser à l'impact du polymorphisme BDNFmet sur les fonctions olfactives après une commotion cérébrale.

### **Considérations méthodologiques**

De faibles fonctions olfactives peuvent être liées à d'autres facteurs qu'un TCC, notamment à l'âge et au sexe. Des pertes olfactives graduelles sont présentes dans le vieillissement normal ; les fonctions olfactives sont donc généralement supérieures chez les adultes plus jeunes (Attems et al., 2015). En ce sens, étudier des sujets plus jeunes limite la possibilité que les dysfonctions olfactives soient causées par des facteurs liés à l'âge plutôt qu'aux commotions cérébrales. Les différences de sexe doivent également être prises en considération puisque les femmes performant mieux que les hommes dans la majorité des tâches olfactives (Walliczek-Dworschak & Hummel, 2017).

### **Vieillessement**

Les effets délétères des TCCL sont davantage observables lorsque combinés aux effets du vieillissement. Ceci est peu surprenant considérant les changements structuraux et fonctionnels affectant le cerveau avec l'avancement de l'âge. En effet, le vieillissement normal est associé à des changements au niveau du volume cérébral et de l'intégrité de la matière blanche ainsi qu'à une altération du métabolisme cérébral (Raz & Rodrigue, 2006). De plus, une diminution de l'efficacité des mécanismes de LTP et LTD, affectés lors d'un TCCL, est observée dans le vieillissement normal (Todorova & Blokland, 2017). Cette diminution du

potentiel de plasticité synaptique serait notamment accompagnée d'altérations au niveau synaptique dans l'hippocampe et le cortex préfrontal (Morrison & Baxter, 2012). Cela permet d'expliquer l'atteinte préférentielle, associée au vieillissement, de certaines fonctions sous-tendues par ces régions, soit la mémoire et les capacités d'apprentissage ainsi que les fonctions exécutives.

L'effritement accéléré de la réserve cognitive (i.e. l'optimisation de la performance par le recrutement de différents réseaux cérébraux (Stern, 2009)), pourrait être responsable de l'effet néfaste, au niveau cognitif, de l'interaction entre le TCCL et le vieillissement (De Beaumont et al., 2009; Monti et al., 2013). En d'autres termes, en plus d'entraver le fonctionnement normal du cerveau, les atteintes liées au TCCL accélèreraient le déclin des structures du cerveau vulnérables au processus de vieillissement normal.

Lorsqu'il est question de l'interaction entre les effets physiologiques du vieillissement et ceux du TCCL, deux facteurs de risque distincts ont été identifiés. Il s'agit d'une part, de vieillir avec un historique de TCCL, et d'autre part, de subir un TCCL à un âge plus avancé (Griesbach, Masel, Helvie, & Ashley, 2018; Peters, 2016). Dans la première situation, le cerveau commotionné âgé ne serait plus capable de compenser pour le dommage cérébral subi des dizaines d'années plus tôt (Griesbach et al., 2018). Ceci représente d'ailleurs l'hypothèse préconisée dans le cas des athlètes multi-commotionnés. Dans la deuxième situation, le cerveau âgé serait déjà affaibli par les processus de vieillissement normal et serait donc plus vulnérable aux blessures subséquentes (Peters, 2016).

Étonnamment, peu d'études se sont penchées sur les effets délétères du TCCL d'origine non-sportive sur le fonctionnement cognitif à long terme. Par contre, les données



obtenues chez les patients TCC, sans égard à la sévérité de la blessure, indiquent que le vieillissement ternit considérablement le pronostic de ceux-ci (Staples, Wang, Zaros, Jurkovich, & Rivara, 2016). De plus, le vieillissement et les TCC sont des facteurs de risque importants dans le développement de la maladie d'Alzheimer (Hersi et al., 2017). En effet, plusieurs études indiquent qu'avoir subi un seul TCC modéré ou sévère augmente considérablement le risque de développer une démence (Smith, Johnson, & Stewart, 2013). Récemment, deux larges études de cohorte ont trouvé que les individus vieillissants qui ont subi un seul TCCL ont un risque accru de développer une démence dans les cinq à sept années suivant la blessure (Gardner et al., 2014; Lee et al., 2013). Dans l'étude de Gardner et ses collègues (2014), qui incluait plus de 160 000 individus âgés de 55 ans et plus, le risque accru était associé avec le fait d'être âgé de 65 ans ou plus au moment de la blessure. Toutefois, les effets néfastes ne peuvent pas être exclus chez les individus ayant subi leur TCCL à un âge plus jeune puisque le suivi se limitait à sept années. D'une part, ceci ne représente possiblement pas une période de temps assez longue afin d'identifier les individus qui développeront une démence. En effet, l'âge demeure le facteur de risque principal avec une survenue typique de la maladie d'Alzheimer sporadique, la cause la plus prévalente de démence, vers l'âge de 80 ans (Masters et al., 2015). D'autre part, un déclin cognitif prématuré pourrait être présent sans toutefois atteindre le seuil clinique pour le diagnostic de démence. Au cours des vingt dernières années, un champ de recherche important s'est développé dans le but d'identifier des prédictors précoces d'une éventuelle maladie d'Alzheimer. Ceci a permis d'identifier le trouble cognitif léger, caractérisé par des changements cognitifs mesurables sans impact fonctionnel, ainsi que la plainte subjective de mémoire, soit lorsque des individus rapportent un déclin cognitif sans que celui-ci soit objectivé par l'entremise de l'évaluation

neuropsychologique (Abner, Kryscio, Caban-Holt, & Schmitt, 2015; Langa & Levine, 2014). Dans les deux cas, les individus seraient à risque accru de développer la maladie d'Alzheimer (Abner et al., 2015; Langa & Levine, 2014). Ainsi, il semble important d'identifier et de caractériser les signes d'un déclin cognitif précoce chez des individus plus jeunes en ayant recours à une évaluation cognitive plus approfondie. De plus, ceci pourrait permettre d'intervenir plus rapidement.

## **Activité physique**

### **Activité physique et cognition**

Le maintien du fonctionnement cognitif ainsi que la réduction du risque de maladies neurodégénératives sont étroitement liés à plusieurs habitudes de vie (Ballesteros, Kraft, Santana, & Tziraki, 2015). Parmi celles-ci, la pratique de l'exercice physique est de plus en plus étudiée en raison de ses effets neuroprotecteurs. En effet, la recherche, tant chez l'animal que chez l'humain, démontre que l'activité physique mène à des changements au niveau de la structure et du fonctionnement du cerveau (Alkadhi, 2018; Hillman, Erickson, & Kramer, 2008). De plus, celle-ci pourrait prévenir le développement de maladies neurologiques telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer ainsi que les accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique (Dishman et al., 2006).

L'Organisation Mondiale de la Santé définit l'activité physique comme étant tout mouvement du corps qui est produit par la contraction des muscles squelettiques et qui demande une dépense énergétique (WHO, 2010). L'exercice est, pour sa part, une sous-catégorie de l'activité physique qui est planifiée, structurée et répétée et dont l'objectif est d'améliorer ou de maintenir une ou plusieurs composantes de l'aptitude physique (WHO,

2010). Les méta-analyses réalisées sur le sujet font ressortir différents effets positifs de l'activité physique sur la cognition (Erickson et al., 2019). Celles-ci révèlent également que la majorité des recherches a été effectuée auprès des adultes vieillissants, cette population bénéficiant particulièrement des bienfaits de l'activité physique (Erickson et al., 2019). Tel que mentionné précédemment, le vieillissement est généralement associé à un déclin cognitif alors que les adultes plus âgés performant généralement moins bien que les jeunes adultes aux tâches cognitives. Toutefois, ces différences de performance entre jeunes et âgés sont réduites lorsque les comparaisons impliquent des adultes actifs physiquement plutôt que des personnes sédentaires (Bherer, Erickson, & Liu-Ambrose, 2013). Ainsi, les adultes actifs physiquement démontrent moins de déclin cognitif que leurs pairs sédentaires. En ce sens, une étude longitudinale réalisée chez plus de 17 000 individus âgés de 50 ans et plus a démontré un déclin cognitif plus important chez les individus sédentaires (Aichberger et al., 2010). De plus, l'activité physique à l'âge adulte est associée à une diminution de 35 à 38% du risque de souffrir d'un trouble cognitif léger selon le niveau d'intensité de l'entraînement (Sofi et al., 2011). Les adultes âgés qui complètent un programme d'exercice physique permettant d'augmenter leur aptitude cardiorespiratoire montrent généralement une amélioration de leur performance cognitive (Bherer et al., 2013). L'aptitude cardiorespiratoire, soit l'habileté du système cardiorespiratoire à transporter l'oxygène aux différents tissus du corps, est typiquement mesurée à l'aide du VO<sub>2</sub>max, la consommation maximale d'oxygène par unité de temps lors d'exercice d'intensité maximale (Hawkins, Raven, Snell, Stray-Gundersen, & Levine, 2007). L'activité physique aérobie, aussi appelée endurance, est plus particulièrement associée à une amélioration de cette aptitude (WHO, 2010). Une étude pionnière réalisée par Kramer (1999) auprès de 124 participants âgés de 60 à 75 ans et auparavant sédentaires a

démontré une amélioration significative de l'aptitude cardiorespiratoire et des fonctions cognitives seulement chez les individus ayant fait de l'exercice de type aérobie (marche), lorsque comparés à ceux ayant fait de l'exercice non aérobie (étirements). Plus récemment, Wendell et collègues (2014) ont mis en lumière une association entre l'aptitude cardiorespiratoire, mesurée à l'aide du VO<sub>2</sub>max, et la performance cognitive environ trois ans plus tard, et ce, auprès de 1400 participants âgés, en moyenne, de 54 ans. Un VO<sub>2</sub>max plus élevé était notamment associé à un déclin moins important de la mémoire dans le temps (Wendell et al., 2014).

En plus des effets bénéfiques sur la mémoire, l'exercice physique agit positivement sur un large éventail de fonctions cognitives. En effet, être actif environ cinq heures par semaine est non seulement associé à une meilleure mémoire, mais également à des gains au niveau de la vitesse de traitement de l'information et des fonctions exécutives (Chang et al., 2010). Toutefois, les effets peuvent également être qualifiés de spécifiques puisque ceux-ci sont plus grands sur certains processus cognitifs précis, soit les processus de contrôle exécutif, tels que la planification, la mémoire de travail, le multi-tâches et la gestion de l'ambiguïté (Hillman et al., 2008). Cela est particulièrement intéressant puisque ces mêmes processus, et les régions les supportant, démontrent un déclin important relié à l'âge (Hillman et al., 2008).

En ce qui a trait aux paramètres d'entraînement à privilégier, une méta-analyse récente démontre que l'exercice d'intensité modérée ou élevée pratiqué pour des séances de 45 à 60 minutes permettait d'obtenir des effets bénéfiques sur la cognition, sans égard à la fréquence et la durée des programmes (Northey, Cherbuin, Pumpa, Smee, & Rattray, 2018). Notons que la majorité des études incluses privilégiaient trois à quatre séances d'entraînement par

semaine. Par ailleurs, la durée des programmes d'entraînement évalués variait de quatre semaines à plus de 26 semaines.

### **Exercice physique et populations à risque de troubles cognitifs**

Étant donné les nombreux impacts positifs de l'activité physique sur la cognition et la diminution du risque de développer certaines maladies neurodégénératives, de plus en plus d'études évaluent la possibilité d'utiliser l'exercice comme méthode d'intervention auprès de différentes populations atteintes de troubles cognitifs ou particulièrement à risque d'en développer. Quelques études clés ont influencé ce champ de recherche et la conception des projets subséquents. Une méta-analyse réalisée en 2004 a démontré que l'entraînement physique augmente l'aptitude physique et le fonctionnement cognitif chez des individus souffrant de démence et de troubles cognitifs (Heyn, Abreu, & Ottenbacher, 2004). Selon Lautenschlager et collègues (2008), l'activité physique modérée pratiquée à une fréquence de trois fois par semaine (séances de 50 minutes) pendant quatre semaines serait suffisante pour légèrement améliorer le fonctionnement cognitif (cognition générale, mémoire à long terme) chez des personnes âgées hautement à risque de développer la maladie d'Alzheimer. De plus, un essai randomisé et contrôlé a montré que six mois d'entraînement physique aérobie permettaient d'améliorer différentes fonctions cognitives chez des individus atteints d'un trouble cognitif léger comparativement à six mois d'un entraînement centré sur des étirements (Baker et al., 2010). Les participants du groupe aérobie s'entraînaient de 45 à 60 minutes par séance, quatre fois par semaine, à 75-85% de leur capacité cardiorespiratoire maximale. Certaines fonctions exécutives bénéficiaient particulièrement de cet entraînement, dont la flexibilité cognitive et le multi-tâches. La vitesse de traitement de l'information et l'attention sélective s'amélioreraient également considérablement.

## **Exercice physique et TCCL**

Quelques études se sont intéressées aux effets de l'exercice physique chez la population TCC, également à risque de difficultés cognitives, notamment au plan de la vitesse de traitement de l'information, de l'attention, de la mémoire, et des fonctions exécutives. Ainsi, une première étude auprès d'individus ayant subi des TCC de différentes sévérités montrait des améliorations significatives du fonctionnement cognitif (capacités de concentration) après seulement quatre semaines d'un entraînement aérobic (Grealy, Johnson, & Rushton, 1999). Schneider et collègues (2013) ont également recensé, à travers plusieurs études, des effets bénéfiques d'utiliser l'exercice physique comme traitement auprès d'athlètes mettant du temps à se remettre d'une commotion (Schneider et al., 2013). Plus récemment, une revue systématique des effets cognitifs de l'exercice physique chez les TCC (Morris, Gomes Osman, Tormos Munoz, Costa Miserachs, & Pascual Leone, 2016) suggère des améliorations de l'apprentissage, de la mémoire visuospatiale, de l'intelligence fluide et de la vitesse de traitement de l'information. Dans l'une de ces études, sept patients TCC d'âge moyen ont pris part à douze semaines d'entraînement physique de type aérobic ayant permis d'améliorer leur fonctionnement cognitif (Chin, Keyser, Dsurney, & Chan, 2015). Soulignons que ces gains cognitifs étaient corrélés aux gains réalisés au plan cardiorespiratoire. Toutefois, cette étude réunissait des patients ayant des TCC de différentes sévérités et n'incluait pas de groupe contrôle, des limites observées dans la majorité des études existantes. De plus, plusieurs études se basent sur des mesures plus ou moins robustes de l'activité physique (mesures rétrospectives, entraînements peu structurés) et incluent des mesures grossières du fonctionnement cognitif (tests de dépistage). Malgré ces lacunes, l'exercice semble être une méthode d'intervention prometteuse afin d'adresser les effets des TCC. Enfin, précisons que

bien que la fenêtre d'intervention optimale demeure à déterminer, les études animales suggèrent que l'exercice effectué pendant la phase aiguë du TCC compromet la performance aux tâches cognitives alors qu'une exposition différée à l'exercice améliorerait le fonctionnement cognitif de façon optimale (Griesbach, Gomez-Pinilla, et al., 2004).

## **Objectifs**

### **Objectifs et hypothèses de la première étude**

La première étude visait à évaluer l'impact du très répandu polymorphisme Val66Met, suite à une commotion cérébrale, sur l'olfaction qui représente un modèle pertinent de plasticité cérébrale. La population ciblée était constituée d'athlètes féminines âgées d'en moyenne 21 ans et dont la moitié avait un historique de commotions cérébrales. Cette population a été privilégiée pour plusieurs raisons. D'abord, tel que mentionné précédemment, les athlètes féminines sont particulièrement à risque de subir des commotions cérébrales et seraient plus vulnérables à leurs effets délétères. Ensuite, le fait d'étudier des jeunes femmes permet de minimiser des facteurs confondants pouvant affecter l'olfaction, soit le sexe et l'âge. Nous avons postulé que les athlètes commotionnées obtiendraient de moins bonnes performances aux différents sous-tests du *Sniffin' Sticks Test* comparativement aux athlètes non-commotionnées. De plus, nous avons prédit que les athlètes commotionnées ayant le polymorphisme BDNF Val66Met performeraient à un niveau inférieur aux athlètes commotionnées portant le Val66Val, en raison de la réduction de sécrétion de BDNF lui étant associée.

## **Objectifs et hypothèses de la deuxième étude**

La deuxième étude comportait deux volets, soit un volet de caractérisation des effets à long terme du TCCL et un volet d'intervention (programme d'exercice physique) afin de remédier aux effets délétères, si présents.

Le premier volet visait donc à mieux caractériser les effets cognitifs à long terme d'avoir subi un seul TCCL au moins deux ans auparavant chez une population vieillissante (âgée de 50 à 70 ans). Précisons que les participants de l'échantillon étaient sédentaires, mais en bonne santé physique et mentale afin d'exclure plusieurs facteurs confondants généralement associés avec une évolution défavorable. Compte tenu de l'interaction entre la vulnérabilité cérébrale associée à l'âge ainsi que les conséquences physiologiques de la blessure, nous avons postulé que les individus ayant subi un seul TCCL performeraient à un niveau inférieur aux participants contrôles à une batterie de tâches neuropsychologiques mesurant plusieurs fonctions cognitives clés. Plus précisément, nous avons postulé que les fonctions touchées comprendraient la vitesse de traitement de l'information, l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives.

Le deuxième volet de cette étude visait à évaluer si l'exercice physique de type aérobie représente une intervention pertinente afin d'améliorer la cognition, et plus particulièrement les fonctions atteintes lors du premier volet, chez cette même population. Pour ce faire, les participants TCCLs recrutés ont été répartis en deux groupes et ont pris part à un programme de douze semaines d'entraînement physique, soit de type aérobie ou constitué d'étirements. Nous avons postulé que les participants TCCLs du groupe aérobie obtiendraient une plus grande amélioration aux tests neuropsychologiques que les participants TCCLs du groupe



étirements suite au programme d'entraînement. Enfin, nous avons postulé que les participants du groupe étirements bénéficieraient également d'une amélioration, mais dans une moindre mesure.

## **Chapitre 2 : Méthodologie et résultats**

# **Article 1: Impact of BDNF Val66Met polymorphism on olfactory functions of female concussed athletes**

Camille Larson-Dupuis<sup>1,2</sup>, Émilie Chamard<sup>2</sup>, Viviane Falardeau<sup>3</sup>, Johannes Frasnelli<sup>1,2,4</sup>,  
Christelle Beaulieu<sup>5</sup>, Judes Poirier<sup>6</sup>, Julie Carrier<sup>1,2</sup>, Maryse Lassonde<sup>2</sup>, Hugo Théoret<sup>2</sup>,  
Benoit-Antoine Bacon<sup>3</sup> & Louis De Beaumont<sup>1,5</sup>

Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Québec, Canada<sup>1</sup>; Research Center in Neuropsychology and Cognition (CERNEC), Department of Psychology, Université de Montréal, Québec, Canada<sup>2</sup>; Department of Psychology, Bishop's University, Sherbrooke, Quebec, Canada<sup>3</sup>; Department of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières, Québec, Canada<sup>4</sup>; Department of Psychology, Université du Québec à Trois-Rivières, Québec, Canada<sup>5</sup>; Douglas Mental Health University Institute, Verdun, Québec, Canada<sup>6</sup>.

## **Publié:**

Brain Injury (2015); 29(7-8); 963-70

DOI: 10.3109/02699052.2015.1016452

## Abstract

*Background:* Concussions exert persistent effects on asymptomatic athletes, especially women. Among chief mechanisms of concussion recovery are alterations of neuronal plasticity. Olfactory function, often impaired following a concussion, greatly involves plasticity and, therefore, appears as a good candidate to study the deleterious effects of concussions. The BDNF Val66Met polymorphism (BDNFmet), which reduces availability of BDNF in the brain, has surprisingly been associated with better recovery following concussion.

*Objective:* This study examines the mediating effect of BDNFmet on olfactory functions in asymptomatic concussed female athletes.

*Methods:* Participants, 105 female university athletes, were divided into four groups based on their history of concussion (Concussion/No concussion) and BDNF polymorphism (BDNF Val66Val/Val66Met). Odour threshold, discrimination and identification were measured using the Sniffin' Sticks Inventory Test.

*Results:* Concussed female BDNFmet athletes performed significantly better than BDNFval counterparts on threshold ( $F(1, 34) = 4.73, p < 0.05$ ), discrimination ( $F(1, 52) = 5.36, p < 0.05$ ) and identification tests ( $F(1, 52) = 5.65, p < 0.05$ ) and total olfactory scores ( $F(1, 34) = 9.54, p < 0.05$ ).

*Conclusion:* These results support a genotypic effect of the BDNF Val66Met polymorphism on long-term olfactory function following a concussion in young female athletes.

## **Introduction**

In the US alone, an estimated 1.6-3.8 million concussive injuries sustained every year are related to sports (Langlois, Rutland-Brown, & Wald, 2006). Despite an increased awareness of the importance of early diagnosis (Centers for Disease Control and Prevention, 2011), these mild traumatic brain injuries (TBI) remain largely under-reported in the sporting world (Delaney, Lacroix, Leclerc, & Johnston, 2000; Khurana & Kaye, 2012). One of the greatest risk factors for sustaining a concussion is having already experienced one or more concussions (Delaney, Lacroix, Leclerc, & Johnston, 2002; Guskiewicz et al., 2003). For this reason, athletes who do not take time off from sports in the first 7-10 days post-injury seem to put themselves at an increased risk of sustaining additional concussions (McCrea et al., 2009), which are not only linked to more severe and longer-lasting immediate post-concussion symptoms (Collins et al., 2002), but also to compromising their quality-of-life over the long-term. Indeed, from a clinical perspective, sports concussion has been associated with an increased risk of clinical depression (Guskiewicz et al., 2007; Holsinger et al., 2002), chronic traumatic encephalopathy (Khurana & Kaye, 2012), Alzheimer's disease (Guskiewicz et al., 2005), and premature ageing (Tremblay et al., 2014). Additionally, there is mounting neurophysiological evidence of cumulative effects of concussions on cognitive functions (De Beaumont, Brisson, Lassonde, & Jolicoeur, 2007; Dupuis, Johnston, Lavoie, Lepore, & Lassonde, 2000; Gaetz, Goodman, & Weinberg, 2000; Gosselin, Theriault, Leclerc, Montplaisir, & Lassonde, 2006; Theriault, De Beaumont, Tremblay, Lassonde, & Jolicoeur, 2011) and motor system functioning (De Beaumont, Lassonde, Leclerc, & Theoret, 2007; De

Beaumont et al., 2011) that persist in time (De Beaumont, Henry, & Gosselin, 2012; De Beaumont et al., 2009).

Currently, one of the major interests in concussion research is to identify factors that could either protect against or promote the installation of persistent functional alterations after concussion. Gender has recently been revealed to affect post-concussion recovery, as female athletes appear to be at greater risk of suffering a concussion than their male counterparts (Covassin, Swanik, & Sachs, 2003; Gessel, Fields, Collins, Dick, & Comstock, 2007; Laker, 2011) and tend to fare significantly worse than men following this injury (Broshek et al., 2005; Farace & Alves, 2000). In addition to gender, brain plasticity mechanisms have long been suspected to modulate recovery from sports concussion. Brain plasticity is thought of as the chief mechanism by which the injured brain can repair and re-organize itself through processes such as neurogenesis, the creation of new synapses or the repair of damaged ones (Bach-y-Rita, 2003). Animal studies on TBI recovery showed that neurotrophins, in particular the BDNF (brain-derived neurotrophic factor) neurotrophins, play a key molecular role in synaptic plasticity strengthening as well as in neurogenesis signaling (Griesbach, Gomez-Pinilla, & Hovda, 2004; McAllister, Katz, & Lo, 1999). Indeed, animal models of TBI consistently report an immediate up-regulation of BDNF neurotrophins following a concussive injury (Griesbach, Sutton, Hovda, Ying, & Gomez-Pinilla, 2009) and BDNF abundance during that phase was found to predict subsequent cognitive recovery in rats (Griesbach, Hovda, & Gomez-Pinilla, 2009). BDNF neurotrophins, which are by far the most abundant of all neurotrophins found in the human brain (McAllister et al., 1999), therefore appear as a very promising molecular contributor to post-concussion recovery in young athletes. While cerebrospinal fluid (CSF) concentration of BDNF was found to significantly associate with

cognitive function in humans (Li et al., 2009), significant ethical concerns have prevented researchers to collect CSF via lumbar puncture in otherwise healthy young athletes with concussion. A recent study from this group, however, demonstrated that BDNF-dependent synaptic plasticity mechanisms (Cowansage, LeDoux, & Monfils, 2010; Fritsch et al., 2010) were significantly altered in young asymptomatic concussed athletes tested more than 9 months after their last concussion (De Beaumont, Tremblay, Poirier, Lassonde, & Theoret, 2012). Moreover, this synaptic plasticity suppression was related to reduced implicit motor learning relative to normal synaptic plasticity in non-concussed teammates (De Beaumont, Tremblay, et al., 2012).

In parallel, among genotypic factors central to brain plasticity processes, a polymorphism in the BDNF gene, leading to a valine (Val) to methionine (Met) substitution (BDNF<sub>met</sub>), is associated with significantly reduced BDNF secretion in an activity-dependent manner (Chen et al., 2004). This BDNF<sub>met</sub> variant is very prevalent in the general population (~35% of Caucasian are BDNF<sub>met</sub> carriers), making any functional consequence potentially significant and enabling studies with smaller target recruitment (Cheeran et al., 2008). Significantly, the BDNF<sub>met</sub> polymorphism is known to detrimentally modulate human cortical plasticity, as assessed with non-invasive brain stimulation techniques (Fritsch et al., 2010). Moreover, healthy humans heterozygous for this polymorphism exhibit an increased susceptibility for reduced hippocampal volume (Hariri et al., 2003) and impaired learning/memory function (Egan et al., 2003). These neurobehavioural repercussions targeting brain functions have raised into prominence the BDNF<sub>met</sub> polymorphism among likely gene candidate to affect concussion recovery. A recent study conducted on war-related TBI victims suggested that carrying at least one copy of the BDNF Met allele promoted, rather than

compromised, recovery of executive function (Krueger et al., 2011). Another study also associated the BDNF Met allele to the preservation of general intelligence in TBI victims (Barbey et al., 2014).

The olfactory system stands out as a relevant study target to investigate the mediating effects of the BDNF Val66Met polymorphism on long-term brain sequelae after concussion considering that (1) olfactory dysfunction is highly prevalent after concussive injury and its presence can serve as a potential marker of additional structural or functional morbidities (Schofield, Moore, & Gardner, 2014); (2) the olfactory bulb (OB) is among a few brain structures that has the ability to regenerate itself through BDNF-dependent brain plasticity and neurogenesis processes (Bath et al., 2008); and (3) BDNF plays a central role in olfactory function (Bath et al., 2008). In a recent systematic review, authors found that hyposmia (reduced olfactory function) was present in 20-40% of mild traumatic brain injury (TBI) patients (Schofield et al., 2014). From those mild TBI patients who experience hyposmia, ~10% recover naturally from post-traumatic olfactory loss (Reden et al., 2006). Given that the olfactory system has a capacity for regeneration (Reden et al., 2006), this low recovery rate was judged disappointing by the authors.

While the mechanisms involved in the recovery of olfactory functions remain mostly unknown, research focusing on adult neurogenesis of the OB seems to provide a basis for understanding this process. Indeed, BDNF is not only a key signaling molecule regulating OB neurogenesis (Zigova, Pencea, Wiegand, & Luskin, 1998), but it also mediates LTP mechanisms responsible for odor-specific learning (Alonso et al., 2006; Nissant, Bardy, Katagiri, Murray, & Lledo, 2009; Zhang et al., 2010). Importantly, BDNF Val66Met (BDNFmet) variant mice were shown to exhibit reduced survival and migration of newly



generated OB neurons, causing impairment in spontaneous olfactory discrimination (Bath et al., 2008). Human studies on the mediating effect of the BDNF Val66Met polymorphism on olfactory function have yielded mixed results. A study by Hedner et al. (2010) revealed no effect of the BDNF Val66Met polymorphism on olfactory function in healthy young adults, whereas healthy older adults carrying the wild-type BDNF Val66Val (BDNFval) genotype and not the expected sub-group of BDNFmet carriers exhibited significantly reduced olfactory function. Another study conducted in young healthy adults using the Sniffin' Sticks Inventory Test (SSIT), a standardized battery of olfactory function tests with improved psychophysical properties, showed that carrying the BDNFmet genotype significantly reduced olfactory function (Tonacci, Borghini, Mercuri, Pioggia, & Andreassi, 2013). The use of the SSIT allows a more detailed evaluation of olfactory functions, when compared to more traditional scratch-and-sniff tests, by looking at olfactory threshold, discrimination and identification for a better characterization of the deficits observed.

In sum, the BDNF Val66Met polymorphism appears as a significant mediator of both olfactory function and TBI recovery. Surprisingly, no study, to the authors' knowledge, has looked at the potential mediating impact of the BDNF Val66Met polymorphism on olfactory function after a concussive injury. Given the frequent occurrence of the BDNFmet genotype in the general population, any modulation of olfactory function after concussion according to BDNFVal66Met polymorphism may prove to be of great clinical significance and may help explain findings of olfactory dysfunction affecting only a sub-set of concussive injury victims (Schofield et al., 2014). This study tested the fate of the BDNF Val66Met polymorphism on olfactory function in a large control group study involving asymptomatic female athletes, who are known to have a more acute sense of smell and who are reportedly more vulnerable to the

long-term deleterious effects of sports concussion (Broshek et al., 2005; Covassin et al., 2003; Farace & Alves, 2000; Gessel et al., 2007; Laker, 2011), tested more than 9 months after their last concussion.

## **Methods**

### **Participants**

Participants in this study were 105 active female athletes, mean age of 20.87 (SD = 2.28), from university varsity sports teams (soccer, basketball, hockey, or rugby), who were recruited with the help of team physicians and physical therapists. Participants were included if they met the following criteria: no history of alcohol and/or substance abuse; no medical condition requiring daily medication or radiotherapy (malignant cancers, diabetes, hypertension and/or other cardiovascular diseases); no allergies or common cold symptoms at the moment of the evaluation; no history of psychiatric illness, learning disability, neurological history (seizure, central nervous system neoplasm, or brain tumour) or TBI unrelated to contact sports. The experimental group included 54 female athletes who suffered a sport-related concussion an average of 27 months prior to testing (mean = 26.74 months, SD = 25.74 months). Concussed participants' characteristics are described in Table 1. Concussion classification and diagnosis was performed by a trained graduate student in clinical neuropsychology and was based on the concussion definition proposed in the 4<sup>th</sup> Consensus Statement on concussion in sport, including the assessment of a range of domains including clinical symptoms, physical signs, cognitive impairment, neurobehavioural features and sleep disturbance (McCrory et al., 2013). The control group included 51 female athletes who had never sustained a concussion. Control participants' characteristics are provided in Table 1.

Both groups were equivalent in terms of age ( $F(1, 103) = 0.022$ ,  $p = 0.881$ ) and level of education ( $F(1, 103) = 0.189$ ,  $p = 0.665$ ). All athletes had been asymptomatic within 10 days of their accident and testing took place at least 3 months after their last concussion (range from 3-85 months). This additional control for the persistence of concussion symptoms was included to make sure that athletes were only included who had quickly returned to their usual daily activities (academic and sports competition) without further complication. One participant from the control group, with a total aggregate score under the established cut-off for anosmia at the Sniffin' Sticks Inventory Test (SSIT) (Hummel, Kobal, Gudziol, & Mackay-Sim, 2007), was an outlier (more than 3 SD below the SSIT mean total score) and was, therefore, excluded from further analyses.

**Table 1. Participants' characteristics.**

	Concussed participants, <i>M</i> (SD)		Control participants, <i>M</i> (SD)	
	BDNFval	BDNFmet	BDNFval	BDNFmet
<i>n</i>	33	21	30	20
Age	21.28 (2.58)	20.51 (1.77)	20.78 (2.17)	21.26 (1.94)
Education	15.35 (1.59)	15.29 (1.49)	15.95 (1.35)	15.83 (1.38)
Number of concussions	2.09 (1.47)	2.00 (1.23)	-	-
Time since last concussion (months)	31.76 (28.45)	20.98 (20.02)	-	-
Severity of the most severe concussion (grades 1-3)	1.88 (0.86)	2.14 (0.85)	-	-

## Procedure

Participants were tested over a 60-minute session. They were informed not to drink coffee or chew gum in the hour prior to the evaluation. Participants first had to complete a

brief questionnaire concerning their involvement in sports as well as their overall health to screen for pre-determined inclusion criteria. This was followed by the Post-Concussion Symptom Scale (PCSS), assessing subjective symptoms at the time of evaluation. A semi-structured interview using a concussion history form was administered to obtain detailed information about the number of previous concussions (if any), their approximate dates, a description of the event associated with each concussion and the nature and duration of key concussion severity markers (confusion and/or disorientation, retrograde and/or anterograde amnesia and loss of consciousness). Finally, olfactory testing was performed using the SSIT and a saliva sample was collected from each participant for genetic profiling. Sixty-seven participants were tested using all the different olfactory sub-tests. However, due to premature expiration of the threshold test, the last 36 subjects' olfactory functions were evaluated using only the discrimination and identification tests. Examiners were blind to the genotypic group at the moment of testing. All participants provided informed consent before undergoing the study procedure and received a 30\$ financial compensation for their participation.

### **Post-Concussion Symptom Scale**

The Post-Concussion Symptoms scale (PCSS) was used to assess the presence/absence and intensity of reported symptoms at the time of testing. This questionnaire asks players to rate themselves on a scale from 0 (no symptom) to 6 (severe symptom) on a series of 19 common post-concussion symptoms for a total possible score of 114. Three categories of symptoms are identified: (1) somatic symptoms, such as headaches, dizziness, balance problems, or nausea; (2) neuropsychiatric symptoms, such as anxiety, depression, or irritability; and (3) cognitive symptoms, such as impairment of attention, memory impairment,

or reduced processing speed (Maroon et al., 2000). None of the participants included in the present study reported still experiencing symptoms related to their last concussion.

### **Olfactory Assessment**

Olfactory testing was performed using the Sniffin' Sticks Inventory Test (SSIT), a well-validated psychophysical test to assess olfactory function (Hummel et al., 2007). The SSIT involves tasks assessing odour threshold, odour discrimination and odour identification and uses marker-like odour dispensing devices (pens). The odourants were presented for 2 seconds at a distance of ~2 cm in front of both nostrils.

Odour threshold was assessed using 16 different concentrations of phenyl ethanol. Three pens were presented to the participant in a randomized order, with two containing an odourless solvent and the third containing a certain dilution of the odourant. The blindfolded subject's task was to identify the odour-containing pen in a triple forced choice setting. Administration of the pens followed a staircase procedure, starting with the weakest concentration of odourant. Concentration was increased if the subject failed to correctly identify the odour. Reversal of the staircase was triggered when the correct pen was identified in two successive trials and reversed once more if one of the blank pens was chosen and so forth. Threshold was defined as the mean of the last four of seven reversal points and scores could, therefore, vary between 1 (highest concentration not detected) and 16 (lowest concentration detected) (Hummel et al., 2007).

Odour discrimination was assessed using 16 triplets of pens presented in a randomized order and the blindfolded subject's task was to identify which of the pens contained a different odourant than the other two, identical, pens (Frasnelli et al., 2010). Scores could, therefore, range from 0 (no triplet discriminated) to 16 (all triplets discriminated).

In the odour identification task, 16 pens containing different common odours (e.g., banana, coffee, and fish) were presented to the subjects. Subjects had to identify each of the odourants out of a list of four choices. The subject's scores ranged from 0 (no odour identified) to 16 (all odours identified).

In addition to these scores, an aggregate olfactory score was calculated by adding up the results of the single sub-tests (Frasnelli et al., 2010; Hummel et al., 2007).

### **BDNF Genotyping**

Genomic DNA extraction from saliva was carried out using Oragene OG-250s kits (DNA Genotek, Ottawa, Canada). Genotype profiling of BDNF rs6265 (Val66Met) polymorphism was performed with PCR followed by pyrosequencing. Amplification was accomplished using a PCR approach, with the following primer pairs: forward biotine 5'-GGACTCTGGAGAGCGTGAAT-3' and reverse 5'-CCGAACTTTCTGGTCCTCATC- 3'. Genomic DNA (250-500 ng) was amplified with 10 pM of each primer, 1X PCR buffer (Quiagen kit), 0.4 mM dNTP, 1.0 mM MgCl<sub>2</sub> and 0.01U of Quiagen Taq polymerase. Amplification was performed on a Biometra Tprofessional Basic thermocycler (Biometra, Göttingen, Germany) with the following conditions for 35 cycles: 30 seconds at 95°C, 30 seconds at 61.2°C and 1 minute at 72°C. These 35 amplification cycles were preceded by a 2-minute hot start at 95°C and followed by a final 4-minute extension to the last cycle at 72°C. PCR products were visualized on a 1.2% agarose gel. The BDNFmet polymorphism was subsequently determined via an established pyrosequencing protocol (Petersen et al., 2005) with oligo sequencing 5'-GCTGACACTTTCGAACA- 3'. The sequence to analyze was: CA/GTGATAGAAGAG.

## Statistical analysis

Olfactory test scores and demographic information were subjected to standard descriptive statistics. A two-way between-subjects ANOVA compared results of all olfactory tests between (1) concussed and control participants and between (2) BDNF<sub>met</sub> and BDNF<sub>val</sub> participants. Two one-way ANOVAs compared results for olfactory threshold, odour discrimination and odour identification according to BDNF polymorphism (two levels: BDNF<sub>met</sub> and BDNF<sub>val</sub>) in both concussed and control participants. Finally, correlations were also drawn between concussion history information markers and results at the different olfactory function tests.

## Results

### Analyses of Variance

Concussed athletes obtained equivalent scores on olfactory tests to those of athletes with no prior history of concussion. Indeed, there was no group difference for olfactory threshold ( $F(1, 63) = 0.02, p > 0.05$ ), odour discrimination ( $F(1, 103) = 0.29, p > 0.05$ ), odour identification ( $F(1, 103) = 0.00, p > 0.05$ ) and aggregate (total) score ( $F(1, 63) = 0.27, p > 0.05$ ).

In order to investigate the potential mediating effect of BDNF genotype on olfactory function in concussed athletes, a group stratification was performed by BDNF genotype.

There was a significant and specific effect of genotype on olfactory tests results among concussed athletes. As depicted in Figure 1, BDNF<sub>met</sub> concussed athletes performed significantly better than BDNF<sub>val</sub> concussed athletes at all sub-tests: olfactory threshold test ( $F(1, 34) = 4.73, p < 0.05$ ), odour discrimination test ( $F(1, 52) = 5.36, p < 0.05$ ) and odour

identification ( $F(1,52) = 5.65, p < 0.05$ ). Accordingly, BDNF<sub>met</sub> concussed athletes also obtained a significantly better total olfactory function score ( $F(1,34) = 9.54, p < 0.005$ ) when compared to their BDNF<sub>val</sub> counterparts.

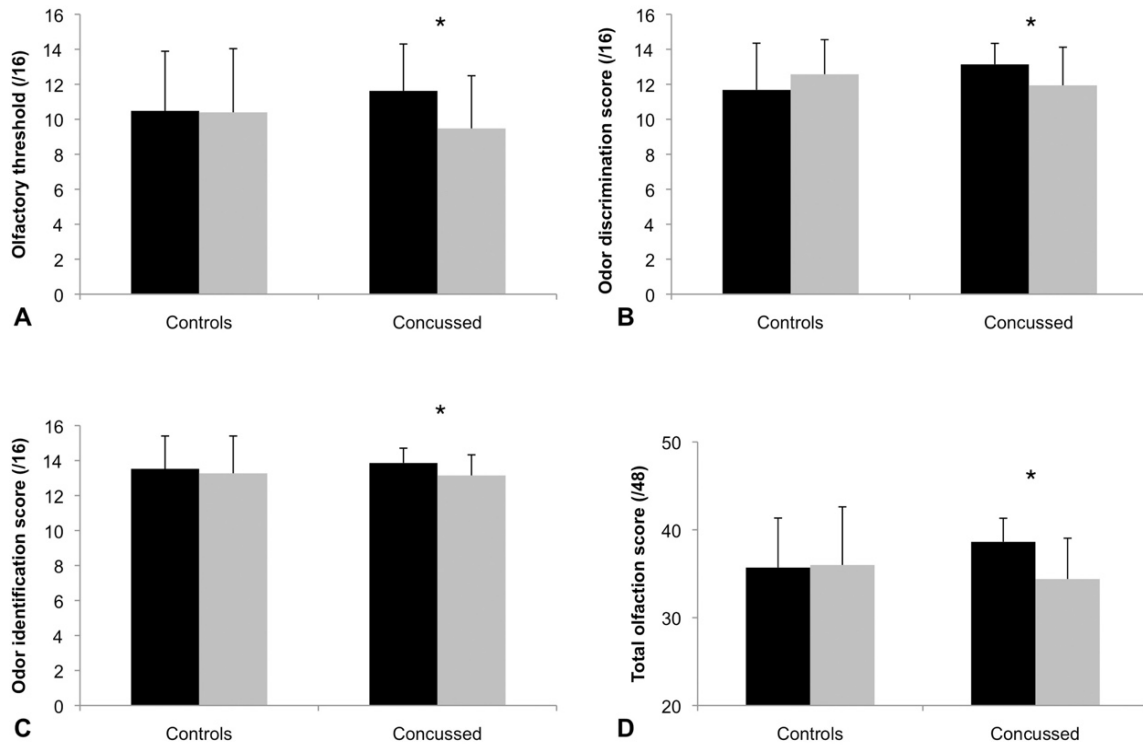
In contrast, stratification by BDNF genotype was not discriminative among control athletes. Indeed, they showed no difference according to genotype for any of the olfactory tests: olfactory threshold ( $F(1, 29) = 0.00, p > 0.05$ ), odour discrimination ( $F(1, 49) = 1.76, p > 0.05$ ), odour identification ( $F(1, 49) = 0.19, p > 0.05$ ) and total score ( $F(1, 29) = 0.02, p > 0.05$ ) (Figure 1).

Finally, hyposmia rate was fairly low among both non-concussed female athletes (three out of 31) and concussed female athletes (two out of 36). The cut-off score for hyposmia used in the present study was based on normative data for the SSIT, which defined hyposmia as the tenth percentile score of 16–35 year old healthy female subjects at the total, aggregate SSIT measure (Hummel et al., 2007).

### **Correlational Analyses**

Among concussed athletes, none of the correlations drawn between concussion history information and olfactory function tests performance were found to be significant either in BDNF<sub>val</sub> or in BDNF<sub>met</sub> carriers (refer to Table 2).





**Figure 1. Mean olfactory tests results as a function of BDNF genotype in controls and concussed athletes.**

(A) Olfactory threshold. (B) Odour discrimination. (C) Odour identification. (D) Total olfaction score. Error bars illustrated in (a-d) represent standard deviation values. Black bars = BDNFmet; grey bars = BDNFval;  $*p < 0.05$

**Table 2. Two-tailed Pearson correlation coefficients (R) between olfactory scores and concussion history markers in concussed participants by BDNF genotype.**

	Threshold				Discrimination			
	Val		Met		Val		Met	
Time since last concussion	-0.173	<i>p</i> >0.05	-0.354	<i>p</i> >0.05	-0.051	<i>p</i> >0.05	0.002	<i>p</i> >0.05
Severity of the most severe concussion	0.065	<i>p</i> >0.05	0.083	<i>p</i> >0.05	-0.051	<i>p</i> >0.05	-0.315	<i>p</i> >0.05
Number of concussions	0.124	<i>p</i> >0.05	0.218	<i>p</i> >0.05	0.035	<i>p</i> >0.05	0.171	<i>p</i> >0.05

	Identification				Total			
	Val		Met		Val		Met	
Time since last concussion	0.123	<i>p</i> >0.05	0.171	<i>p</i> >0.05	0.002	<i>p</i> >0.05	-0.169	<i>p</i> >0.05
Severity of the most severe concussion	0.171	<i>p</i> >0.05	-0.244	<i>p</i> >0.05	0.088	<i>p</i> >0.05	-0.158	<i>p</i> >0.05
Number of concussions	-0.004	<i>p</i> >0.05	0.383	<i>p</i> >0.05	-0.075	<i>p</i> >0.05	0.309	<i>p</i> >0.05

None of the correlations reached statistical significance when *p*<0.05.

## **Discussion**

### **Main findings**

This study aimed to investigate the fate of the BDNF gene Met allele, a core genotypic mediator of brain plasticity processes interfering with intracellular trafficking, packaging and secretion of the BDNF neurotrophins (Egan et al., 2003), in accounting for variations of olfactory function after a concussion. Results from the present study highlight a distinct olfactory function performance pattern according to BDNF genotype among asymptomatic, female concussed athletes tested more than 9 months following their last concussion. Indeed, carriers of the BDNF<sub>met</sub> performed significantly better than BDNF<sub>val</sub> carriers on olfactory function tests. Considering that this genotype effect was not found in control participants, these results suggest that olfactory function following a concussion is, at least in part, mediated by the BDNF Val66Met polymorphism. The equivalent olfactory function scores between the concussed group and the control group are consistent with the literature, indicating that a significant proportion of concussive injuries do not induce long-lasting olfactory function alterations (Reden et al., 2006). The low rate of hyposmia found in this study is also attributable to the nature of the injury and certain characteristics of the studied population. Indeed, this sample of female athletes consisted exclusively of uncomplicated, asymptomatic concussion cases who had returned to competition months, if not years prior to testing. The proposed unconfounded picture of the long-term effects of concussive injuries presented herein contrasts with prior reports on mild traumatic brain injuries cases that required medical attention. Also, being young and physically active are both associated with better brain plasticity and neuronal regeneration (Burke & Barnes, 2006; Dishman et al.,

2006), which might have contributed to the low rate of hyposmia observed in female athletes tested on average 27 months after their last sports concussion.

Furthermore, these findings are consistent with recent TBI studies linking the BDNFmet allele to better cognitive recovery (Barbey et al., 2014; Krueger et al., 2011). Interestingly, executive as well as olfactory functions are both mediated by BDNF neurotrophins secreted over frontal brain areas, a region particularly vulnerable to concussions. In this study, better olfactory function performance specific to BDNFmet concussed athletes is at odds with previous uninjured animal models and healthy participants that rather linked the BDNFmet variant with diminished olfactory functioning (Bath et al., 2008; Tonacci et al., 2013). As suggested by Barbey et al. (2014), the functional effect of the BDNFmet allele may differ under normal and pathological conditions. One could, therefore, speculate that a concussive injury might disrupt BDNF gene expression in a way that is more harmful to BDNFval carriers, highlighting the pressing need to further understanding of the mechanistic linkage between the BDNF Val66Met polymorphism and concussion pathophysiology. In parallel, in light of a recent study demonstrating the moderating effect of regular physical activity and BDNF genotype on cognition (Erickson et al., 2013), the high level of fitness of this study sample consisting of young, active elite athletes might have contributed to the results found herein. In the latter study, Erickson et al. (2013) found that greater levels of physical activity offset a deleterious effect of the Met allele on working memory performance. Future longitudinal studies conducted with elite athletes should investigate the mediating effect of BDNF genotype and exceptional physical fitness on olfactory function recovery from the acute post-concussion phase to the chronic phase. No correlation was found between olfactory scores and time elapsed since the last concussion

neither in BDNFval nor in BDNFmet female concussed athletes. The absence of any modulation of olfactory function scores as a function of the time elapsed since the injury is not surprising considering that the last concussion was sustained on average two years prior to participation in the study and that most of recovery following TBI was shown to take place within the first 6 months to a year following the injury (Schofield et al., 2014). Hence, participants in this study were tested in a time window when most recovery had presumably taken place.

### **Implications according to olfactory subtests**

The different olfactory sub-tests make it possible to measure different aspects of olfactory function. Detection thresholds rely on rather low-level perceptual processes in the olfactory system (Hedner, Larsson, Arnold, Zucco, & Hummel, 2010) and are, therefore, thought to reflect peripheral olfactory system function (Hummel, Haehner, Hummel, Croy, & Iannilli, 2013), whereas odour identification and odour discrimination also involve high-level cognitive processes mediated by additional cerebral resources (Hedner, Larsson, et al., 2010; Larsson, Nilsson, Olofsson, & Nordin, 2004). Indeed, performance on these two tasks has been linked to executive functioning and semantic memory (Hedner, Larsson, et al., 2010). In the present study, all aspects of olfactory function were impaired. Considering that impaired sensitivity to detect an odour may contribute to lower performances on the discrimination and identification tests, it remains unclear if higher-level processes are affected and interact with perceptual deficits to further affect odour discrimination and identification. Future studies including neuropsychological testing could help determine the specificity of olfactory bulb function alterations as opposed to anomalies also involving higher cognitive function.

## **Limits and future studies**

One of the main limitations of this study is having to rely on concussion history self-reports as opposed to medical records to address consequences of sports concussion that occurred months or years prior to testing. Prospective studies conducted with young athletes would increase the validity of the olfactory dysfunctions found herein. Unlike retrospective studies, longitudinal follow-ups could also allow the investigation of the differential impact of concussion history characteristics on olfactory function by BDNF genotype. Indeed, such longitudinal follow-ups could involve olfactory function testing at key post-concussion time-points including acute, post-acute and chronic stages after the injury. This would allow one to clarify the potential mediating role of the BDNF Met allele in the preservation and/or the recovery of olfactory function after concussion. Future studies, notably with later life stage participants, would allow one to better define the implication, throughout life, of carrying the Met allele of the BDNF gene.

## **Conclusions**

Despite current limitations, this study demonstrates the importance of further examining the impact of genetic factors on brain function alterations following a concussion. In young asymptomatic concussed female athletes, BDNF<sub>met</sub> carriers exhibited significantly better olfactory function test performance than BDNF<sub>val</sub> concussed counterparts. This BDNF genotypic effect could not be found in unconcussed teammates, which supports the notion that concussion and BDNF interact to mediate long-term olfactory function in asymptomatic female athletes. BDNF being a key molecular mediator of synaptic plasticity abundantly found in functionally relevant brain regions affected by concussive injury (Burke & Barnes, 2006),

phenotypic as well as genotypic modulators of BDNF gene secretion could reveal to be promising clinical targets to promote post-concussion recovery.

## References

- Alonso, M., Viollet, C., Gabellec, M. M., Meas-Yedid, V., Olivo-Marin, J. C., & Lledo, P. M. (2006). Olfactory discrimination learning increases the survival of adult-born neurons in the olfactory bulb. *J Neurosci*, *26*(41), 10508-10513. doi:10.1523/JNEUROSCI.2633-06.2006
- Bach-y-Rita, P. (2003). Theoretical basis for brain plasticity after a TBI. *Brain injury : [BI]*, *17*(8), 643-651. doi:10.1080/0269905031000107133
- Barbey, A. K., Colom, R., Paul, E., Forbes, C., Krueger, F., Goldman, D., & Grafman, J. (2014). Preservation of general intelligence following traumatic brain injury: contributions of the Met66 brain-derived neurotrophic factor. *PloS one*, *9*(2), e88733. doi:10.1371/journal.pone.0088733
- Bath, K. G., Mandairon, N., Jing, D., Rajagopal, R., Kapoor, R., Chen, Z. Y., . . . Lee, F. S. (2008). Variant brain-derived neurotrophic factor (Val66Met) alters adult olfactory bulb neurogenesis and spontaneous olfactory discrimination. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *28*(10), 2383-2393. doi:10.1523/JNEUROSCI.4387-07.2008
- Broshek, D. K., Kaushik, T., Freeman, J. R., Erlanger, D., Webbe, F., & Barth, J. T. (2005). Sex differences in outcome following sports-related concussion. *J Neurosurg*, *102*(5), 856-863. doi:10.3171/jns.2005.102.5.0856
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature reviews. Neuroscience*, *7*(1), 30-40. doi:10.1038/nrn1809

- Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Nonfatal Traumatic Brain Injuries Related to Sports and Recreation Activities Among Persons Aged  $\leq 19$  Years - United States, 2001-2009. *MMWR*, *60*(39), 1337-1342.
- Cheeran, B., Talelli, P., Mori, F., Koch, G., Suppa, A., Edwards, M., . . . Rothwell, J. C. (2008). A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *The Journal of physiology*, *586*(Pt 23), 5717-5725. doi:10.1113/jphysiol.2008.159905
- Chen, Z. Y., Patel, P. D., Sant, G., Meng, C. X., Teng, K. K., Hempstead, B. L., & Lee, F. S. (2004). Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *24*(18), 4401-4411. doi:10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004
- Collins, M. W., Lovell, M. R., Iverson, G. L., Cantu, R. C., Maroon, J. C., & Field, M. (2002). Cumulative effects of concussion in high school athletes. *Neurosurgery*, *51*(5), 1175-1179; discussion 1180-1171.
- Covassin, T., Swanik, C. B., & Sachs, M. L. (2003). Sex Differences and the Incidence of Concussions Among Collegiate Athletes. *Journal of athletic training*, *38*(3), 238-244.
- Cowansage, K. K., LeDoux, J. E., & Monfils, M. H. (2010). Brain-derived neurotrophic factor: a dynamic gatekeeper of neural plasticity. *Curr Mol Pharmacol*, *3*(1), 12-29.
- De Beaumont, L., Brisson, B., Lassonde, M., & Jolicoeur, P. (2007). Long-term electrophysiological changes in athletes with a history of multiple concussions. *Brain injury : [BI]*, *21*(6), 631-644. doi:10.1080/02699050701426931
- De Beaumont, L., Henry, L. C., & Gosselin, N. (2012). Long-term functional alterations in sports concussion. *Neurosurg Focus*, *33*(6), E8: 1-7. doi:10.3171/2012.9.FOCUS12278



- De Beaumont, L., Lassonde, M., Leclerc, S., & Theoret, H. (2007). Long-term and cumulative effects of sports concussion on motor cortex inhibition. *Neurosurgery*, *61*(2), 329-336; discussion 336-327. doi:10.1227/01.NEU.0000280000.03578.B6
- De Beaumont, L., Mongeon, D., Tremblay, S., Messier, J., Prince, F., Leclerc, S., . . . Theoret, H. (2011). Persistent motor system abnormalities in formerly concussed athletes. *Journal of athletic training*, *46*(3), 234-240.
- De Beaumont, L., Theoret, H., Mongeon, D., Messier, J., Leclerc, S., Tremblay, S., . . . Lassonde, M. (2009). Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood. *Brain*, *132*(Pt 3), 695-708. doi:10.1093/brain/awn347
- De Beaumont, L., Tremblay, S., Poirier, J., Lassonde, M., & Theoret, H. (2012). Altered bidirectional plasticity and reduced implicit motor learning in concussed athletes. *Cerebral cortex*, *22*(1), 112-121. doi:10.1093/cercor/bhr096
- Delaney, J. S., Lacroix, V. J., Leclerc, S., & Johnston, K. M. (2000). Concussions during the 1997 Canadian Football League season. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, *10*(1), 9-14.
- Delaney, J. S., Lacroix, V. J., Leclerc, S., & Johnston, K. M. (2002). Concussions among university football and soccer players. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, *12*(6), 331-338.
- Dishman, R. K., Berthoud, H. R., Booth, F. W., Cotman, C. W., Edgerton, V. R., Fleshner, M. R., . . . Zigmond, M. J. (2006). Neurobiology of exercise. *Obesity*, *14*(3), 345-356. doi:10.1038/oby.2006.46
- Dupuis, F., Johnston, K. M., Lavoie, M., Lepore, F., & Lassonde, M. (2000). Concussions in athletes produce brain dysfunction as revealed by event-related potentials. *Neuroreport*, *11*(18), 4087-4092.

- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., . . . Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, *112*(2), 257-269.
- Erickson, K. I., Banducci, S. E., Weinstein, A. M., Macdonald, A. W., 3rd, Ferrell, R. E., Halder, I., . . . Manuck, S. B. (2013). The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism moderates an effect of physical activity on working memory performance. *Psychol Sci*, *24*(9), 1770-1779. doi:10.1177/0956797613480367
- Farace, E., & Alves, W. M. (2000). Do women fare worse? A metaanalysis of gender differences in outcome after traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*, *8*(1), e6.
- Frasnelli, J., Lundstrom, J. N., Boyle, J. A., Djordjevic, J., Zatorre, R. J., & Jones-Gotman, M. (2010). Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Experimental brain research*, *201*(1), 1-11. doi:10.1007/s00221-009-1999-7
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, *66*(2), 198-204. doi:10.1016/j.neuron.2010.03.035
- Gaetz, M., Goodman, D., & Weinberg, H. (2000). Electrophysiological evidence for the cumulative effects of concussion. *Brain injury : [BI]*, *14*(12), 1077-1088.
- Gessel, L. M., Fields, S. K., Collins, C. L., Dick, R. W., & Comstock, R. D. (2007). Concussions among United States high school and collegiate athletes. *Journal of athletic training*, *42*(4), 495-503.
- Gosselin, N., Theriault, M., Leclerc, S., Montplaisir, J., & Lassonde, M. (2006). Neurophysiological anomalies in symptomatic and asymptomatic concussed athletes. *Neurosurgery*, *58*(6), 1151-1161; discussion 1151-1161. doi:10.1227/01.NEU.0000215953.44097.FA

- Griesbach, G. S., Gomez-Pinilla, F., & Hovda, D. A. (2004). The upregulation of plasticity-related proteins following TBI is disrupted with acute voluntary exercise. *Brain research, 1016*(2), 154-162. doi:10.1016/j.brainres.2004.04.079
- Griesbach, G. S., Hovda, D. A., & Gomez-Pinilla, F. (2009). Exercise-induced improvement in cognitive performance after traumatic brain injury in rats is dependent on BDNF activation. *Brain research, 1288*, 105-115. doi:10.1016/j.brainres.2009.06.045
- Griesbach, G. S., Sutton, R. L., Hovda, D. A., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2009). Controlled contusion injury alters molecular systems associated with cognitive performance. *Journal of neuroscience research, 87*(3), 795-805. doi:10.1002/jnr.21893
- Guskiewicz, K. M., Marshall, S. W., Bailes, J., McCrea, M., Cantu, R. C., Randolph, C., & Jordan, B. D. (2005). Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. *Neurosurgery, 57*(4), 719-726; discussion 719-726.
- Guskiewicz, K. M., Marshall, S. W., Bailes, J., McCrea, M., Harding, H. P., Jr., Matthews, A., . . . Cantu, R. C. (2007). Recurrent concussion and risk of depression in retired professional football players. *Med Sci Sports Exerc, 39*(6), 903-909. doi:10.1249/mss.0b013e3180383da5
- Guskiewicz, K. M., McCrea, M., Marshall, S. W., Cantu, R. C., Randolph, C., Barr, W., . . . Kelly, J. P. (2003). Cumulative effects associated with recurrent concussion in collegiate football players: the NCAA Concussion Study. *Jama, 290*(19), 2549-2555. doi:10.1001/jama.290.19.2549
- Hariri, A. R., Goldberg, T. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003). Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 23*(17), 6690-6694.

- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 32(10), 1062-1067.  
doi:10.1080/13803391003683070
- Hedner, M., Nilsson, L. G., Olofsson, J. K., Bergman, O., Eriksson, E., Nyberg, L., & Larsson, M. (2010). Age-Related Olfactory Decline is Associated with the BDNF Val66met Polymorphism: Evidence from a Population-Based Study. *Front Aging Neurosci*, 2, 24.  
doi:10.3389/fnagi.2010.00024
- Holsinger, T., Steffens, D. C., Phillips, C., Helms, M. J., Havlik, R. J., Breitner, J. C., . . . Plassman, B. L. (2002). Head injury in early adulthood and the lifetime risk of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 59(1), 17-22.
- Hummel, T., Haehner, A., Hummel, C., Croy, I., & Iannilli, E. (2013). Lateralized differences in olfactory bulb volume relate to lateralized differences in olfactory function. *Neuroscience*, 237, 51-55. doi:S0306-4522(13)00081-X [pii]  
10.1016/j.neuroscience.2013.01.044
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264(3), 237-243. doi:10.1007/s00405-006-0173-0
- Khurana, V. G., & Kaye, A. H. (2012). An overview of concussion in sport. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 19(1), 1-11. doi:10.1016/j.jocn.2011.08.002
- Krueger, F., Pardini, M., Huey, E. D., Raymont, V., Solomon, J., Lipsky, R. H., . . . Grafman, J. (2011). The role of the Met66 brain-derived neurotrophic factor allele in the recovery of executive functioning after combat-related traumatic brain injury. *J Neurosci*, 31(2), 598-606. doi:10.1523/JNEUROSCI.1399-10.2011

- Laker, S. R. (2011). Epidemiology of concussion and mild traumatic brain injury. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*, 3(10 Suppl 2), S354-358.  
doi:10.1016/j.pmrj.2011.07.017
- Langlois, J. A., Rutland-Brown, W., & Wald, M. M. (2006). The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil*, 21(5), 375-378.
- Larsson, M., Nilsson, L. G., Olofsson, J. K., & Nordin, S. (2004). Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: evidence from a population-based study. *Chem Senses*, 29(6), 547-554. doi:10.1093/chemse/bjh05929/6/547 [pii]
- Li, G., Peskind, E. R., Millard, S. P., Chi, P., Sokal, I., Yu, C. E., . . . Montine, T. J. (2009). Cerebrospinal fluid concentration of brain-derived neurotrophic factor and cognitive function in non-demented subjects. *PloS one*, 4(5), e5424.  
doi:10.1371/journal.pone.0005424
- Maroon, J. C., Lovell, M. R., Norwig, J., Podell, K., Powell, J. W., & Hartl, R. (2000). Cerebral concussion in athletes: evaluation and neuropsychological testing. *Neurosurgery*, 47(3), 659-669; discussion 669-672.
- McAllister, A. K., Katz, L. C., & Lo, D. C. (1999). Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annual review of neuroscience*, 22, 295-318. doi:10.1146/annurev.neuro.22.1.295
- McCrea, M., Guskiewicz, K., Randolph, C., Barr, W. B., Hammeke, T. A., Marshall, S. W., & Kelly, J. P. (2009). Effects of a symptom-free waiting period on clinical outcome and risk of reinjury after sport-related concussion. *Neurosurgery*, 65(5), 876-882; discussion 882-873. doi:10.1227/01.NEU.0000350155.89800.00
- McCrory, P., Meeuwisse, W., Aubry, M., Cantu, B., Dvorak, J., Echemendia, R., . . . Turner, M. (2013). Consensus statement on Concussion in Sport--the 4th International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2012. *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia*, 16(3), 178-189.  
doi:10.1016/j.jsams.2013.02.009

- Nissant, A., Bardy, C., Katagiri, H., Murray, K., & Lledo, P. M. (2009). Adult neurogenesis promotes synaptic plasticity in the olfactory bulb. *Nat Neurosci*, *12*(6), 728-730. doi:10.1038/nn.2298
- Petersen, R. C., Thomas, R. G., Grundman, M., Bennett, D., Doody, R., Ferris, S., . . . Thal, L. J. (2005). Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, *352*(23), 2379-2388.
- Reden, J., Mueller, A., Mueller, C., Konstantinidis, I., Frasnelli, J., Landis, B. N., & Hummel, T. (2006). Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *132*(3), 265-269. doi:10.1001/archotol.132.3.265
- Schofield, P. W., Moore, T. M., & Gardner, A. (2014). Traumatic brain injury and olfaction: a systematic review. *Front Neurol*, *5*, 5. doi:10.3389/fneur.2014.00005
- Theriault, M., De Beaumont, L., Tremblay, S., Lassonde, M., & Jolicoeur, P. (2011). Cumulative effects of concussions in athletes revealed by electrophysiological abnormalities on visual working memory. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *33*(1), 30-41. doi:10.1080/13803391003772873
- Tonacci, A., Borghini, A., Mercuri, A., Pioggia, G., & Andreassi, M. G. (2013). Brain-derived neurotrophic factor (Val66Met) polymorphism and olfactory ability in young adults. *J Biomed Sci*, *20*(1), 57. doi:10.1186/1423-0127-20-57
- Tremblay, S., Henry, L. C., Bedetti, C., Larson-Dupuis, C., Gagnon, J. F., Evans, A. C., . . . De Beaumont, L. (2014). Diffuse white matter tract abnormalities in clinically normal ageing retired athletes with a history of sports-related concussions. *Brain : a journal of neurology*. doi:10.1093/brain/awu236
- Zhang, J. J., Okutani, F., Huang, G. Z., Taniguchi, M., Murata, Y., & Kaba, H. (2010). Common properties between synaptic plasticity in the main olfactory bulb and

olfactory learning in young rats. *Neuroscience*, 170(1), 259-267.  
doi:10.1016/j.neuroscience.2010.06.002

Zigova, T., Pencea, V., Wiegand, S. J., & Luskin, M. B. (1998). Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb. *Mol Cell Neurosci*, 11(4), 234-245. doi:10.1006/mcne.1998.0684

**Article 2: Subtle long-term cognitive effects of a single mild traumatic brain injury and the impact of a three-month aerobic exercise intervention**

Camille Larson-Dupuis<sup>1</sup>, Edith Léveill  <sup>1</sup>, Martine Desjardins<sup>1</sup>, Marianne Jodoin<sup>1</sup>, Marie-  ve Bourassa<sup>1</sup>, Hélène Bergeron<sup>1</sup>, Christelle Beaulieu<sup>1</sup>, Julie Carrier<sup>1,2</sup>, Véronique Pepin<sup>1,3</sup> & Louis De Beaumont<sup>1,4</sup>

Research Center, Hôpital du Sacré-C  ur de Montréal, Québec, Canada<sup>1</sup>; Department of Psychology, Université de Montréal, Québec, Canada<sup>2</sup>; Department of Health, Kinesiology, and Applied Physiology, Concordia University, Montréal, Québec, Canada<sup>3</sup>; Departement of Surgery, Université de Montréal, Québec, Canada<sup>4</sup>.



## **Abstract**

This study aims to 1- examine the long-term effects of a single mTBI on cognition in patients aged between 55 and 70 years old, 2- evaluate the cognitive effects of an aerobic exercise program for these patients. Thirty-five participants (average age: 58.89) were assessed using neuropsychological tests. Among them, 18 had sustained a mTBI two to seven years earlier. Significant differences in information processing speed, executive function and visual memory were found between controls and mTBI patients. Sixteen of the mTBI patients then engaged in a 12-week physical exercise program. They were divided into equivalent groups – 1- aerobic training (cycle ergometers) or 2- stretching exercises. The participants' cardiopulmonary fitness (VO<sub>2</sub>max) was evaluated pre- and post- intervention and neuropsychological tests were re-administered post-intervention. Participants from the aerobic group significantly improved their fitness compared to the stretching group. However, no between-group difference was found on neuropsychological measures post-intervention. In sum, this study shows long-term cognitive effects of mTBI in late adulthood patients. Moreover, the controlled, 12-week aerobic exercise program did not lead to cognitive improvements in our small mTBI sample. Lastly, future directions in optimizing mTBI intervention are discussed.

**Keywords:** mtbi; long-term effects; exercise; cognition

## Introduction

Mild traumatic brain injuries (mTBI) have been regarded as benign injuries (Kristman et al., 2014). However, recent literature on sport-related concussions, a subtype of mTBI, has brought attention to the long-term cognitive effects of this injury suggesting that problems may emerge years later even in people who have fully recovered (De Beaumont et al., 2009; Monti et al., 2013). These effects are often attributed to the repetitive nature of mTBI in a sport or military context (Guskiewicz et al., 2005; McKee et al., 2013). While the literature is still sparse and presents mixed results, some studies suggest similar deleterious long-term effects in people having sustained a single injury (Konrad et al., 2011; Vanderploeg, Curtiss, & Belanger, 2005).

Furthermore, aging processes involving changes in brain volume, white matter integrity, and cerebral metabolism, are thought to interact with the physiological effects of the injury and exacerbate difficulties (Griesbach, Masel, Helvie, & Ashley, 2018; Peters, 2016). Two large cohort studies have found that aging individuals who sustained a single mTBI are at an increased risk of developing dementia in the five to seven years post-injury (Gardner et al., 2014; Lee et al., 2013). It therefore appears important to identify and characterize signs of premature cognitive decline in mTBI patients as this could allow for early prognosis and intervention.

Maintenance of cognitive function and risk reduction of neurodegenerative disorders development are linked to lifestyle habits, including physical activity (Klimova, Valis, & Kuca, 2017). In physically active adults, the reduced risk for cognitive decline is associated with an increase in cardiorespiratory fitness (Bherer, Erickson, & Liu-Ambrose, 2013;

Wendell et al., 2014). Cardiorespiratory fitness, typically measured using  $VO_{2max}$  (maximal oxygen consumption by time unit reached during maximal intensity incremental exercise), is particularly improved by aerobic exercise training, also known as endurance training (WHO, 2010).

Many studies have demonstrated beneficial effects of aerobic exercise as a method to improve cognition, including in individuals suffering from dementia, mild cognitive impairments or at risk of cognitive decline (Baker et al., 2010; Lautenschlager et al., 2008). In a recent meta-analysis focusing on adults over the age of 50, Northey and colleagues (2018) found that exercise of at least moderate intensity for sessions of 45 to 60 minutes had beneficial cognitive effects, regardless of frequency and length. Cognitive functions that benefit from exercise include attention, memory, processing speed, and executive functions (Hillman, Erickson, & Kramer, 2008; Wendell et al., 2014). Interestingly, these functions are often affected following mTBIs (Konrad et al., 2011; Vanderploeg et al., 2005).

Few studies have looked at the effects of physical exercise on cognition in a TBI population. A systematic review suggests improvements in learning, visuospatial memory, fluid intelligence, and processing speed (Morris, Gomes Osman, Tormos Munoz, Costa Miserachs, & Pascual Leone, 2016). In one study, seven middle-aged TBI patients engaged in twelve weeks of aerobic exercise training three times weekly (Chin, Keyser, Dsurney, & Chan, 2015). Improvements in cognition were related to gains in cardiorespiratory fitness. However, this study and most others included individuals with TBIs of different severities and lacked a control group. Despite these shortcomings, exercise seems to be a promising intervention method when addressing TBI effects.

This study aims to evaluate if aerobic exercise improves cognition in a sample of sedentary but healthy asymptomatic middle-to-late adulthood (50-70 years old) mTBI individuals. We first evaluated the long-term effects of mTBI in this population. We hypothesized that mTBI patients would obtain lower scores on sensitive neuropsychological measures when compared to controls. Secondly, we evaluated if aerobic exercise would allow cognitive improvements in the mTBI group. We hypothesized that participants would improve their performance on neuropsychological variables of interest, defined as tests showing significant differences between mTBI and control participants at baseline, when engaging in aerobic exercise compared to stretching exercises.

## **Methods**

### **Participants**

Participants in this study were 35 adults (25 women, 10 men) aged between 52 and 68 (mean age: 58.89). Eighteen participants had previously sustained a mTBI diagnosed at a Level 1 trauma hospital. They were tested on average 4.57 years following injury and were asymptomatic at the time of evaluation. Medical files were screened to validate diagnosis and obtain contact information. MTBI participants were included if they met the following criteria: diagnosis of mTBI, negative scan, Glasgow Coma Scale at the emergency between 13 and 15 and resumption of symptoms in a delay of three months post-injury. Control participants were recruited through newspaper and online advertisements. All participants completed a brief telephone interview, which included presentation of the study and screening questions. Participants had to have a sedentary lifestyle according to Jackson's criteria (score below 5) but were excluded if they had any contraindication to engage in physical activity (including uncontrolled diabetes or high blood pressure and cardiovascular disorder) (ACSM, 2014;

Jackson et al., 1990). Individuals were excluded if they met the following criteria: history of psychiatric illness, previous TBI, medical condition (learning disorders, neurological conditions, etc.) or intake of medication/drugs susceptible of influencing brain functioning. Furthermore, participants were excluded if they obtained a score  $< 27$  at the Montreal Cognitive Assessment test (Nasreddine et al., 2005). This study was approved by a local ethic committee. All participants gave their written consent prior to study participation and received a financial compensation.

MTBI patients and control participants were equivalent in terms of age ( $F(1,34) = 0.007$ ,  $p = 0.933$ ), education level ( $F(1,34) = 0.843$ ,  $p=0.698$ ), baseline cardiorespiratory fitness ( $F(1,34) = 0.025$ ,  $p = 0.875$ ), levels of anxiety ( $F(1,33) = 2.620$ ,  $p=0.115$ ) and depression symptoms ( $F(1,34)= 0.060$ ,  $p=0.807$ ) (Table 1).

## **Procedure**

The present study included three stages: Baseline assessment, Intervention, Post-intervention assessment.

At baseline, mTBI patients and control participants completed neuropsychological tests, questionnaires, and a cardiopulmonary exercise test. These measures were completed post-intervention by mTBI participants. Neuropsychological testing was always performed before exercise testing to control for the acute effect of exercise on cognition (Chang, Labban, Gapin, & Etnier, 2012).

**Table 1. Participants' characteristics at baseline**

	Controls	mTBI	Intervention	
			Aerobic	Stretching
n (F/M)	17 (11/6)	18 (14/4)	8	8
Age [years (SD)]	58.82 (5.22)	58.94 (2.92)	58.63 (3.02)	59.75 (3.06)
Education [years (SD)]	14.59 (2.62)	14.28 (2.05)	14.25 (2.38)	14.13 (1.81)
Time since mTBI [months (SD)]	-	54.88 (25.55)	61.88 (19.69)	47.88 (29.98)
VO <sub>2</sub> max [mL/min/kg (SD)]	21.17 (5.84)	20.25 (5.66)	22.02 (4.53)	19.67 (6.80)
BAI (SD)	2.19 (2.64)	3.94 (3.56)	2.50 (2.98)	5.63 (3.96)
BDI (SD)	2.88 (3.98)	3.17 (2.79)	2.00 (1.93)	4.13 (3.14)

MTBI patients were assigned to one of two groups: aerobic exercise or stretching. Participants were allocated to groups based on availabilities (morning or evening). When available at both time slots, allocation was based on age and gender to create equivalent groups. Participants and examiners did not know which group would engage in which type of exercise at time of allocation. This study was conducted over two successive years with distinct groups. Type of exercise per time slot was reversed to control for unwanted participants' characteristics associated with time slot. Two mTBI participants did not complete the intervention: one (aerobic group) dropped out prior to intervention initiation and the other (stretching group) completed the first week before dropping out due to commuting distance. Intervention groups remained equivalent in terms of age ( $F(1,15)= 0.548, p =0.471$ ), education ( $F(1,15)= 0.014, p=0.907$ ) and time since injury ( $F(1,15)= 1.219, p=0.288$ ). Levels of cardiorespiratory fitness  $F(1,15)= 0.255, p=0.621$ ), anxiety ( $F(1,15)= 3.182, p=0.096$ ) and depression ( $F(1,15)= 2.665, p=0.125$ ) symptoms were also equivalent.

### **Neuropsychological assessment**

Neuropsychological tests were selected to measure functions sensitive to both the effects of mTBI and aging (Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013; Prince & Bruhns, 2017). Testing included measures of sustained attention (Conner's Continuous Performance Test II; CPT-II) (Conners, 2000), verbal memory (Rey Auditory Verbal Learning Task; RAVLT) (Rey, 1964), visual memory (Brief Visual Memory Test – Revised; BVMT-R) (Benedict, 1997), visuoconstructive abilities (Block Design test of the Wechsler Adult Intelligence Test-III (WAIS-III)(Wechsler, 1997), executive functioning (Tower of London (Shallice, 1982), Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS): verbal fluency & color-word interference (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001)), and processing speed (extracted from time

scores of previously mentioned tests). Refer to the cited references for complete test descriptions.

### **Questionnaires**

Questionnaires measuring self-reported levels of anxiety and depression symptoms were administered at baseline and post-intervention. Anxiety levels present at time of assessment and during the previous week were measured using the Beck Anxiety Inventory (BAI) (Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988). Depression symptoms present in the two weeks prior to assessment were measured using the Beck Depression Inventory II (BDI-II) (Beck, Steer, & Brown, 1996).

### **Cardiopulmonary Exercise Testing**

Under the supervision of a certified kinesiologist, a maximal (or symptom-limited, if applicable) incremental cycling protocol was used at baseline to determine peak work rate ( $W_{peak}$ ) and  $VO_{2max}$  for subsequent exercise prescription (ACSM, 2014). This was repeated in mTBI participants post-intervention to measure change in exercise capacity. As per guidelines, participants were asked to pedal on an electromagnetically braked cycle ergometer (Ergoselect 200P, Ergoline, Germany) against an increasing load until they reached their maximal capacity ( $W_{peak}$ ) or displayed clinical signs or symptoms warranting test termination (ACSM, 2014). Workload started at 35 Watts (W) and was increased by 15W increments every minute. Gas exchanges parameters (breath by breath, using Jaeger Oxycon Pro, CareFusion, Germany) and heart rate (via 12-lead electrocardiogram) were measured at rest and during effort. The final outcomes were  $W_{peak}$  (highest workload maintained for  $\geq 30$



seconds at  $\geq 50$  revolutions/minute) and  $VO_{2peak}$  ( $VO_2$  achieved over the last 30 seconds of the last test level).

## **Intervention**

Sessions were supervised by a certified kinesiologist and took place three times weekly during twelve consecutive weeks. Intensity and length of sessions were gradually increased.

*Aerobic training program.* Aerobic training took place on cycle ergometers (Bike Excite Med 700, Technogym, Italy). Following warm-up, participants engaged in 20-40 minutes of aerobic training and finished with a five-minute cool-down. The first week, participants trained for 20 minutes at 60% of their  $W_{peak}$ , as measured at baseline assessment. In the three following weeks, intensity was increased by 5% and time by 5 minutes until 80% of  $W_{peak}$  and 40-minute duration were reached. Intensity and duration were maintained for the remaining eight weeks.

*Stretching program.* Sessions consisted of whole body stretching and relaxation exercises. Following warm-up, participants engaged in 25-45 minutes of stretching. This program involved equivalent social contact time to the aerobic training program and served as the “placebo” condition.

## **Statistical analysis**

Collected measures were subjected to standard descriptive statistics. One-way ANOVA compared results of exercise tests, neuropsychological tests and questionnaires between mTBI and control participants at baseline. 2 x 2 mixed ANOVAs compared performance differences between post-intervention and baseline assessments according to type of training in mTBI participants. Partial-eta squared effect sizes were also calculated for variables of interest,

defined as tests showing significant differences between mTBI and control participants at baseline and, therefore, targeted by the intervention. A partial-eta squared of 0.01 is considered a small effect size, 0.06 is a medium effect size and 0.14 is a large effect size (Keppel, 1991).

## **Results**

### **Baseline Characteristics**

Using a series of one-way ANOVAs corrected for multiple comparisons with a false discovery rate approach, mTBI patients performed significantly worse than controls at the D-KEFS Verbal Fluency Test (letter fluency, total verbal fluency), the D-KEFS Color-Word Interference Test (conditions 1 and 2), the Tower of London (execution time and total time), and the BVMT-R (percentage retained). There was no significant difference for the CPT-II, the RAVLT, and the WAIS-III blocks. See Table 2 for full results.

### **Pre- to Post-Exercise Intervention Changes**

The Group X Time interactions on both cardiorespiratory fitness measures were significant ( $W_{peak}$  ( $F(1,15)= 9.736$ ,  $p=0.008$ ) and  $VO_{2max}$  ( $F(1,15)= 7.848$ ,  $p=0.014$ )), indicating a cardiorespiratory fitness gain specific to the aerobic exercise group (Table 3). In contrast, Group X Time interactions showed no significant difference in improvements between the aerobic group and the stretching group on neuropsychological measures of interest (Table 3). Effect sizes (Table 3) were mostly small, except for the BVMT-R percentage retained (to the advantage of the stretching group). Figure 1 shows individual changes per variable of interest for both groups. There was no significant change on other measured neuropsychological variables (Table 4).

**Table 2. Comparing mTBIs and control participants at baseline (ANOVAs)**

Test (Variables)	Controls (SD)	mTBI (SD)	F	p value
<b>Fitness</b>				
Power	117.35 (29.64)	121.67 (41.12)	0.125	0.725
VO <sub>2</sub> max	21.18 (5.84)	20.25 (5.66)	0.025	0.875
<b>CPT</b>				
Omissions	13.13 (21.89)	4.50 (8.47)	2.398	0.131
Commissions	8.31 (3.94)	8.44 (4.38)	0.008	0.927
<b>BVMT</b>				
Trial 1	4.65 (2.45)	5.00 (1.94)	0.225	0.639
Total Score (Immediate Recall)	21.35 (6.66)	21.72 (6.26)	0.029	0.867
Delayed recall	9.12 (2.18)	8.67 (2.93)	0.265	0.610
Percentage Retained	102.18 (14.82)	90.39 (16.41)	4.949	<b>0.033*</b>
Recognition	5.73 (0.46)	5.78 (0.55)	0.062	0.805
<b>Verbal Fluency</b>				
Letter Fluency	42.18 (8.16)	35.83 (9.98)	4.204	<b>0.048*</b>
Semantic Fluency	43.94 (7.30)	39.67 (7.19)	3.045	0.090
Total fluency	86.75 (12.97)	76.00 (15.80)	4.530	<b>0.041*</b>
<b>Tower of London</b>				
Number correct	4.18 (2.48)	4.72 (2.70)	0.387	0.538
Number of moves	29.88 (19.61)	28.22 (16.59)	0.073	0.788
Initiation time	53.06 (23.22)	92.56 (83.71)	3.523	0.069
Execution time	176.88 (56.51)	235.44 (93.10)	4.986	<b>0.032*</b>
Total time	224.00 (57.99)	328.00 (136.59)	8.413	<b>0.007**</b>

**Table 2** (continued)

Test (Variables)	Controls (SD)	mTBI (SD)	F	p value
<b>Color-Word Interference</b>				
Condition 1 (Colors)	28.75 (4.04)	32.71 (28.75)	6.564	<b>0.015*</b>
Condition 2 (Reading)	20.19 (2.51)	22.63 (3.92)	4.545	<b>0.041*</b>
Condition 3 (Inhibition)	56.13 (8.73)	60.78 (9.35)	2.230	0.145
Condition 4 (Switching)	57.50 (11.03)	58.56 (9.15)	0.093	0.762
<b>Rey Auditory Verbal Learning Test</b>				
T1	6.24 (2.41)	6.39 (1.82)	0.046	0.832
Total 1 to 5	54.18 (6.56)	50.72 (9.11)	1.641	0.209
List B	5.00 (1.73)	5.17 (1.15)	0.114	0.738
Immediate Recall	11.18 (1.91)	10.56 (3.01)	0.522	0.475
Delayed Recall	11.82 (2.24)	10.33 (3.16)	2.558	0.119
Recognition	14.53 (0.62)	14.33 (0.77)	0.683	0.414
<b>WAIS-III</b>				
Blocks	37.76 (10.37)	37.78 (10.32)	0.000	0.997

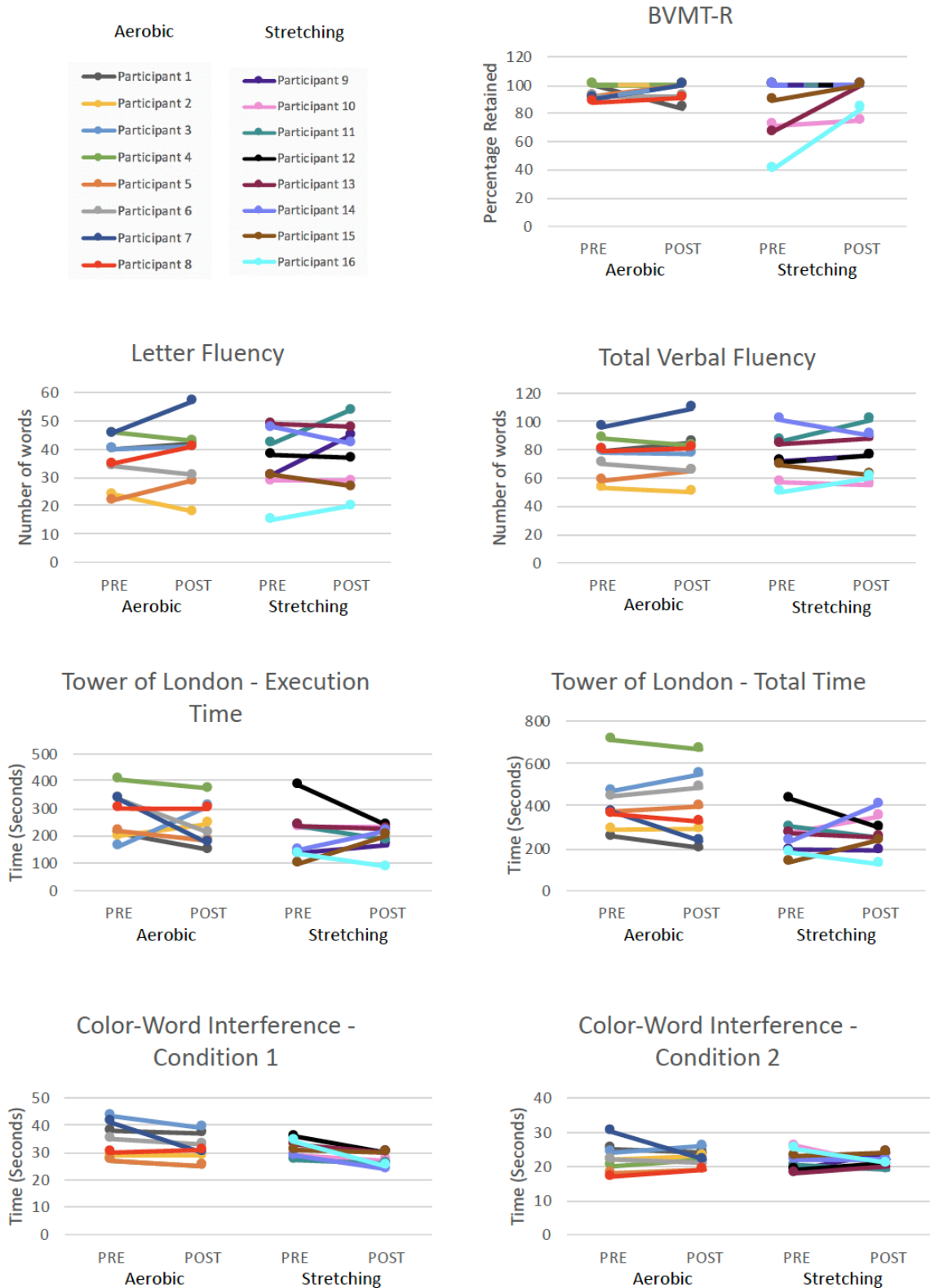
\*p<0.05; \*\*p<0.01.

**Table 3. Effects of intervention on fitness and cognitive variables of interest in aging mTBI patients**

Test	Aerobic Pre (SD)	Aerobic Post (SD)	Stretching Pre (SD)	Stretching post (SD)	F	p value	Effect size (Partial Eta Squared)
<b>Fitness</b>							
W <sub>peak</sub>	136.88 (41.99)	159.38 (51.92)	112.50 (42.43)	114.38 (45.31)	9.74	<b>0.008**</b>	0.410
VO <sub>2max</sub>	22.02 (4.53)	26.22 (7.12)	19.67 (6.80)	19.63 (7.61)	7.85	<b>0.014*</b>	0.359
<b>BVMT</b>							
% Retained	93.93 (5.22)	95.78 (6.36)	83.34 (22.20)	94.79 (9.90)	1.98	0.181	0.124
<b>Verbal Fluency</b>							
Letter Fluency	35.88 (9.08)	37.75 (11.65)	35.38 (11.28)	37.75 (11.63)	0.02	0.882	0.002
Total fluency	75.13 (14.39)	76.88 (17.55)	73.75 (16.37)	76.00 (16.29)	0.91	0.361	0.001
<b>Tower of London</b>							
Execution time	270.63 (85.30)	242.75 (78.10)	200.88 (92.60)	194.25 (49.32)	0.24	0.635	0.016
Total time	410.63 (140.87)	394.50 (162.58)	253.50 (91.70)	264.50 (89.41)	0.39	0.542	0.027
<b>Color-Word Interference</b>							
Condition 1 (Colors)	33.80 (6.47)	31.13 (5.08)	31.04 (3.02)	27.25 (2.43)	0.47	0.506	0.032
Condition 2 (Reading)	22.25 (4.17)	22.00 (2.39)	21.55 (2.95)	21.38 (1.85)	0.00	0.966	0.000

\*p<0.05; \*\*p<0.01.

**Figure 1. Individual changes per variable of interest following intervention**



**Table 4. Effects of intervention on other cognitive variables in aging mTBI patients**

Test (Variables)	Aerobic Pre (SD)	Aerobic Post (SD)	Stretching Pre (SD)	Stretching post (SD)	F	p value
<b>CPT</b>						
Omissions	6.50 (11.94)	11.75 (26.32)	2.00 (2.563)	6.50 (15.98)	0.011	0.918
Commissions	6.00 (2.27)	3.75 (2.77)	9.38 (3.34)	8.13 (4.97)	0.455	0.511
<b>BVMT</b>						
Trial 1	5.13 (1.36)	6.50 (2.56)	4.38 (2.33)	4.75 (2.05)	1.341	0.266
Immediate Recall (Total)	22.50 (5.16)	26.50 (5.76)	20.13 (7.57)	22.13 (6.58)	3.111	0.100
Learning	4.63 (1.30)	3.88 (2.64)	4.38 (2.07)	4.50 (1.69)	0.592	0.454
Delayed recall	9.13 (1.96)	10.00 (2.14)	7.88 (3.80)	8.88 (2.70)	0.035	0.854
Recognition	5.63 (0.74)	5.63 (0.74)	5.88 (0.35)	5.75 (0.46)	0.179	0.678
<b>Verbal Fluency</b>						
Semantic Fluency	39.25 (6.25)	39.13 (6.31)	38.38 (7.67)	38.25 (7.48)	0.000	1.000
<b>Tower of London</b>						
Correct	5.13 (2.59)	5.13 (1.89)	4.50 (2.83)	5.38 (2.33)	0.318	0.582
Moves	23.25 (14.89)	29.13 (15.67)	31.63 (17.79)	28.13 (16.75)	0.941	0.348
Initiation time	140.00 (109.85)	151.75 (114.32)	52.63 (17.15)	70.25 (58.04)	0.036	0.851
<b>Color-Word Interference</b>						
Condition 3 (Inhibition)	62.88 (9.80)	57.38 (9.18)	60.63 (13.85)	54.38 (10.68)	0.042	0.841
Condition 4 (Switching)	57.50 (8.60)	59.75 (10.65)	57.63 (9.84)	56.00 (7.73)	3.615	0.078

\*p<0.05; \*\*p<0.01.

Table continues on next page

**Table 4 (continued)**

Test (Variables)	Aerobic Pre (SD)	Aerobic Post (SD)	Stretching Pre (SD)	Stretching post (SD)	F	p value
<b>Key Auditory Verbal Learning Test</b>						
T1	6.63 (2.00)	6.88 (2.36)	6.25 (1.91)	7.38 (2.07)	0.520	0.483
Total 1 to 5	51.13 (8.89)	54.25 (9.90)	49.63 (10.32)	53.75 (9.32)	0.222	0.644
List B	5.00 (1.31)	4.88 (1.64)	5.50 (1.07)	6.13 (2.03)	1.10	0.313
Immediate Recall	10.88 (2.90)	10.00 (3.59)	12.00 (2.14)	11.13 (3.18)	0.000	1.000
Delayed Recall	10.38 (3.07)	12.13 (2.17)	10.13 (3.83)	12.38 (2.45)	0.215	0.650
Recognition	14.50 (0.76)	14.38 (0.74)	14.50 (0.76)	14.88 (0.35)	1.750	0.207
<b>Blocks</b>						
Blocks	33.88 (5.41)	35.50 (4.60)	43.00 (9.74)	40.88 (9.37)	4.217	0.059

\*p<0.05; \*\*p<0.01.



**Table 5. Main effect of time on neuropsychological variables of interest in aging mTBI patients**

Test	Pre-intervention (SD)	Post-intervention (SD)	F	P value	Effect size (Partial Eta Squared)
BVMT-R percentage retained	88.63 (16.51)	95.281 (8.06)	3.80	0.071	0.214
Letter Fluency	35.63 (9.89)	37.75 (11.25)	1.66	0.219	0.106
Total verbal fluency	74.44 (14.90)	76.44 (16.37)	1.11	0.310	0.073
Tower of London - Execution Time	235.75 (93.24)	218.50 (67.88)	0.235	0.445	0.420
Tower of London - total time	332.06 (140.60)	329.50 (143.43)	0.014	0.908	0.001
Color-Word Interference Condition 1 (Color Naming)	32.42 (5.08)	29.19 (4.34)	15.692	<b>0.001**</b>	0.528
Color-Word Interference Condition 2 (Reading)	21.90 (3.51)	21.69 (2.09)	0.06	0.809	0.004

\*p<0.05; \*\*p<0.01.

Lastly, no main effect of time was found on neuropsychological measures of interest, except at the Condition 1 of the Color-Word Interference Test with both groups improving ( $F(1,15)=15.69, p=0.001$ ) (Table 5).

## **Discussion**

### **Main findings**

This study aimed to evaluate: 1- the long-term cognitive effects of mTBI in healthy asymptomatic middle-to-late adulthood (50-70 years old) individuals, and 2- if aerobic exercise allows for cognitive improvements in this population. Results demonstrate significant subtle long-term cognitive effects of mTBI in patients who sustained a single injury two to seven years earlier. However, contrary to our hypothesis, aerobic exercise did not improve altered cognitive functions in this sample of mTBI patients.

### **Long-term cognitive effects of mTBI**

mTBI participants obtained significantly lower scores, after correction for multiple comparisons, on tasks including a speed component, suggesting a slower processing speed, and executive functioning, as they were less efficient in planning and word generation. Delayed visual memory retention relative to immediate recall was also significantly reduced in mTBI participants. These results are in line with previous studies reporting long-term cognitive effects of mTBI (Konrad et al., 2011; Vanderploeg et al., 2005). Furthermore, the nature of the observed mTBI aftereffects are, overall, coherent with the literature, which suggests possible cognitive alterations in attention, processing speed, executive functioning and memory following mTBI (Prince & Bruhns, 2017). Not surprisingly, groups did not differ in regard to visuoconstructive abilities. Groups also did not differ on measures of attention, inhibition, and verbal memory. Several factors could explain discrepancies among neuropsychological results including the lack of a standardized battery of neuropsychological tests to assess post-mTBI effects, heterogeneity of tests' sensitivity and specificity to mTBI and the relatively limited sample size. In spite of these inherent limitations to

neuropsychological tests used, it may be worthwhile to further investigate neurophysiological underpinnings of current replication of long-term selective visual episodic memory alterations relative to overall sparing of verbal episodic memory following mTBI (De Beaumont et al., 2009; Tremblay et al., 2014).

Although subtle from a clinical standpoint, the differences observed in this well-controlled sample of asymptomatic otherwise healthy mTBI individuals remain an important finding. Our study, which only selected patients exempt from confounding factors too often obfuscating the study of the long-term effects of mTBI, shows that even individuals who present with protective factors are not immune to long-term effects of a single injury. Indeed, included mTBI patients all had negative scans, were symptom-free within three months of their accident (including depression and anxiety), did not present with chronic conditions known as risk factors for cognitive decline (uncontrolled diabetes, uncontrolled high blood pressure or cardiovascular disease) and were well-educated (Dregan, Stewart, & Gulliford, 2013; Gulpers et al., 2016; Roiser & Sahakian, 2013). It is also highly probable that mTBI patients in the general population more commonly experience one of the aforementioned risk factors (chronic disease, higher levels of anxiety and/or depression) and that these results underestimate the long-term effects experienced by individuals who sustained a mTBI during middle-to-late adulthood.

Age may have also played a role by interacting with the effect of the injury, as processing speed, executive functioning and visual memory tend to decline with age (Harada et al., 2013). However, more studies comparing outcomes of younger adults and older adults following mTBI are needed to answer this question. Furthermore, considering that the present study is cross-sectional and that the aging process is ongoing, one cannot exclude the possibility that

the observed performance gap between mTBI and controls might widen with time, pressing the need for longitudinal studies.

### **Effects of exercise training on altered cognitive functions**

As expected, aerobic exercise improved cardiorespiratory fitness in mTBI patients more than stretching did. However, our intervention did not allow to improve altered cognitive functions at baseline, nor did it lead to improvement in other measured neuropsychological functions. One explanation for these results is that included participants were possibly not as cognitively impaired as participants from other cognition-exercise studies and therefore could not benefit as much from the intervention. Although mTBI participants obtained lower scores on certain neuropsychological tests, these differences were subtle, and many cognitive functions were equivalent to those of controls. A Cochrane review by Young and colleagues (2015) found no evidence, amidst randomized controlled trials, that cognitively healthy adults over the age of 55 could improve their cognition with aerobic exercise, despite cardiorespiratory fitness improvements. Previous studies often included moderate-to-severe TBI victims (Morris et al., 2016), which are known to present with more severe cognitive sequela, and it is possible that these patients could benefit more from the intervention given their higher potential for improvement.

While we hypothesized that cardiorespiratory fitness improvement would account for changes in cognition, others have hypothesized that aerobic exercise improves cognition through enhancement of global health (Spiro & Brady, 2011). Knowing that participants from this study were all healthy, our study sample may have had little room for improvement. Moreover, our strict inclusion/exclusion criteria did not allow to represent the span of the mTBI population, including individuals who struggle with other health problems (chronic

disease, mental disorders), and might have excluded mTBI patients who would have benefited more from aerobic exercise.

Alternatively, it is possible that aerobic exercise alone is not sufficient to improve cognition in this population. Although speculative, participants may have not maximized expected brain plasticity improvements (Dishman et al., 2006) to make cognitive gains. Emerging aging and exercising studies are showing the added benefit of combining aerobic exercise with cognitive stimulation interventions to improve cognition (Law, Barnett, Yau, & Gray, 2014), especially in retired individuals, such as the majority of the current sample, often lacking cognitive stimulation.

### **Strengths, limits and future studies**

To our knowledge, this is the first study to focus exclusively on the effects of an aerobic exercise intervention in a homogeneous sample of aging asymptomatic mTBI patients. Strengths of this study also include the use of a structured intervention with certified kinesiologists monitoring amount of exercise and level of effort. Furthermore, the present study included a matched mTBI group which engaged in a “sham” stretching program to control for the influence of social interactions on cognition (Seeman et al., 2011). Lastly, this study included objective measures of cardiorespiratory fitness and cognition.

However, this study comes with limitations. The main limitation is the small sample size, which may have impaired our capacity to properly evaluate the impact of aerobic exercise on cognition in mTBI patients. Previous studies of similar sample sizes have shown significant improvements following exercise, however they suffered from other limitations including the absence of a control group (Morris, 2016). Future studies should therefore include methodological strengths from the present research design while including larger samples.

Additionally, we cannot exclude that parameters of the proposed aerobic exercise program may not have been optimal to induce measurable cognitive changes in this particular mTBI subset. While intensity and duration of sessions were set according to the most recent recommendations for exercise interventions (Northey et al., 2018), the optimal dose-response relationship to achieve cognitive improvement in most clinical populations remains unclear (Erickson et al., 2019). Erickson and colleagues (2019) raised the issue that while most studies agree that exercise of, at least, moderate intensities is required, this concept is not well defined across studies. Furthermore, Northey and colleagues (2018) established no clear guidelines regarding optimal frequency and length of program. Studies comparing intervention parameters as well as longitudinal studies investigating the effects of a more extensive aerobic training program in aging mTBI are needed.

## **Conclusion**

Subtle long-term cognitive effects of mTBI were found in healthy asymptomatic individuals in their fifties and sixties. A twelve-week aerobic exercise program allowed improvements in cardiorespiratory fitness in a small, but homogeneous, sample of these individuals. However, it did not improve affected cognition when compared to a time equivalent stretching program.

## **Acknowledgments**

Authors wish to thank Florian Bobeuf, Ph.D., for his role in implementing the physical training interventions as well as the Centre Jean-Jacques Gauthier for sharing their training facilities.

## References

- ACSM (Ed.) (2014). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription* (Ninth Edition ed.): Wolters Kluwer Health: Lippincott Williams & Wilkins.
- Baker, L. D., Frank, L. L., Foster-Schubert, K., Green, P. S., Wilkinson, C. W., McTiernan, A., . . . Craft, S. (2010). Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol*, *67*(1), 71-79. doi:10.1001/archneurol.2009.307
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*, *56*(6), 893-897.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Beck Depression Inventory* (2nd ed.). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Benedict, R. H. B. (1997). *Brief Visuospatial Memory Test- Revised*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources.
- Bherer, L., Erickson, K. I., & Liu-Ambrose, T. (2013). A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J Aging Res*, *2013*, 657508. doi:10.1155/2013/657508
- Chang, Y. K., Labban, J. D., Gapin, J. I., & Etnier, J. L. (2012). The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. *Brain Res*, *1453*, 87-101. doi:10.1016/j.brainres.2012.02.068
- Chin, L. M., Keyser, R. E., Dsurney, J., & Chan, L. (2015). Improved cognitive performance following aerobic exercise training in people with traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, *96*(4), 754-759. doi:10.1016/j.apmr.2014.11.009
- Conners, C. K. (2000). *Conners' Continuous Performance Test II*. Toronto: Multi-Health Systems.

- De Beaumont, L., Theoret, H., Mongeon, D., Messier, J., Leclerc, S., Tremblay, S., . . . Lassonde, M. (2009). Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood. *Brain*, *132*(Pt 3), 695-708. doi:10.1093/brain/awn347
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Dishman, R. K., Berthoud, H. R., Booth, F. W., Cotman, C. W., Edgerton, V. R., Fleshner, M. R., . . . Zigmond, M. J. (2006). Neurobiology of exercise. *Obesity (Silver Spring)*, *14*(3), 345-356. doi:10.1038/oby.2006.46
- Dregan, A., Stewart, R., & Gulliford, M. C. (2013). Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. *Age Ageing*, *42*(3), 338-345. doi:10.1093/ageing/afs166
- Erickson, K. I., Hillman, C., Stillman, C. M., Ballard, R. M., Bloodgood, B., Conroy, D. E., . . . For Physical Activity Guidelines Advisory, C. (2019). Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. *Med Sci Sports Exerc*, *51*(6), 1242-1251. doi:10.1249/MSS.0000000000001936
- Gardner, R. C., Burke, J. F., Nettiksimmons, J., Kaup, A., Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2014). Dementia risk after traumatic brain injury vs nonbrain trauma: the role of age and severity. *JAMA Neurol*, *71*(12), 1490-1497. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2668
- Griesbach, G. S., Masel, B. E., Helvie, R. E., & Ashley, M. J. (2018). The Impact of Traumatic Brain Injury on Later Life: Effects on Normal Aging and Neurodegenerative Diseases. *J Neurotrauma*, *35*(1), 17-24. doi:10.1089/neu.2017.5103
- Gulpers, B., Ramakers, I., Hamel, R., Kohler, S., Oude Voshaar, R., & Verhey, F. (2016). Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and



Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*, 24(10), 823-842.  
doi:10.1016/j.jagp.2016.05.015

Guskiewicz, K. M., Marshall, S. W., Bailes, J., McCrea, M., Cantu, R. C., Randolph, C., & Jordan, B. D. (2005). Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. *Neurosurgery*, 57(4), 719-726; discussion 719-726.

Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*, 29(4), 737-752. doi:10.1016/j.cger.2013.07.002

Hillman, C. H., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 9(1), 58-65.  
doi:10.1038/nrn2298

Jackson, A. S., Blair, S. N., Mahar, M. T., Wier, L. T., Ross, R. M., & Stuteville, J. E. (1990). Prediction of functional aerobic capacity without exercise testing. *Med Sci Sports Exerc*, 22(6), 863-870.

Keppel, G. (1991). *Design and analysis: A researcher's handbook (3rd ed.)*. Englewood Cliffs, N.J., US: Prentice-Hall, Inc.

Klimova, B., Valis, M., & Kuca, K. (2017). Cognitive decline in normal aging and its prevention: a review on non-pharmacological lifestyle strategies. *Clin Interv Aging*, 12, 903-910. doi:10.2147/CIA.S132963

Konrad, C., Geburek, A. J., Rist, F., Blumenroth, H., Fischer, B., Husstedt, I., . . . Lohmann, H. (2011). Long-term cognitive and emotional consequences of mild traumatic brain injury. *Psychol Med*, 41(6), 1197-1211. doi:10.1017/S0033291710001728

Kristman, V. L., Borg, J., Godbolt, A. K., Salmi, L. R., Cancelliere, C., Carroll, L. J., . . . Cassidy, J. D. (2014). Methodological issues and research recommendations for

prognosis after mild traumatic brain injury: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 95(3 Suppl), S265-277. doi:10.1016/j.apmr.2013.04.026

Lautenschlager, N. T., Cox, K. L., Flicker, L., Foster, J. K., van Bockxmeer, F. M., Xiao, J., . . . Almeida, O. P. (2008). Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*, 300(9), 1027-1037. doi:10.1001/jama.300.9.1027

Law, L. L., Barnett, F., Yau, M. K., & Gray, M. A. (2014). Effects of combined cognitive and exercise interventions on cognition in older adults with and without cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev*, 15, 61-75. doi:10.1016/j.arr.2014.02.008

Lee, Y. K., Hou, S. W., Lee, C. C., Hsu, C. Y., Huang, Y. S., & Su, Y. C. (2013). Increased risk of dementia in patients with mild traumatic brain injury: a nationwide cohort study. *PLoS One*, 8(5), e62422. doi:10.1371/journal.pone.0062422

McKee, A. C., Stern, R. A., Nowinski, C. J., Stein, T. D., Alvarez, V. E., Daneshvar, D. H., . . . Cantu, R. C. (2013). The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*, 136(Pt 1), 43-64. doi:10.1093/brain/aws307

Monti, J. M., Voss, M. W., Pence, A., McAuley, E., Kramer, A. F., & Cohen, N. J. (2013). History of mild traumatic brain injury is associated with deficits in relational memory, reduced hippocampal volume, and less neural activity later in life. *Front Aging Neurosci*, 5, 41. doi:10.3389/fnagi.2013.00041

Morris, T., Gomes Osman, J., Tormos Munoz, J. M., Costa Miserachs, D., & Pascual Leone, A. (2016). The role of physical exercise in cognitive recovery after traumatic brain injury: A systematic review. *Restor Neurol Neurosci*, 34(6), 977-988. doi:10.3233/RNN-160687

- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, *53*(4), 695-699.  
doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Northey, J. M., Cherbuin, N., Pampa, K. L., Smee, D. J., & Rattray, B. (2018). Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*, *52*(3), 154-160. doi:10.1136/bjsports-2016-096587
- Peters, M. E. (2016). Traumatic brain injury (TBI) in older adults: aging with a TBI versus incident TBI in the aged. *Int Psychogeriatr*, *28*(12), 1931-1934.  
doi:10.1017/S1041610216001666
- Prince, C., & Bruhns, M. E. (2017). Evaluation and Treatment of Mild Traumatic Brain Injury: The Role of Neuropsychology. *Brain Sci*, *7*(8). doi:10.3390/brainsci7080105
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Roiser, J. P., & Sahakian, B. J. (2013). Hot and cold cognition in depression. *CNS Spectr*, *18*(3), 139-149. doi:10.1017/S1092852913000072
- Seeman, T. E., Miller-Martinez, D. M., Stein Merkin, S., Lachman, M. E., Tun, P. A., & Karlamangla, A. S. (2011). Histories of social engagement and adult cognition: midlife in the U.S. study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, *66 Suppl 1*, i141-152.  
doi:10.1093/geronb/gbq091
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *298*(1089), 199-209.
- Spiro, A., 3rd, & Brady, C. B. (2011). Integrating health into cognitive aging: toward a preventive cognitive neuroscience of aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, *66 Suppl 1*, i17-25. doi:10.1093/geronb/gbr018

- Tremblay, S., Henry, L. C., Bedetti, C., Larson-Dupuis, C., Gagnon, J. F., Evans, A. C., . . . De Beaumont, L. (2014). Diffuse white matter tract abnormalities in clinically normal ageing retired athletes with a history of sports-related concussions. *Brain, 137*(Pt 11), 2997-3011. doi:10.1093/brain/awu236
- Vanderploeg, R. D., Curtiss, G., & Belanger, H. G. (2005). Long-term neuropsychological outcomes following mild traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc, 11*(3), 228-236. doi:10.1017/S1355617705050289
- Wechsler, D. (1997). *WAIS-III administration and scoring manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wendell, C. R., Gunstad, J., Waldstein, S. R., Wright, J. G., Ferrucci, L., & Zonderman, A. B. (2014). Cardiorespiratory fitness and accelerated cognitive decline with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 69*(4), 455-462. doi:10.1093/gerona/glt144
- WHO. (2010). *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. Geneva, Switzerland: World Health Organization Press.
- Young, J., Angevaren, M., Rusted, J., & Tabet, N. (2015). Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD005381. doi:10.1002/14651858.CD005381.pub4

## **Chapitre 3: Discussion générale**

## **Rappel des objectifs et synthèse des principaux résultats**

Les deux études de la présente thèse s'intéressaient aux effets à long terme des TCCL ainsi qu'à des facteurs modulant la plasticité cérébrale et sous-tendant l'évolution post-blessure chez deux populations considérées vulnérables, soit les athlètes féminines ainsi que les adultes vieillissants.

La première étude portait sur un potentiel médiateur génétique de la récupération : le gène BDNF, impliqué dans les processus de plasticité cérébrale. Dans cette étude, nous avons investigué le rôle du polymorphisme BDNFmet, associé à une sécrétion réduite de BDNF, pour expliquer les variations du fonctionnement olfactif après une commotion cérébrale chez des athlètes féminines. Les résultats mettent en lumière un patron de fonctionnement olfactif distinct selon le génotype BDNF chez les athlètes féminines commotionnées, mais asymptomatiques, évaluées en moyenne deux ans après leur dernière commotion. Contrairement à notre hypothèse initiale, les porteuses du BDNFmet ont significativement mieux performé que les BDNFval aux différentes tâches olfactives. Puisque cette relation génétique n'était pas présente chez les participantes contrôles, ces résultats suggèrent que le fonctionnement olfactif, suite à une commotion cérébrale, est, du moins en partie, médié par le polymorphisme BDNFmet.

La deuxième étude comportait deux volets. Elle visait, dans un premier temps, à mieux caractériser les effets à long terme, soit au moins deux ans post-blessure, d'avoir subi un seul TCCL chez une population asymptomatique âgée de 50 à 70 ans. Puis, dans un deuxième temps, elle visait à évaluer si un programme d'entraînement physique aérobique de douze semaines permettrait d'améliorer les fonctions cognitives altérées chez les TCCL

comparativement aux contrôles. Cette étude démontre, d'abord, des effets à long terme subtils d'avoir subi un seul TCCL sur la cognition chez des individus sédentaires, mais en santé, âgés de 50 à 70 ans. Ainsi, les participants TCCL ont moins bien performé que les participants contrôles, appariés pour l'âge et le sexe, aux tâches neuropsychologiques mesurant des aspects de la vitesse de traitement de l'information, du fonctionnement exécutif (planification, fluence verbale) et de la mémoire visuelle. Il n'y a toutefois pas eu de différence sur le plan de l'attention, de l'inhibition, de la mémoire verbale et des habiletés visuoconstructives. En ce qui a trait au deuxième volet de l'étude, notons d'abord que, tel qu'attendu, l'exercice physique aérobie a permis d'améliorer les capacités cardiorespiratoires (VO2max) des patients TCCL davantage que les étirements (condition contrôle). Toutefois, contrairement à notre hypothèse, l'exercice aérobie n'a pas permis d'améliorer les fonctions cognitives altérées des patients TCCL, mises en lumière lors du premier volet de l'étude.

Dans les prochaines sections, une discussion intégrative permettra d'élaborer davantage sur les résultats obtenus en les situant notamment dans la littérature existante. Les limites de ces études ainsi que les perspectives futures dans le domaine seront également abordées.

## **Effets à long terme des TCCL**

La présente thèse visait à évaluer s'il y avait des effets à long terme au plan olfactif, dans la première étude, et au plan cognitif, dans la seconde étude, d'avoir subi un ou des TCCL. Dans la première étude, les participantes étaient évaluées en moyenne deux ans après leur dernière commotion cérébrale alors que, dans la deuxième étude, les participants étaient évalués en moyenne cinq ans après leur TCCL.

Bien que la première étude suggère un patron de récupération des capacités olfactives distinct selon le génotype, il importe de souligner que cette étude suggère également qu'une proportion importante de commotions cérébrales non complexes, caractérisées par des scans négatifs, ne causent pas d'altérations chroniques des capacités olfactives. En effet, les performances étaient globalement équivalentes entre les commotionnées et les contrôles. Ceci est cohérent avec la littérature alors que de Kruijk et collègues (2003) ne rapportaient pas d'atteintes des capacités olfactives chez environ 75% des patients TCCL évalués. De plus, l'échantillon était composé de jeunes adultes en bonne santé physique, des caractéristiques (âge, santé) favorisant généralement une meilleure récupération cérébrale et donc potentiellement une meilleure récupération du fonctionnement olfactif comparativement à d'autres études (Burke & Barnes, 2006; Dishman et al., 2006).

La deuxième étude, orientée sur le fonctionnement cognitif, a révélé des performances plus basses en ce qui a trait à la vitesse de traitement de l'information, au fonctionnement exécutif (planification, fluence verbale) et à la mémoire visuelle chez les TCCL comparativement aux contrôles. Il s'agit de fonctions fréquemment atteintes suite à un TCCL (Prince & Bruhns, 2017). Bien que, d'un point de vue clinique, les résultats obtenus demeurent globalement dans les limites de la moyenne, les résultats, statistiquement inférieurs aux contrôles, obtenus dans cet échantillon composé d'individus asymptomatiques et globalement en santé, représentent une trouvaille pertinente. En effet, les plaintes chroniques recensées suite à un TCCL sont souvent attribuées à des facteurs confondants, tels des maladies chroniques comorbides et des problèmes de santé mentale, plutôt qu'aux réels impacts de la blessure elle-même (Ponsford et al., 2012). Puisque notre étude excluait les patients souffrant de telles conditions, celle-ci démontre que même les individus en santé ne sont pas immunisés



face à certains effets à long terme d'avoir subi un seul TCCL. De plus, considérant leur prévalence importante, il est fort probable que les patients TCCL dans la population générale présentent au moins un des facteurs de risque (par ex., maladies chroniques, niveaux d'anxiété ou de dépression élevés) pouvant contribuer à une évolution défavorable (Prados-Torres et al., 2018). Nos résultats pourraient donc sous-estimer les réelles conséquences à long terme vécues par des individus ayant subi un TCCL au-delà de la cinquantaine.

Par ailleurs, l'âge des participants pourrait aussi avoir joué un rôle en interagissant avec l'effet de la blessure, puisque la vitesse de traitement de l'information, le fonctionnement exécutif et la mémoire visuelle tendent à décliner avec l'âge (Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013). Toutefois, davantage d'études comparant le profil d'adultes âgés à des jeunes adultes suivant un TCCL sont nécessaires afin de répondre à cette question plus clairement. Considérant que la présente étude est transversale, que les participants inclus dans l'étude n'ont pas encore atteint l'âge critique pour le développement de maladies neurodégénératives, et que le processus de vieillissement est continu, il n'est pas possible d'exclure la possibilité que l'écart observé entre les TCCL et les contrôles pourrait s'agrandir avec le temps. Au plan clinique, les résultats inférieurs des TCCL comparativement aux contrôles pourraient refléter une fragilité qui mérite un suivi un peu plus étroit en ce qui a trait à l'évolution de leur santé cognitive. Ceci est d'ailleurs ce que nous avons proposé dans le cadre d'une autre publication (Larson-Dupuis & De Beaumont, 2016). Dans cet article, nous soulignons notamment l'important rôle du médecin de famille qui est souvent le seul professionnel de la santé impliqué dans le dossier du patient lorsque les difficultés liées au TCCL se manifestent plus tardivement. Celui-ci devrait donc s'enquérir de l'historique de TCCL de ses patients et être à l'affût du développement de difficultés cognitives particulièrement chez les patients plus âgés.

En bref, les deux articles de la présente thèse démontrent certains effets à long terme des TCCL dans les deux à cinq ans suivant la blessure, mais ceux-ci demeurent peu inquiétants au plan clinique au moment de l'évaluation. Toutefois, il s'agit de deux études transversales, alors que des études longitudinales pourraient trouver une portée clinique plus importante aux difficultés observées. De plus, les participants dans les deux études avaient subi des TCCL non complexes avec résorption des symptômes à l'intérieur du délai attendu et étaient, par ailleurs, en santé. Ce choix de population visait à éliminer l'impact de facteurs confondants. Par contre, ce choix implique également que les échantillons ne représentent pas l'ensemble de la population TCCL. Par conséquent, les résultats obtenus pourraient dresser un portrait plus optimiste que la réalité.

## **Facteurs influençant l'évolution post-TCCL**

### **TCCL et polymorphisme BDNFmet**

Dans la première étude, l'objectif était d'évaluer l'influence du polymorphisme BDNFmet sur les capacités olfactives d'athlètes commotionnées. L'étude a permis de démontrer un patron distinct selon le génotype, toutefois les résultats obtenus vont à l'encontre de notre hypothèse initiale qui était que les participantes commotionnées BDNFmet performeraient moins bien que leurs compatriotes commotionnées BDNFval aux tests d'olfaction. Dans notre étude, la meilleure performance olfactive des BDNFmet commotionnés est en contradiction avec une étude réalisée auprès de modèles animaux qui liait le BDNFmet à une diminution des capacités olfactives (Bath et al., 2008). De plus, notre hypothèse était guidée par l'idée que la diminution de sécrétion de BDNF retrouvée chez les BDNFmet nuirait à la neuroplasticité cérébrale, nécessaire à la récupération suite un à TCCL,

ce qui amplifierait le désavantage de porter l'allèle Met chez les commotionnées. Toutefois, certains auteurs ont plutôt suggéré que l'effet fonctionnel de l'allèle BDNFmet pourrait différer entre les conditions normales et pathologiques (Barbey et al., 2014; Pearson-Fuhrhop, Burke, & Cramer, 2012). On pourrait ainsi spéculer qu'une blessure telle une commotion cérébrale pourrait perturber l'expression du gène BDNF d'une façon plus néfaste pour les BDNFval que pour les BDNFmet. Erickson et collègues (2008) soulèvent notamment qu'un vaste et complexe réseau de molécules est impliqué dans la signalisation du BDNF et qu'une sécrétion cellulaire accrue reliée à un polymorphisme génétique pourrait ne pas toujours être associée avec un meilleur fonctionnement.

En ce qui a trait au fonctionnement olfactif, Lledo et Valley (2016) soulignent l'équilibre précaire entre stabilité et plasticité lors de l'intégration de nouvelles cellules dans le système olfactif. La commotion cérébrale pourrait donc perturber cet équilibre, et ce, de façon inégale selon le polymorphisme. Ainsi, la cascade métabolique suivant la commotion cérébrale impliquant d'emblée une augmentation des niveaux de BDNF (Griesbach, Gomez-Pinilla, et al., 2004), il est possible de se demander si les porteurs du BDNFval se retrouvent alors avec un excès de BDNF résultant en une moins bonne réorganisation du système. Il s'agit d'une hypothèse spéculative qui nécessitera de futures études.

Jusqu'à présent, le rôle du polymorphisme Met dans la récupération post-TCCL a surtout été étudié en lien avec la cognition. De façon intéressante, les résultats de la présente étude sont cohérents avec certaines études qui ont associé l'allèle Met à une meilleure récupération cognitive (Barbey et al., 2014; Krueger et al., 2011). Néanmoins, la littérature portant sur l'impact du polymorphisme BDNFmet sur la récupération post-TCC demeure équivoque. Dans une étude subséquente de notre laboratoire (Beaulieu et al., soumis), nous

avons également élargi notre investigation du polymorphisme BDNFmet au volet cognitif. L'étude portait sur la même population que notre étude initiale, soit des athlètes universitaires au début de la vingtaine, évalués environ deux ans post-commotion et étant asymptotiques au moment de l'évaluation. Des athlètes masculins étaient toutefois également inclus. Les résultats de l'étude ont, de nouveau, révélé une interaction entre un historique de commotions cérébrales et le polymorphisme BDNFmet. Toutefois, les porteurs du BDNFmet étaient cette fois désavantagés. En effet, ceux-ci ont moins bien performé à des tâches impliquant la vitesse psychomotrice ainsi que des composantes attentionnelles alors qu'il n'y avait pas de différence liée au polymorphisme pour la mémoire épisodique et les fonctions exécutives.

Cette apparente discordance avec les études précédemment citées se reflète dans la littérature. En effet, une méta-analyse n'a pas détecté d'association génétique claire entre le polymorphisme Met et plusieurs fonctions cognitives (habileté cognitive générale, mémoire, fonctionnement exécutif, fonctions visuelles) (Mandelman & Grigorenko, 2012). Il importe donc de se demander s'il y a réellement un polymorphisme qui est avantageux. La réponse semble varier en fonction de plusieurs facteurs et semble donc être situationnelle et dynamique. Ainsi, en plus de l'état sain ou pathologique du cerveau, des caractéristiques démographiques comme le sexe et l'ethnie auraient notamment une influence sur l'impact fonctionnel du BDNFmet (Barha et al., 2019; Cotman & Berchtold, 2002; Verhagen et al., 2010). De plus, chez un même individu, l'influence du polymorphisme BDNF sur la cognition pourrait changer à travers la vie selon l'âge (Erickson et al., 2008; Krueger et al., 2011; Weaver, Chau, Portelli, & Grafman, 2012). Notamment, Erickson et collègues (2008) ont démontré qu'à l'âge de 65 ans, les BDNFval performaient mieux que les BDNFmet à des tâches cognitives évaluant les fonctions exécutives alors que la situation était inversée à 75

ans. Ceci souligne donc, de nouveau, l'importance de mieux comprendre et caractériser le lien entre le polymorphisme et la pathophysiologie de la commotion à travers différentes populations. Pertinemment, ceci pourrait éventuellement permettre de guider et de personnaliser les traitements selon certaines caractéristiques du patient (Pearson-Fuhrhop et al., 2012).

### **L'exercice physique comme intervention chez les TCCL**

Dans le deuxième volet de la deuxième étude, l'objectif principal était de déterminer si un programme d'exercice physique aérobique pouvait moduler de façon bénéfique les fonctions cognitives altérées post-TCCL dans le premier volet de l'étude. L'intervention réalisée dans le cadre de cette étude n'a pas mené à des améliorations au plan du fonctionnement cognitif chez les patients TCCL. Cette étude comportait plusieurs forces, notamment l'utilisation d'un programme d'entraînement structuré, l'inclusion d'un groupe contrôle bénéficiant d'un niveau équivalent de contact social, et l'utilisation de mesures objectives des capacités cardiorespiratoires (VO<sub>2</sub>max) et cognitives (batterie de tests neuropsychologiques). Malgré la présence de certaines limites importantes, notamment la taille de l'échantillon, il demeure pertinent d'explorer différentes explications possibles pour ces résultats.

D'abord, les participants inclus n'étaient peut-être pas aussi cognitivement atteints que les participants d'autres études s'intéressant au lien entre cognition et exercice physique et ne pouvaient donc pas bénéficier autant de ce type d'intervention. En effet, bien que les participants TCCL aient obtenu des résultats statistiquement inférieurs aux contrôles à certains tests neuropsychologiques, ces différences étaient subtiles d'un point de vue clinique (globalement dans les limites de la moyenne), et plusieurs fonctions cognitives étaient même

équivalentes aux contrôles. Une revue de littérature Cochrane n'a pas trouvé d'évidence, parmi les essais contrôlés randomisés, que les adultes âgés de plus de 55 ans, mais cognitivement en santé, pouvaient améliorer leur cognition suite à l'exercice physique aérobique, même s'ils amélioraient leurs capacités cardiorespiratoires (Young, Angevaren, Rusted, & Tabet, 2015). Les études antérieures incluaient souvent des victimes de TCC de différentes sévérités (Morris et al., 2016) que certains considèrent comme des blessures distinctes étant donné le dommage cérébral impliqué ainsi que les pronostics divergents (Cappa, Conger, & Conger, 2011). Il pourrait donc être possible que les individus répondent de façon différente à l'intervention selon la sévérité du TCC. Plus précisément, les effets observés dans les études antérieures pourraient avoir été induits par un plus grand potentiel à l'amélioration suivant des blessures plus sévères.

Alors que nous avons proposé l'hypothèse que l'amélioration de la fonction cardiorespiratoire serait responsable des changements cognitifs, d'autres ont proposé que l'exercice aérobique améliore la cognition à travers l'amélioration de la santé globale. Une fois de plus, ceci pourrait avoir laissé peu de place à l'amélioration aux participants de notre échantillon. En effet, bien que sédentaires, il s'agissait de participants en santé qui ne souffraient d'aucune maladie chronique. De plus, ils avaient de bas taux de symptômes d'anxiété et de dépression qui ont aussi été identifiés comme de possibles modérateurs de l'interaction entre cognition et exercice (Carek, Laibstain, & Carek, 2011; Gulpers et al., 2016; Roiser & Sahakian, 2013). Les critères d'inclusion stricts n'ont possiblement pas permis de représenter l'ensemble de la population TCCL et pourraient avoir exclu des participants TCCL qui auraient bénéficié davantage de l'exercice aérobique. Il n'est toutefois pas possible d'exclure la possibilité que d'autres variables, reliées à la santé et non mesurées dans la

présente étude, aient également joué un rôle. Par exemple, Wilckens et collègues (2018) ont récemment démontré, dans une étude transversale, que l'efficacité du sommeil, définie comme étant la quantité de temps passé au lit à dormir, médiait les associations entre activité physique et fonctionnement exécutif. De plus, il est possible, à lumière de la première étude de cette thèse, que des facteurs génétiques aient pu influencer l'efficacité de l'intervention.

## **Activité physique, BDNF et polymorphismes**

Dans la seconde étude, nous n'avons pas évalué l'impact des facteurs génétiques, notamment en raison de la petite taille de l'échantillon. Toutefois, quelques études se sont penchées sur l'impact du gène BDNF sur des programmes d'exercice physique semblables à celui proposé. Ceci est particulièrement pertinent puisque le BDNF est l'un des substrats biologiques sous-tendant l'amélioration de la cognition suite à l'activité physique (Dishman et al., 2006). En effet, les études animales ont démontré que les niveaux de BDNF augmentent systématiquement avec la pratique de l'exercice physique (Cotman & Berchtold, 2002). De plus, les niveaux de BDNF dans l'hippocampe sont directement reliés à l'amélioration de l'apprentissage et des processus mnésiques observés suite à l'exercice chez des rats (Vaynman, Ying, & Gomez-Pinilla, 2004). Chez l'humain, les niveaux de BDNF, mesurés dans le sérum, sont également augmentés après une période aigue d'exercice (Ferris, Williams, & Shen, 2007) et l'augmentation du BDNF, suite à un an d'exercice aérobie, est associée à l'augmentation du volume hippocampique ainsi qu'à l'amélioration des capacités mnésiques (Erickson et al., 2011).

Pertinemment, Griesbach et ses collègues se sont intéressés à l'impact de l'exercice physique chez des modèles animaux de TCC. Ainsi, ils ont démontré que l'exercice physique

augmentait les niveaux de cette protéine chez les souris victimes d'un TCC et que l'amélioration du fonctionnement cognitif était dépendante de l'expression du BDNF (Griesbach, Hovda, & Gomez-Pinilla, 2009; Griesbach, Hovda, Molteni, Wu, & Gomez-Pinilla, 2004).

### **Exercice physique et polymorphisme BDNFmet**

Considérant qu'il existe des variations génétiques interindividuelles dans la sécrétion de BDNF, serait-ce possible que tous ne répondent pas de façon équivalente aux interventions agissant sur cette protéine dont l'exercice physique? Il a, en effet, été suggéré que le polymorphisme BDNFmet pourrait moduler l'efficacité d'une telle intervention chez la population TCC (Finan, Udani, Patel, & Bailes, 2018). Cette hypothèse n'a pas encore été testée directement chez cette population, mais découle d'études s'intéressant aux variations dans la réponse à l'activité physique selon la génétique. En effet, au plan biologique, l'exercice physique n'a pas permis d'augmenter les niveaux de BDNF chez les souris génétiquement modifiées porteuses du polymorphisme Met (Ieraci, Madaio, Mallei, Lee, & Popoli, 2016). Chez l'humain, deux études distinctes ont démontré que seuls les BDNFval présentaient une augmentation du niveau de BDNF, mesuré dans le sérum, suite à environ quatre mois d'exercice physique aérobique (Lemos et al., 2016; Nascimento et al., 2015). Au plan fonctionnel, certaines études suggèrent également que l'activité physique est associée à des meilleures capacités en mémoire seulement chez les BDNFval (Canivet et al., 2015; Hopkins, Davis, Vantieghem, Whalen, & Bucci, 2012).

Néanmoins, tel que dans les études portant sur la récupération post-TCC, la littérature n'est pas équivoque. En effet, une étude d'Erickson et ses collègues (2013) suggère plutôt que



les BDNF<sub>met</sub> bénéficieraient davantage de l'exercice physique pour améliorer leur mémoire de travail que les BDNF<sub>val</sub>. De plus, Brown et collègues (2019) ont trouvé une amélioration de la mémoire visuospatiale suite à l'exercice physique seulement chez les BDNF<sub>met</sub>. Il a donc été proposé que l'hétérogénéité associée aux facteurs génétiques pourrait expliquer l'échec des études de phase III en masquant les effets bénéfiques pour un sous-groupe important de la population, considérant que 30 à 50% de la population caucasienne porte au moins un allèle Met (Finan et al., 2018; Shen et al., 2018). Tel que suggéré par d'autres auteurs (Erickson et al., 2013; Finan et al., 2018), il serait pertinent de stratifier les participants en fonction de leur génotype dans les études futures afin de valider cette hypothèse et d'identifier si certains individus pourraient davantage bénéficier de ce type d'intervention.

## **Limites et pistes de réflexion supplémentaires**

### **Première étude (olfaction)**

Il importe de demeurer prudent dans l'interprétation des résultats de la présente étude puisque ceux-ci s'appuient sur l'hypothèse que le BDNF affecte la neurogénèse dans le système olfactif à travers son rôle médiateur au niveau du flux migratoire rostral, une hypothèse découlant d'études réalisées chez les rats. Certaines mises en garde sont requises lors de l'extrapolation, chez l'humain, des résultats obtenus par l'entremise de modèles animaux. Dans une récente revue de la littérature, Huart et collègues (2019) soulèvent qu'il existe plusieurs différences entre les systèmes olfactifs humains et animaux, notamment la taille du cerveau, l'expansion corticale et l'ampleur de la gyrification, l'existence d'un système olfactif secondaire chez les animaux, le nombre de récepteurs olfactifs et le ratio de convergence de neurones olfactifs par glomérule dans le bulbe olfactif. Certains soulèvent que

la neurogénèse chez l'humain n'est probablement pas aussi importante que chez l'animal (Lledo & Valley, 2016). Par exemple, Paredes et ses collègues (2016) ont proposé que les variations de taille du cerveau selon l'espèce ont une influence significative sur la capacité des nouveaux neurones à contribuer à la plasticité adulte puisque cela a une incidence sur la distance de migration cellulaire à parcourir et donc sur le taux de succès. Certains chercheurs remettent également en question la présence de la migration cellulaire le long du flux migratoire rostral chez l'humain adulte et la capacité des neuroblastes à atteindre le bulbe olfactif (Sanai et al., 2011; Sanai et al., 2004; Wang et al., 2011). Les études chez l'humain suggèrent néanmoins que le bulbe olfactif bénéficie d'une neurogénèse continue (Huart et al., 2019), mais les mécanismes exacts impliqués demeurent inconnus et pourraient s'avérer différents de ceux évoqués dans les modèles animaux. Plus d'études sont donc nécessaires pour clarifier le rôle du BDNF sur les capacités olfactives chez l'humain.

Par ailleurs, considérant que les capacités olfactives changent en fonction de l'âge et que certaines études suggèrent également que l'effet du gène *Met* change à travers la vie, il serait pertinent de réaliser de telles études chez des populations de différents âges, et particulièrement chez les patients plus âgés chez qui la perte de l'olfaction est associée au développement de certaines maladies neurodégénératives (Attems et al., 2015; Walliczek-Dworschak & Hummel, 2017).

Parmi les autres limites de l'étude, soulignons qu'il s'agissait d'une étude transversale et que des études longitudinales, et idéalement prospectives, sont nécessaires pour pouvoir suivre plus précisément le décours du fonctionnement olfactif chez les commotionnés selon le génotype. Ceci permettrait d'évaluer les capacités olfactives avant même la survenue d'une commotion cérébrale (temps de base, pré-saison), puis d'évaluer l'impact de la commotion sur

les capacités olfactives en phase aiguë ainsi qu'en phase chronique en suivant la récupération à différents moments à travers le temps. Ceci permettrait de clarifier l'impact du polymorphisme BDNFmet de manière longitudinale. De plus, une étude prospective pourrait favoriser un diagnostic plus fiable des commotions cérébrales des participants. En effet, une autre limite de la première étude est que le diagnostic de commotions cérébrales était rétrospectif et posé suite à une entrevue semi-structurée se basant sur les souvenirs auto-rapportés des participantes. Un diagnostic posé par un professionnel de la santé au moment de la blessure serait préférable.

La présente thèse s'est concentrée exclusivement sur le polymorphisme BDNFmet, mais d'autres gènes et d'autres polymorphismes, plus ou moins étudiés, ont une influence sur la neuroplasticité, notamment l'ApoE, le NT-3, le NTKR, et le COMT (Pearson-Fuhrhop, Kleim, & Cramer, 2009). Les études futures devraient idéalement prendre en considération l'impact de ces multiples gènes et variations possibles. Ceci est pertinent pour les études s'intéressant aux capacités olfactives, mais également pour les études cherchant à déterminer l'influence génétique dans la récupération cognitive post-TCCL.

### **Deuxième étude (exercice)**

La limite principale de la seconde étude est la taille de l'échantillon. Ceci est le cas tant lors du temps de base comparant TCCL et contrôles que pour la portion intervention. Par rapport au temps de base, soulignons qu'une autre étude réalisée dans notre laboratoire s'est penchée sur cette même question en incluant davantage de participants (environ 70) et les fonctions affectées suite à un TCCL demeurent les mêmes. Par ailleurs, puisqu'il s'agit d'une étude transversale, il n'est pas possible de vérifier si les difficultés observées chez les TCCL s'accroissent avec le temps. Il s'agit d'une hypothèse à considérer en raison de l'interaction

négligée attendue avec le vieillissement (Peters, 2016). L'ajout d'un suivi longitudinal dans une étude future semblable s'avérerait particulièrement pertinent.

En ce qui a trait au volet intervention, la petite taille de l'échantillon a possiblement nui à notre capacité à évaluer adéquatement l'impact de l'exercice physique aérobique sur la cognition. Parmi les facteurs qui ont pu nuire au recrutement de participants, soulevons la réticence des participants potentiels à changer leurs habitudes de vie. Ainsi, rappelons qu'un des critères pour participer à l'étude était d'être sédentaire. Nous demandions donc à des individus de changer considérablement leurs habitudes de vie en s'engageant dans un projet comportant des entraînements physiques trois fois par semaine. Il a été soulevé que le recrutement dans des programmes d'exercice physique est particulièrement difficile en raison du caractère actif ainsi que du temps et du niveau de motivation requis pour ce type d'intervention (Chinn, White, Howel, Harland, & Drinkwater, 2006). Les études futures pourraient s'intégrer à un suivi médical afin de faciliter le *counseling* par les professionnels de la santé ainsi que d'adresser les barrières spécifiques nuisant à l'engagement des participants potentiels (Stonerock & Blumenthal, 2017).

Une autre limite du volet intervention est l'absence d'un suivi à plus long terme. Il est donc possible que l'exercice physique aérobique ait eu un impact qui ne soit pas encore mesurable. En effet, les individus de la présente étude n'avaient pas encore atteint l'âge moyen de survenue d'une démence pour lequel l'exercice est un facteur de protection démontré. Il est possible que les individus dans le groupe aérobique se retrouvent avantagés, surtout s'ils maintiennent cette nouvelle habitude de faire de l'activité physique. Ainsi, il serait pertinent d'étudier les effets de l'exercice physique suite à un TCCL sur une plus longue période de temps à travers des études longitudinales. L'ajout d'un groupe contrôle n'engageant dans

aucun type d'activité physique serait également pertinent puisque de récentes études suggèrent que d'autres types d'exercice, tel que le yoga, pourraient aussi avoir des bénéfices cognitifs (Gothe & McAuley, 2015). Dans la présente étude, les analyses statistiques ne démontrent pas d'effet de l'intervention sur l'ensemble du groupe. Toutefois, il est possible que les différents types d'exercice agissent sur des fonctions cognitives distinctes, ce qui serait donc masqué dans ce type d'analyse.

Par ailleurs, il est possible que l'exercice aérobique seul ne soit pas suffisant pour améliorer la cognition dans cette population. En effet, bien que l'exercice physique puisse avoir permis l'amélioration de la plasticité cérébrale des participants, ces derniers n'ont peut-être pas maximisé ce potentiel d'apprentissage supplémentaire pour en faire des gains cognitifs. La majorité des participants dans la présente étude était à la retraite et n'ont peut-être pas pris part à beaucoup d'activités cognitivement stimulantes. Récemment, des groupes de chercheurs se sont intéressés aux bénéfices de combiner l'exercice physique à des interventions de stimulation cognitive. Des revues systématiques de la littérature suggèrent que les programmes d'exercice physique peuvent générer des bénéfices cognitifs supérieurs lorsque des tâches cognitives sont intégrées au programme (Gheysen et al., 2018; Law, Barnett, Yau, & Gray, 2014). Il s'agit d'une avenue intéressante à explorer dans le futur.

Un des défis principaux dans toutes les études s'intéressant à l'utilisation de l'exercice physique comme méthode d'intervention cognitive est de définir les bons paramètres d'entraînement. Dans cette étude, les paramètres (type d'exercice, durée des sessions, intensité de l'entraînement) concordaient avec les recommandations émises par Northey et collègues (2018). Néanmoins, d'autres auteurs soulignent que les paramètres optimaux demeurent à déterminer. Par exemple, Erickson et collègues (2019) soulèvent que bien que l'entraînement

d'intensité modérée émerge comme étant l'intensité à privilégier, la définition d'intensité modérée varie à travers les études et demeure donc à clarifier. Un enjeu plus spécifique à la population TCC est celui de déterminer la meilleure fenêtre d'intervention pour entamer un programme d'exercice physique suite à un TCCL. La littérature animale suggère notamment que l'exercice physique pratiqué prématurément nuit à la sécrétion optimale de BDNF ainsi qu'au fonctionnement cognitif (Griesbach, Gomez-Pinilla, et al., 2004). Cette question est particulièrement étudiée dans le contexte des commotions cérébrales alors qu'il est nécessaire d'établir une reprise sécuritaire des activités sportives. Les études actuelles ne permettent pas d'établir, avec précision, le temps de repos recommandé avant la reprise de l'activité physique (Schneider et al., 2017). L'absence de réponse à cette question reflète probablement des différences individuelles importantes. À long terme, des études permettant de mesurer longitudinalement une combinaison de variables objectives biologiques (par exemple, niveaux de BDNF) ainsi que des marqueurs cliniques (par exemple, amélioration du fonctionnement cognitif) de rétablissement pourraient permettre d'individualiser les paramètres de traitement.

## **Conclusion**

La présente thèse s'est intéressée aux effets à long terme d'avoir subi un ou plusieurs TCCL en moyenne deux à cinq ans plus tôt ainsi qu'à des facteurs ayant un impact sur l'évolution post-blessure. La première étude suggère des variations dans le fonctionnement olfactif post-commotion en fonction du polymorphisme BDNFmet. Plus précisément, les BDNFmet ont mieux performé que les BDNFval. Ce résultat est à l'opposé de l'hypothèse initiale qui se basait notamment sur la diminution de sécrétion du BDNF, protéine associée à la neuroplasticité, rapportée chez les BDNFmet. La littérature sur l'influence du gène BDNF

post-TCC s'était précédemment surtout attardée à la cognition avec des résultats équivoques. Plusieurs facteurs semblent avoir une influence sur l'impact fonctionnel de ce polymorphisme, notamment l'état de santé du cerveau et l'âge de l'individu. La présente étude est donc un premier pas dans la caractérisation du rôle du BDNFmet sur l'olfaction post-TCCCL alors que d'autres études, et particulièrement des études prospectives, seront nécessaires pour mieux mesurer son impact à travers les différentes étapes du rétablissement. La deuxième étude a d'abord démontré certaines performances cognitives (vitesse de traitement de l'information, mémoire visuelle, planification, fluence verbale) inférieures chez des patients ayant subi un seul TCCL plusieurs années plus tôt comparativement à des contrôles du même âge, soit entre 50 et 70 ans. Ces résultats cognitifs sont un ajout intéressant à la littérature, car ils surviennent chez des individus qui ne présentaient aucun des facteurs de risque (maladie chronique, problème de santé mentale) typiquement associés aux effets à long terme des TCCL. Cette étude a également investigué l'impact d'un programme d'exercice aérobie de douze semaines chez cette même population afin d'améliorer les fonctions cognitives altérées relativement aux contrôles. L'étude n'a pas permis de détecter une amélioration des capacités cognitives comparativement à un programme d'étirements. Toutefois, la petite taille de l'échantillon peut avoir nui à la capacité à détecter un effet. Néanmoins, d'autres explications possibles ont également été soulevées afin de guider les futures études.

## Références

- Baker, L. D., Frank, L. L., Foster-Schubert, K., Green, P. S., Wilkinson, C. W., McTiernan, A., . . . Craft, S. (2010). Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol*, *67*(1), 71-79. doi:10.1001/archneurol.2009.307
- Ballesteros, S., Kraft, E., Santana, S., & Tziraki, C. (2015). Maintaining older brain functionality: A targeted review. *Neurosci Biobehav Rev*, *55*, 453-477. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.06.008
- Barbey, A. K., Colom, R., Paul, E., Forbes, C., Krueger, F., Goldman, D., & Grafman, J. (2014). Preservation of general intelligence following traumatic brain injury: contributions of the Met66 brain-derived neurotrophic factor. *PLoS One*, *9*(2), e88733. doi:10.1371/journal.pone.0088733
- Barha, C. K., Liu-Ambrose, T., Best, J. R., Yaffe, K., Rosano, C., Health, A., & Body Composition, S. (2019). Sex-dependent effect of the BDNF Val66Met polymorphism on executive functioning and processing speed in older adults: evidence from the health ABC study. *Neurobiol Aging*, *74*, 161-170. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.021
- Bath, K. G., Mandairon, N., Jing, D., Rajagopal, R., Kapoor, R., Chen, Z. Y., . . . Lee, F. S. (2008). Variant brain-derived neurotrophic factor (Val66Met) alters adult olfactory bulb neurogenesis and spontaneous olfactory discrimination. *J Neurosci*, *28*(10), 2383-2393. doi:10.1523/JNEUROSCI.4387-07.2008
- Bathina, S., & Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci*, *11*(6), 1164-1178. doi:10.5114/aoms.2015.56342
- Bazarian, J. J., Blyth, B., Mookerjee, S., He, H., & McDermott, M. P. (2010). Sex differences in outcome after mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, *27*(3), 527-539. doi:10.1089/neu.2009.1068



- Beaulieu, C., Carrier-Toutant, F., Turcotte-Giroux, A., Larson-Dupuis, C., Poirier, J., De Beaumont, L. (2019). Effects of the BDNF Val66Met polymorphism on neuropsychological function in asymptomatic concussed athletes. Manuscript soumis pour publication.
- Belanger, H. G., & Vanderploeg, R. D. (2005). The neuropsychological impact of sports-related concussion: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*, *11*(4), 345-357.
- Bherer, L., Erickson, K. I., & Liu-Ambrose, T. (2013). A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J Aging Res*, *2013*, 657508. doi:10.1155/2013/657508
- Blennow, K., Brody, D. L., Kochanek, P. M., Levin, H., McKee, A., Ribbers, G. M., . . . Zetterberg, H. (2016). Traumatic brain injuries. *Nat Rev Dis Primers*, *2*, 16084. doi:10.1038/nrdp.2016.84
- Bloom, B., Thomas, S., Ahrensberg, J. M., Weaver, R., Fowler, A., Bestwick, J., . . . Pearse, R. (2018). A systematic review and meta-analysis of return to work after mild Traumatic brain injury. *Brain Inj*, *32*(13-14), 1623-1636. doi:10.1080/02699052.2018.1532111
- Broshek, D. K., De Marco, A. P., & Freeman, J. R. (2015). A review of post-concussion syndrome and psychological factors associated with concussion. *Brain Inj*, *29*(2), 228-237. doi:10.3109/02699052.2014.974674
- Broshek, D. K., Kaushik, T., Freeman, J. R., Erlanger, D., Webbe, F., & Barth, J. T. (2005). Sex differences in outcome following sports-related concussion. *J Neurosurg*, *102*(5), 856-863. doi:10.3171/jns.2005.102.5.0856
- Brown, B. M., Castalanelli, N., Rainey-Smith, S. R., Doecke, J., Weinborn, M., Sohrabi, H. R., . . . Peiffer, J. J. (2019). Influence of BDNF Val66Met on the relationship between cardiorespiratory fitness and memory in cognitively normal older adults. *Behav Brain Res*, *362*, 103-108. doi:10.1016/j.bbr.2019.01.013

- Brown, D. A., Elsass, J. A., Miller, A. J., Reed, L. E., & Reneker, J. C. (2015). Differences in Symptom Reporting Between Males and Females at Baseline and After a Sports-Related Concussion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*, *45*(7), 1027-1040. doi:10.1007/s40279-015-0335-6
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci*, *7*(1), 30-40. doi:10.1038/nrn1809
- Canivet, A., Albinet, C. T., Andre, N., Pylouster, J., Rodriguez-Ballesteros, M., Kitzis, A., & Audiffren, M. (2015). Effects of BDNF polymorphism and physical activity on episodic memory in the elderly: a cross sectional study. *Eur Rev Aging Phys Act*, *12*, 15. doi:10.1186/s11556-015-0159-2
- Cappa, K. A., Conger, J. C., & Conger, A. J. (2011). Injury severity and outcome: a meta-analysis of prospective studies on TBI outcome. *Health Psychol*, *30*(5), 542-560. doi:10.1037/a0025220
- Carek, P. J., Laibstain, S. E., & Carek, S. M. (2011). Exercise for the treatment of depression and anxiety. *Int J Psychiatry Med*, *41*(1), 15-28. doi:10.2190/PM.41.1.c
- Cassidy, J. D., Carroll, L. J., Peloso, P. M., Borg, J., von Holst, H., Holm, L., . . . Injury, W. H. O. C. C. T. F. o. M. T. B. (2004). Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med*(43 Suppl), 28-60.
- Chang, M., Jonsson, P. V., Snaedal, J., Bjornsson, S., Saczynski, J. S., Aspelund, T., . . . Launer, L. J. (2010). The effect of midlife physical activity on cognitive function among older adults: AGES--Reykjavik Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *65*(12), 1369-1374. doi:10.1093/gerona/gdq152
- Chen, Z. Y., Patel, P. D., Sant, G., Meng, C. X., Teng, K. K., Hempstead, B. L., & Lee, F. S. (2004). Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in

neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci*, 24(18), 4401-4411.  
doi:10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004

Chin, L. M., Keyser, R. E., Dsurney, J., & Chan, L. (2015). Improved cognitive performance following aerobic exercise training in people with traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 96(4), 754-759. doi:10.1016/j.apmr.2014.11.009

Chinn, D. J., White, M., Howel, D., Harland, J. O., & Drinkwater, C. K. (2006). Factors associated with non-participation in a physical activity promotion trial. *Public Health*, 120(4), 309-319. doi:10.1016/j.puhe.2005.11.003

Cooke, S. F., & Bliss, T. V. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain*, 129(Pt 7), 1659-1673. doi:10.1093/brain/awl082

Cotman, C. W., & Berchtold, N. C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci*, 25(6), 295-301.

Covassin, T., Moran, R., & Elbin, R. J. (2016). Sex Differences in Reported Concussion Injury Rates and Time Loss From Participation: An Update of the National Collegiate Athletic Association Injury Surveillance Program From 2004-2005 Through 2008-2009. *J Athl Train*, 51(3), 189-194. doi:10.4085/1062-6050-51.3.05

Covassin, T., Savage, J. L., Bretzin, A. C., & Fox, M. E. (2018). Sex differences in sport-related concussion long-term outcomes. *Int J Psychophysiol*, 132(Pt A), 9-13.  
doi:10.1016/j.ijpsycho.2017.09.010

De Beaumont, L., Brisson, B., Lassonde, M., & Jolicoeur, P. (2007). Long-term electrophysiological changes in athletes with a history of multiple concussions. *Brain Inj*, 21(6), 631-644. doi:10.1080/02699050701426931

De Beaumont, L., Lassonde, M., Leclerc, S., & Theoret, H. (2007). Long-term and cumulative effects of sports concussion on motor cortex inhibition. *Neurosurgery*, 61(2), 329-336; discussion 336-327. doi:10.1227/01.NEU.0000280000.03578.B6

- De Beaumont, L., Mongeon, D., Tremblay, S., Messier, J., Prince, F., Leclerc, S., . . . Theoret, H. (2011). Persistent motor system abnormalities in formerly concussed athletes. *J Athl Train, 46*(3), 234-240.
- De Beaumont, L., Theoret, H., Mongeon, D., Messier, J., Leclerc, S., Tremblay, S., . . . Lassonde, M. (2009). Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood. *Brain, 132*(Pt 3), 695-708. doi:10.1093/brain/awn347
- De Beaumont, L., Tremblay, S., Poirier, J., Lassonde, M., & Theoret, H. (2012). Altered bidirectional plasticity and reduced implicit motor learning in concussed athletes. *Cereb Cortex, 22*(1), 112-121. doi:10.1093/cercor/bhr096
- de Kruijk, J. R., Leffers, P., Menheere, P. P., Meerhoff, S., Rutten, J., & Twijnstra, A. (2003). Olfactory function after mild traumatic brain injury. *Brain Inj, 17*(1), 73-78.
- Dishman, R. K., Berthoud, H. R., Booth, F. W., Cotman, C. W., Edgerton, V. R., Fleshner, M. R., . . . Zigmond, M. J. (2006). Neurobiology of exercise. *Obesity (Silver Spring), 14*(3), 345-356. doi:10.1038/oby.2006.46
- Drew, L. B., & Drew, W. E. (2004). The contrecoup-coup phenomenon: a new understanding of the mechanism of closed head injury. *Neurocrit Care, 1*(3), 385-390. doi:10.1385/NCC:1:3:385
- Erickson, K. I., Banducci, S. E., Weinstein, A. M., Macdonald, A. W., 3rd, Ferrell, R. E., Halder, I., . . . Manuck, S. B. (2013). The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism moderates an effect of physical activity on working memory performance. *Psychol Sci, 24*(9), 1770-1779. doi:10.1177/0956797613480367
- Erickson, K. I., Hillman, C., Stillman, C. M., Ballard, R. M., Bloodgood, B., Conroy, D. E., . . . For Physical Activity Guidelines Advisory, C. (2019). Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. *Med Sci Sports Exerc, 51*(6), 1242-1251. doi:10.1249/MSS.0000000000001936

- Erickson, K. I., Kim, J. S., Suever, B. L., Voss, M. W., Francis, B. M., & Kramer, A. F. (2008). Genetic contributions to age-related decline in executive function: a 10-year longitudinal study of COMT and BDNF polymorphisms. *Front Hum Neurosci*, 2, 11. doi:10.3389/neuro.09.011.2008
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., . . . Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(7), 3017-3022. doi:10.1073/pnas.1015950108
- Ferris, L. T., Williams, J. S., & Shen, C. L. (2007). The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc*, 39(4), 728-734. doi:10.1249/mss.0b013e31802f04c7
- Finan, J. D., Udani, S. V., Patel, V., & Bailes, J. E. (2018). The Influence of the Val66Met Polymorphism of Brain-Derived Neurotrophic Factor on Neurological Function after Traumatic Brain Injury. *J Alzheimers Dis*, 65(4), 1055-1064. doi:10.3233/JAD-180585
- Fraser, E. E., Downing, M. G., Biernacki, K., McKenzie, D. P., & Ponsford, J. L. (2019). Cognitive Reserve and Age Predict Cognitive Recovery after Mild to Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*, 36(19), 2753-2761. doi:10.1089/neu.2019.6430
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66(2), 198-204. doi:10.1016/j.neuron.2010.03.035
- Gardner, R. C., Burke, J. F., Nettiksimmons, J., Kaup, A., Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2014). Dementia risk after traumatic brain injury vs nonbrain trauma: the role of age and severity. *JAMA Neurol*, 71(12), 1490-1497. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2668
- Gardner, R. C., & Yaffe, K. (2015). Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Mol Cell Neurosci*, 66(Pt B), 75-80. doi:10.1016/j.mcn.2015.03.001

- Gheysen, F., Poppe, L., DeSmet, A., Swinnen, S., Cardon, G., De Bourdeaudhuij, I., . . . Fias, W. (2018). Physical activity to improve cognition in older adults: can physical activity programs enriched with cognitive challenges enhance the effects? A systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*, *15*(1), 63. doi:10.1186/s12966-018-0697-x
- Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2014). The new neurometabolic cascade of concussion. *Neurosurgery*, *75 Suppl 4*, S24-33. doi:10.1227/NEU.0000000000000505
- Gothe, N. P., & McAuley, E. (2015). Yoga and Cognition: A Meta-Analysis of Chronic and Acute Effects. *Psychosom Med*, *77*(7), 784-797. doi:10.1097/PSY.0000000000000218
- Grealy, M. A., Johnson, D. A., & Rushton, S. K. (1999). Improving cognitive function after brain injury: the use of exercise and virtual reality. *Arch Phys Med Rehabil*, *80*(6), 661-667. doi:10.1016/s0003-9993(99)90169-7
- Greve, M. W., & Zink, B. J. (2009). Pathophysiology of traumatic brain injury. *Mt Sinai J Med*, *76*(2), 97-104. doi:10.1002/msj.20104
- Griesbach, G. S., Gomez-Pinilla, F., & Hovda, D. A. (2004). The upregulation of plasticity-related proteins following TBI is disrupted with acute voluntary exercise. *Brain Res*, *1016*(2), 154-162. doi:10.1016/j.brainres.2004.04.079
- Griesbach, G. S., Hovda, D. A., & Gomez-Pinilla, F. (2009). Exercise-induced improvement in cognitive performance after traumatic brain injury in rats is dependent on BDNF activation. *Brain Res*, *1288*, 105-115. doi:10.1016/j.brainres.2009.06.045
- Griesbach, G. S., Hovda, D. A., Molteni, R., Wu, A., & Gomez-Pinilla, F. (2004). Voluntary exercise following traumatic brain injury: brain-derived neurotrophic factor upregulation and recovery of function. *Neuroscience*, *125*(1), 129-139. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.01.030
- Griesbach, G. S., Masel, B. E., Helvie, R. E., & Ashley, M. J. (2018). The Impact of Traumatic Brain Injury on Later Life: Effects on Normal Aging and Neurodegenerative Diseases. *J Neurotrauma*, *35*(1), 17-24. doi:10.1089/neu.2017.5103

- Gulpers, B., Ramakers, I., Hamel, R., Kohler, S., Oude Voshaar, R., & Verhey, F. (2016). Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry, 24*(10), 823-842. doi:10.1016/j.jagp.2016.05.015
- Gulyaeva, N. V. (2017). Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. *Biochemistry (Mosc), 82*(3), 237-242. doi:10.1134/S0006297917030014
- Guskiewicz, K. M., Marshall, S. W., Bailes, J., McCrea, M., Cantu, R. C., Randolph, C., & Jordan, B. D. (2005). Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. *Neurosurgery, 57*(4), 719-726; discussion 719-726.
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med, 29*(4), 737-752. doi:10.1016/j.cger.2013.07.002
- Harrisberger, F., Smieskova, R., Schmidt, A., Lenz, C., Walter, A., Wittfeld, K., . . . Borgwardt, S. (2015). BDNF Val66Met polymorphism and hippocampal volume in neuropsychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev, 55*, 107-118. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.04.017
- Hawkins, M. N., Raven, P. B., Snell, P. G., Stray-Gundersen, J., & Levine, B. D. (2007). Maximal oxygen uptake as a parametric measure of cardiorespiratory capacity. *Med Sci Sports Exerc, 39*(1), 103-107. doi:10.1249/01.mss.0000241641.75101.64
- Hawryluk, G. W., & Manley, G. T. (2015). Classification of traumatic brain injury: past, present, and future. *Handb Clin Neurol, 127*, 15-21. doi:10.1016/B978-0-444-52892-6.00002-7
- Hedner, M., Nilsson, L. G., Olofsson, J. K., Bergman, O., Eriksson, E., Nyberg, L., & Larsson, M. (2010). Age-Related Olfactory Decline is Associated with the BDNF Val66met Polymorphism: Evidence from a Population-Based Study. *Front Aging Neurosci, 2*, 24. doi:10.3389/fnagi.2010.00024

- Hersi, M., Irvine, B., Gupta, P., Gomes, J., Birkett, N., & Krewski, D. (2017). Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology*, *61*, 143-187. doi:10.1016/j.neuro.2017.03.006
- Heyn, P., Abreu, B. C., & Ottenbacher, K. J. (2004). The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, *85*(10), 1694-1704.
- Hillman, C. H., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci*, *9*(1), 58-65. doi:10.1038/nrn2298
- Hopkins, M. E., Davis, F. C., Vantighem, M. R., Whalen, P. J., & Bucci, D. J. (2012). Differential effects of acute and regular physical exercise on cognition and affect. *Neuroscience*, *215*, 59-68. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.04.056
- Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2019). Neural plasticity in developing and adult olfactory pathways - focus on the human olfactory bulb. *J Bioenerg Biomembr*, *51*(1), 77-87. doi:10.1007/s10863-018-9780-x
- Ieraci, A., Madaio, A. I., Mallei, A., Lee, F. S., & Popoli, M. (2016). Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Human Polymorphism Impairs the Beneficial Exercise-Induced Neurobiological Changes in Mice. *Neuropsychopharmacology*, *41*(13), 3070-3079. doi:10.1038/npp.2016.120
- Iverson, G. L., Lange, R. T., Waljas, M., Liimatainen, S., Dastidar, P., Hartikainen, K. M., . . . Ohman, J. (2012). Outcome from Complicated versus Uncomplicated Mild Traumatic Brain Injury. *Rehabil Res Pract*, *2012*, 415740. doi:10.1155/2012/415740
- Konrad, C., Geburek, A. J., Rist, F., Blumenroth, H., Fischer, B., Husstedt, I., . . . Lohmann, H. (2011). Long-term cognitive and emotional consequences of mild traumatic brain injury. *Psychol Med*, *41*(6), 1197-1211. doi:10.1017/S0033291710001728
- Kozareva, D. A., Cryan, J. F., & Nolan, Y. M. (2019). Born this way: Hippocampal neurogenesis across the lifespan. *Aging Cell*, *18*(5), e13007. doi:10.1111/acer.13007



- Kramer, A. F., Hahn, S., Cohen, N. J., Banich, M. T., McAuley, E., Harrison, C. R., . . . Colcombe, A. (1999). Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*, *400*(6743), 418-419. doi:10.1038/22682
- Krueger, F., Pardini, M., Huey, E. D., Raymont, V., Solomon, J., Lipsky, R. H., . . . Grafman, J. (2011). The role of the Met66 brain-derived neurotrophic factor allele in the recovery of executive functioning after combat-related traumatic brain injury. *J Neurosci*, *31*(2), 598-606. doi:10.1523/JNEUROSCI.1399-10.2011
- Langa, K. M., & Levine, D. A. (2014). The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA*, *312*(23), 2551-2561. doi:10.1001/jama.2014.13806
- Langlois, J. A., Rutland-Brown, W., & Wald, M. M. (2006). The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil*, *21*(5), 375-378.
- Larson-Dupuis, C., & De Beaumont, L. (2016). The need for a long-term multidisciplinary follow-up in the management of mTBI. *Expert Rev Neurother*, 1-3. doi:10.1080/14737175.2016.1240616
- Lautenschlager, N. T., Cox, K. L., Flicker, L., Foster, J. K., van Bockxmeer, F. M., Xiao, J., . . . Almeida, O. P. (2008). Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*, *300*(9), 1027-1037. doi:10.1001/jama.300.9.1027
- Law, L. L., Barnett, F., Yau, M. K., & Gray, M. A. (2014). Effects of combined cognitive and exercise interventions on cognition in older adults with and without cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev*, *15*, 61-75. doi:10.1016/j.arr.2014.02.008
- Leal, G., Comprido, D., & Duarte, C. B. (2014). BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, *76 Pt C*, 639-656. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.04.005

- Lee, Y. K., Hou, S. W., Lee, C. C., Hsu, C. Y., Huang, Y. S., & Su, Y. C. (2013). Increased risk of dementia in patients with mild traumatic brain injury: a nationwide cohort study. *PLoS One*, *8*(5), e62422. doi:10.1371/journal.pone.0062422
- Lemos, J. R., Jr., Alves, C. R., de Souza, S. B., Marsiglia, J. D., Silva, M. S., Pereira, A. C., . . . Trombetta, I. C. (2016). Peripheral vascular reactivity and serum BDNF responses to aerobic training are impaired by the BDNF Val66Met polymorphism. *Physiol Genomics*, *48*(2), 116-123. doi:10.1152/physiolgenomics.00086.2015
- Lim, D. A., & Alvarez-Buylla, A. (2016). The Adult Ventricular-Subventricular Zone (V-SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, *8*(5). doi:10.1101/cshperspect.a018820
- Lledo, P. M., & Valley, M. (2016). Adult Olfactory Bulb Neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, *8*(8). doi:10.1101/cshperspect.a018945
- Lu, B., Pang, P. T., & Woo, N. H. (2005). The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci*, *6*(8), 603-614. doi:10.1038/nrn1726
- Mandelman, S. D., & Grigorenko, E. L. (2012). BDNF Val66Met and cognition: all, none, or some? A meta-analysis of the genetic association. *Genes Brain Behav*, *11*(2), 127-136. doi:10.1111/j.1601-183X.2011.00738.x
- Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers*, *1*, 15056. doi:10.1038/nrdp.2015.56
- Mayer, A. R., Quinn, D. K., & Master, C. L. (2017). The spectrum of mild traumatic brain injury: A review. *Neurology*, *89*(6), 623-632. doi:10.1212/WNL.0000000000004214
- McAllister, T. W., Tyler, A. L., Flashman, L. A., Rhodes, C. H., McDonald, B. C., Saykin, A. J., . . . Moore, J. H. (2012). Polymorphisms in the brain-derived neurotrophic factor gene influence memory and processing speed one month after brain injury. *J Neurotrauma*, *29*(6), 1111-1118. doi:10.1089/neu.2011.1930

- McCrary, P., Meeuwisse, W. H., Aubry, M., Cantu, B., Dvorak, J., Echemendia, R. J., . . . Turner, M. (2013). Consensus statement on concussion in sport: the 4th International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2012. *J Am Coll Surg*, *216*(5), e55-71. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.02.020
- McGinn, M. J., & Povlishock, J. T. (2016). Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Neurosurg Clin N Am*, *27*(4), 397-407. doi:10.1016/j.nec.2016.06.002
- Menon, D. K., Schwab, K., Wright, D. W., Maas, A. I., Demographics, Clinical Assessment Working Group of the, I., . . . Psychological, H. (2010). Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, *91*(11), 1637-1640. doi:10.1016/j.apmr.2010.05.017
- Merritt, V. C., Padgett, C. R., & Jak, A. J. (2019). A systematic review of sex differences in concussion outcome: What do we know? *Clin Neuropsychol*, *33*(6), 1016-1043. doi:10.1080/13854046.2018.1508616
- Monti, J. M., Voss, M. W., Pence, A., McAuley, E., Kramer, A. F., & Cohen, N. J. (2013). History of mild traumatic brain injury is associated with deficits in relational memory, reduced hippocampal volume, and less neural activity later in life. *Front Aging Neurosci*, *5*, 41. doi:10.3389/fnagi.2013.00041
- Morris, T., Gomes Osman, J., Tormos Munoz, J. M., Costa Miserachs, D., & Pascual Leone, A. (2016). The role of physical exercise in cognitive recovery after traumatic brain injury: A systematic review. *Restor Neurol Neurosci*, *34*(6), 977-988. doi:10.3233/RNN-160687
- Morrison, J. H., & Baxter, M. G. (2012). The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci*, *13*(4), 240-250. doi:10.1038/nrn3200
- Nascimento, C. M., Pereira, J. R., Pires de Andrade, L., Garuffi, M., Ayan, C., Kerr, D. S., . . . Stella, F. (2015). Physical exercise improves peripheral BDNF levels and cognitive

functions in mild cognitive impairment elderly with different bdnf Val66Met genotypes. *J Alzheimers Dis*, 43(1), 81-91. doi:10.3233/JAD-140576

Nissant, A., Bardy, C., Katagiri, H., Murray, K., & Lledo, P. M. (2009). Adult neurogenesis promotes synaptic plasticity in the olfactory bulb. *Nat Neurosci*, 12(6), 728-730. doi:10.1038/nn.2298

Northey, J. M., Cherbuin, N., Pumpa, K. L., Smee, D. J., & Rattray, B. (2018). Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*, 52(3), 154-160. doi:10.1136/bjsports-2016-096587

Paredes, M. F., Sorrells, S. F., Garcia-Verdugo, J. M., & Alvarez-Buylla, A. (2016). Brain size and limits to adult neurogenesis. *J Comp Neurol*, 524(3), 646-664. doi:10.1002/cne.23896

Pearson-Fuhrhop, K. M., Burke, E., & Cramer, S. C. (2012). The influence of genetic factors on brain plasticity and recovery after neural injury. *Curr Opin Neurol*, 25(6), 682-688. doi:10.1097/WCO.0b013e32835a360a

Pearson-Fuhrhop, K. M., Kleim, J. A., & Cramer, S. C. (2009). Brain plasticity and genetic factors. *Top Stroke Rehabil*, 16(4), 282-299. doi:10.1310/tsr1604-282

Peters, M. E. (2016). Traumatic brain injury (TBI) in older adults: aging with a TBI versus incident TBI in the aged. *Int Psychogeriatr*, 28(12), 1931-1934. doi:10.1017/S1041610216001666

Ponsford, J., Cameron, P., Fitzgerald, M., Grant, M., Mikocka-Walus, A., & Schonberger, M. (2012). Predictors of postconcussive symptoms 3 months after mild traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 26(3), 304-313. doi:10.1037/a0027888

Prados-Torres, A., Poblador-Plou, B., Gimeno-Miguel, A., Calderon-Larranaga, A., Poncel-Falco, A., Gimeno-Feliu, L. A., . . . Abad-Diez, J. M. (2018). Cohort Profile: The Epidemiology of Chronic Diseases and Multimorbidity. The EpiChron Cohort Study. *Int J Epidemiol*, 47(2), 382-384f. doi:10.1093/ije/dyx259

- Prince, C., & Bruhns, M. E. (2017). Evaluation and Treatment of Mild Traumatic Brain Injury: The Role of Neuropsychology. *Brain Sci*, 7(8). doi:10.3390/brainsci7080105
- Proskynitopoulos, P. J., Stippler, M., & Kasper, E. M. (2016). Post-traumatic anosmia in patients with mild traumatic brain injury (mTBI): A systematic and illustrated review. *Surg Neurol Int*, 7(Suppl 10), S263-275. doi:10.4103/2152-7806.181981
- Rabinowitz, A. R., Li, X., & Levin, H. S. (2014). Sport and nonsport etiologies of mild traumatic brain injury: similarities and differences. *Annu Rev Psychol*, 65, 301-331. doi:10.1146/annurev-psych-010213-115103
- Rabinowitz, A. R., Merritt, V. C., & Arnett, P. A. (2015). The return-to-play incentive and the effect of motivation on neuropsychological test-performance: implications for baseline concussion testing. *Dev Neuropsychol*, 40(1), 29-33. doi:10.1080/87565641.2014.1001066
- Raz, N., & Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(6), 730-748. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.07.001
- Reden, J., Mueller, A., Mueller, C., Konstantinidis, I., Frasnelli, J., Landis, B. N., & Hummel, T. (2006). Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 132(3), 265-269. doi:10.1001/archotol.132.3.265
- Resch, J. E., Rach, A., Walton, S., & Broshek, D. K. (2017). Sport Concussion and the Female Athlete. *Clin Sports Med*, 36(4), 717-739. doi:10.1016/j.csm.2017.05.002
- Riggio, S., & Wong, M. (2009). Neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury. *Mt Sinai J Med*, 76(2), 163-172. doi:10.1002/msj.20097
- Roe, C., Sveen, U., Alvsaker, K., & Bautz-Holter, E. (2009). Post-concussion symptoms after mild traumatic brain injury: influence of demographic factors and injury severity in a 1-year cohort study. *Disabil Rehabil*, 31(15), 1235-1243. doi:10.1080/09638280802532720

- Rohling, M. L., Binder, L. M., Demakis, G. J., Larrabee, G. J., Ploetz, D. M., & Langhinrichsen-Rohling, J. (2011). A meta-analysis of neuropsychological outcome after mild traumatic brain injury: re-analyses and reconsiderations of Binder et al. (1997), Frencham et al. (2005), and Pertab et al. (2009). *Clin Neuropsychol*, 25(4), 608-623. doi:10.1080/13854046.2011.565076
- Roiser, J. P., & Sahakian, B. J. (2013). Hot and cold cognition in depression. *CNS Spectr*, 18(3), 139-149. doi:10.1017/S1092852913000072
- Roozenbeek, B., Maas, A. I., & Menon, D. K. (2013). Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*, 9(4), 231-236. doi:10.1038/nrneurol.2013.22
- Rumeau, C., Nguyen, D. T., & Jankowski, R. (2016). How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test((R)). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 133(3), 203-206. doi:10.1016/j.anorl.2015.08.004
- Sanai, N., Nguyen, T., Ihrie, R. A., Mirzadeh, Z., Tsai, H. H., Wong, M., . . . Alvarez-Buylla, A. (2011). Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature*, 478(7369), 382-386. doi:10.1038/nature10487
- Sanai, N., Tramontin, A. D., Quinones-Hinojosa, A., Barbaro, N. M., Gupta, N., Kunwar, S., . . . Alvarez-Buylla, A. (2004). Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature*, 427(6976), 740-744. doi:10.1038/nature02301
- Santos, D. V., Reiter, E. R., DiNardo, L. J., & Costanzo, R. M. (2004). Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 130(3), 317-319. doi:10.1001/archotol.130.3.317
- Setnik, L., & Bazarian, J. J. (2007). The characteristics of patients who do not seek medical treatment for traumatic brain injury. *Brain Inj*, 21(1), 1-9. doi:10.1080/02699050601111419
- Schneider, K. J., Iverson, G. L., Emery, C. A., McCrory, P., Herring, S. A., & Meeuwisse, W. H. (2013). The effects of rest and treatment following sport-related concussion: a

- systematic review of the literature. *Br J Sports Med*, 47(5), 304-307.  
doi:10.1136/bjsports-2013-092190
- Schneider, K. J., Leddy, J. J., Guskiewicz, K. M., Seifert, T., McCrea, M., Silverberg, N. D., . . . Makdissi, M. (2017). Rest and treatment/rehabilitation following sport-related concussion: a systematic review. *Br J Sports Med*, 51(12), 930-934.  
doi:10.1136/bjsports-2016-097475
- Schofield, P. W., Moore, T. M., & Gardner, A. (2014). Traumatic brain injury and olfaction: a systematic review. *Front Neurol*, 5, 5. doi:10.3389/fneur.2014.00005
- Shen, T., You, Y., Joseph, C., Mirzaei, M., Klistorner, A., Graham, S. L., & Gupta, V. (2018). BDNF Polymorphism: A Review of Its Diagnostic and Clinical Relevance in Neurodegenerative Disorders. *Aging Dis*, 9(3), 523-536. doi:10.14336/AD.2017.0717
- Smith, D. H., Johnson, V. E., & Stewart, W. (2013). Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI: substrates of dementia? *Nat Rev Neurol*, 9(4), 211-221.  
doi:10.1038/nrneurol.2013.29
- Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Macchi, C. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*, 269(1), 107-117. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x
- Staples, J. A., Wang, J., Zaros, M. C., Jurkovich, G. J., & Rivara, F. P. (2016). The application of IMPACT prognostic models to elderly adults with traumatic brain injury: A population-based observational cohort study. *Brain Inj*, 30(7), 899-907.  
doi:10.3109/02699052.2016.1146964
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028.  
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Stonerock, G. L., & Blumenthal, J. A. (2017). Role of Counseling to Promote Adherence in Healthy Lifestyle Medicine: Strategies to Improve Exercise Adherence and Enhance Physical Activity. *Prog Cardiovasc Dis*, 59(5), 455-462.  
doi:10.1016/j.pcad.2016.09.003

- Teel, E. F., Marshall, S. W., Shankar, V., McCrea, M., & Guskiewicz, K. M. (2017). Predicting Recovery Patterns After Sport-Related Concussion. *J Athl Train, 52*(3), 288-298. doi:10.4085/1062-6050-52.1.12
- Testa, J. A., Malec, J. F., Moessner, A. M., & Brown, A. W. (2005). Outcome after traumatic brain injury: effects of aging on recovery. *Arch Phys Med Rehabil, 86*(9), 1815-1823. doi:10.1016/j.apmr.2005.03.010
- Tierney, R. T., Higgins, M., Caswell, S. V., Brady, J., McHardy, K., Driban, J. B., & Darvish, K. (2008). Sex differences in head acceleration during heading while wearing soccer headgear. *J Athl Train, 43*(6), 578-584. doi:10.4085/1062-6050-43.6.578
- Tierney, R. T., Sitler, M. R., Swanik, C. B., Swanik, K. A., Higgins, M., & Torg, J. (2005). Gender differences in head-neck segment dynamic stabilization during head acceleration. *Med Sci Sports Exerc, 37*(2), 272-279. doi:10.1249/01.mss.0000152734.47516.aa
- Todorova, V., & Blokland, A. (2017). Mitochondria and Synaptic Plasticity in the Mature and Aging Nervous System. *Curr Neuropharmacol, 15*(1), 166-173.
- Toh, Y. L., Ng, T., Tan, M., Tan, A., & Chan, A. (2018). Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review. *Brain Behav, 8*(7), e01009. doi:10.1002/brb3.1009
- Tremblay, S., De Beaumont, L., Henry, L. C., Boulanger, Y., Evans, A. C., Bourguin, P., . . . Lassonde, M. (2013). Sports concussions and aging: a neuroimaging investigation. *Cereb Cortex, 23*(5), 1159-1166. doi:10.1093/cercor/bhs102
- Vanderploeg, R. D., Curtiss, G., & Belanger, H. G. (2005). Long-term neuropsychological outcomes following mild traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc, 11*(3), 228-236. doi:10.1017/S1355617705050289



- Vaynman, S., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci*, *20*(10), 2580-2590. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x
- Verhagen, M., van der Meij, A., van Deurzen, P. A., Janzing, J. G., Arias-Vasquez, A., Buitelaar, J. K., & Franke, B. (2010). Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. *Mol Psychiatry*, *15*(3), 260-271. doi:10.1038/mp.2008.109
- Voss, J. D., Connolly, J., Schwab, K. A., & Scher, A. I. (2015). Update on the Epidemiology of Concussion/Mild Traumatic Brain Injury. *Curr Pain Headache Rep*, *19*(7), 32. doi:10.1007/s11916-015-0506-z
- Walliczek-Dworschak, U., & Hummel, T. (2017). The Human Sense of Olfaction. *Facial Plast Surg*, *33*(4), 396-404. doi:10.1055/s-0037-1603828
- Wang, C., Liu, F., Liu, Y. Y., Zhao, C. H., You, Y., Wang, L., . . . Yang, Z. (2011). Identification and characterization of neuroblasts in the subventricular zone and rostral migratory stream of the adult human brain. *Cell Res*, *21*(11), 1534-1550. doi:10.1038/cr.2011.83
- Weaver, S. M., Chau, A., Portelli, J. N., & Grafman, J. (2012). Genetic polymorphisms influence recovery from traumatic brain injury. *Neuroscientist*, *18*(6), 631-644. doi:10.1177/1073858411435706
- Wendell, C. R., Gunstad, J., Waldstein, S. R., Wright, J. G., Ferrucci, L., & Zonderman, A. B. (2014). Cardiorespiratory fitness and accelerated cognitive decline with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *69*(4), 455-462. doi:10.1093/gerona/glt144
- WHO. (2010). *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. Geneva, Switzerland: World Health Organization Press.
- Wilckens, K. A., Erickson, K. I., & Wheeler, M. E. (2018). Physical Activity and Cognition: A Mediating Role of Efficient Sleep. *Behav Sleep Med*, *16*(6), 569-586. doi:10.1080/15402002.2016.1253013

- Wilson, D. A., Best, A. R., & Sullivan, R. M. (2004). Plasticity in the olfactory system: lessons for the neurobiology of memory. *Neuroscientist, 10*(6), 513-524. doi:10.1177/1073858404267048
- Young, J., Angevaren, M., Rusted, J., & Tabet, N. (2015). Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD005381. doi:10.1002/14651858.CD005381.pub4
- Zigova, T., Pencea, V., Wiegand, S. J., & Luskin, M. B. (1998). Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb. *Mol Cell Neurosci, 11*(4), 234-245. doi:10.1006/mcne.1998.0684

## **Annexe: Liste des autres articles publiés/soumis au cours du doctorat**

Beaulieu, C., Carrier-Toutant, F., Turcotte-Giroux, A., **Larson-Dupuis, C.**, Poirier, J., De Beaumont, L. (2019). Effects of the BDNF Val66Met polymorphism on neuropsychological function in asymptomatic concussed athletes. Manuscrit soumis pour publication.

Jodoin, M., Rouleau, D., **Larson-Dupuis, C.**, Benoit, B., Leduc, S., Laflamme, Y., Gosselin, N., Sabir, M., De Beaumont, L. (2017). Effects of concomitant mild traumatic brain injury on resuming work after suffering from an isolated limb fracture: A cohort study. *Brain Inj.*, 31(12), 1683-1688.

Jodoin, M., Rouleau, D., **Larson-Dupuis, C.**, Gosselin, N., De Beaumont, L. (2017). The clinical utility of repetitive transcranial magnetic stimulation in reducing the risks of transitioning from acute to chronic pain in traumatically injured patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, [Epub ahead of print].

Jodoin, M., Rouleau, D., Gosselin, N., Benoit, B., Leduc, S., Laflamme, Y., **Larson-Dupuis, C.**, De Beaumont, L. (2017). Comorbid mild traumatic brain injury increases pain symptoms in patients suffering from an isolated limb fracture. *Injury*, 48(9), 1927-1931.

**Larson-Dupuis, C.** & De Beaumont, L. (2016). The need for a long-term multidisciplinary follow-up in the management of mTBI. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 16(11), 1-3.

Jodoin, M., Rouleau, D.M., Charlebois-Plante, C., Benoit, B., Leduc, S., Laflamme, G.Y., Gosselin, N., **Larson-Dupuis, C.**, De Beaumont, L. (2016). Incidence rate of mild traumatic brain injury among patients who have suffered from an isolated limb fracture: Upper limb fracture patients are more at risk. *Injury*, 47(8), 1835-40.

Tremblay, S., Henry, L.C., Bedetti, C., **Larson-Dupuis, C.**, Gagnon, J.-F., Evans, A.C., Théoret, H., Lassonde, M., De Beaumont, L. (2014). Diffuse white matter tract abnormalities in clinically normal ageing retired athletes with a history of sports-related concussions. *Brain: a journal of neurology*, 137(11), 2997-301

