

Université de Montréal

Caractérisation de la physiologie du système moteur primaire en phase aiguë en lien avec les forces biomécaniques à la suite d'un match de football

par
Sophie-Andrée Vinet

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M. Sc.) en psychologie

Août 2023

© *Sophie-Andrée Vinet, 2023*

Université de Montréal

Unité académique : Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences

Ce mémoire intitulé

**Caractérisation de la physiologie du système moteur primaire en phase aiguë en lien avec
les forces biomécaniques à la suite d'un match de football**

Présenté par

Sophie-Andrée Vinet

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Hugo Théoret

Président-rapporteur

Louis De Beaumont

Directeur de recherche

Nathalie Gosselin

Membre du jury

Résumé

L'exposition aux impacts commotionnels et sous-commotionnels est une préoccupation majeure dans les sports de contact en raison de leurs effets néfastes sur la santé cérébrale. Des changements physiopathologiques et neurocognitifs ont été constatés après une seule saison de football chez des athlètes exposés à des coups sous-commotionnels. Vu l'absence d'outils sur les lignes de côtés permettant d'identifier les coups sous-commotionnels potentiellement dangereux, il est crucial de mettre au point des mesures objectives pour évaluer les perturbations neuropsychologiques aiguës associées aux chocs à la tête dans les sports de contact. Cette étude a pour but de documenter l'association entre l'exposition aux impacts à la tête pendant un match de football universitaire et les changements à court terme de l'excitabilité du cortex moteur primaire (M1) à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT). À cette fin, vingt-neuf athlètes masculins de niveau universitaire ont porté des protège-dents instrumentés (*iMG*) pendant un match de football afin de mesurer l'exposition aux impacts à la tête. Les mesures SMT ont été effectuées 24 heures avant et 1 à 2 heures après le match. De plus, vingt athlètes de football assignés au groupe contrôle ont participé à une séance d'entraînement physique sans contact et ont effectué les mêmes mesures de SMT. Les résultats suggèrent que, par rapport au groupe contrôle, le groupe d'athlètes ayant joué un match de football présentait une désinhibition intracorticale significative ($p=0,028$) sur l'inhibition intracorticale à intervalle court (*SICI* 3-ms) après le match. Par ailleurs, les joueurs de football exposés à un plus grand nombre de coups de 40g+ et à des forces cumulées plus importantes dues à des chocs de 40g+ présentaient une désinhibition intracorticale plus importante après le match. Compte tenu des effets délétères d'une diminution de l'inhibition sur le contrôle moteur et l'équilibre, suivre de manière systématique l'exposition aux impacts à la tête des athlètes tout au long de la saison pourrait s'avérer avantageux pour la gestion clinique des risques de blessure. Ces changements observés renforcent la conviction qu'il est nécessaire d'investiguer davantage les effets à long terme de l'exposition aux impacts sous-commotionnels.

Mots clés: commotion cérébrale dans le sport; impact sous-commotionnel; exposition aux impacts répétitifs; inhibition intracorticale; sports de contact; football; stimulation magnétique transcrânienne

Abstract

Repetitive head impacts and sport-related concussions are significant concerns in contact sports due to their adverse effects on brain health. Pathophysiological and neurocognitive changes have been found after a single season of football in athletes exposed to subconcussive hits. Considering the lack of sideline tools to identify potentially dangerous subconcussive hits, coming up with objective measures to evaluate acute neurologic impairments associated with head impacts in contact sports is crucial from a clinical standpoint. The current project aimed to investigate the association between head impact exposure (HIE) during a varsity football game and short-term changes in cortical excitability of the primary motor cortex (M1) using transcranial magnetic stimulation (TMS). To this end, we conducted a study, in which twenty-nine university-level male athletes wore instrumented mouthguards (iMGs) during a football game to measure HIE. TMS measurements were conducted 24 hours before and 1-2 hours after the game. Additionally, twenty control football athletes submitted to a non-contact physical training session and underwent identical TMS assessments. Results suggest that relative to controls, the group of athletes who had played a full contact football game exhibited a significant intracortical disinhibition ($p=.028$) on short-interval intracortical inhibition (SICI 3-ms) within hours following the game. Moreover, football players exposed to more 40g+ hits and greater cumulative forces from 40g+ head impacts exhibited greater post-game SICI disinhibition. Given the deleterious effects of decreased inhibition on motor control and balance, systematically tracking head impact forces throughout the course of contact sport season could reveal essential for sideline clinical management of head injury risk. These observed changes add to the concern that more research into the lasting consequences of HIE is needed.

Keywords: sport concussions; sub-concussion; head impact exposure; intracortical inhibition; contact sports; football; transcranial magnetic stimulation.

Table des Matières

<i>Identification des membres du Jury</i>	<i>ii</i>
<i>Résumé</i>	<i>iii</i>
<i>Abstract</i>	<i>iv</i>
<i>Liste des Tableaux</i>	<i>vii</i>
<i>Liste des figures</i>	<i>viii</i>
<i>Liste des sigles et abréviations</i>	<i>ix</i>
<i>Remerciements</i>	<i>x</i>
1. Introduction	13
Contexte théorique	13
Commotions cérébrales	14
Définition et épidémiologie	14
Casacade neurométabolique	16
Coups sous-commotionnels	17
Symptômes post-commotionnels et encéphalopathie traumatique chronique (ETC)	18
Exposition aux coups répétitifs	19
Outils de mesures objectifs	20
Stimulation magnétique transcrânienne (SMT).....	20
Seuil moteur au repos (SMR) et Potentiels évoqués moteurs (PEM).....	21
Inhibition intra-corticale à court terme (<i>SICI</i>)	22
Perturbations des mécanismes inhibiteurs chez les athlètes commotionnés	22
Biomécanique et télémétrie	24
Paramètres de la cinématique du <i>HIE</i>	24
Objectifs et hypothèses	25
Contribution des auteurs à l'article scientifique	27
2. Article scientifique	28
Abstract	29
Introduction	30
Methods	33
Participants	33
Study Design	33
TMS recordings	34
Telemetric sensors recordings	34
Statistical Analysis.....	35
Results	35
Participants	35
Head Impact Exposure	36
TMS results	37
<i>SICI following a football game</i>	37
<i>SICI and head impact magnitude</i>	38
<i>SICI modulation in a concussed athlete</i>	40

Discussion	40
SICI as a measure of cortical excitability imbalances from in-game repetitive head impacts.....	40
SICI changes over time following physical activity.....	41
Head impact magnitude and neuroimaging alterations from subconcussive impacts.....	42
Corticomotor disinhibition of a concussed athlete	43
Limitations.....	43
Conclusion	44
3. Discussion	45
Résumé des objectifs et résultats.....	45
Effets à court terme sur la santé	45
Conséquences des perturbations des mécanismes d'excitabilité corticale	45
Interdépendance des mécanismes inhibiteurs.....	47
La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire comme outil de validation.....	48
Biomécanique et seuil d'impact.....	49
Effets à long terme sur la santé	51
Changements neuropsychologiques et maladies neurodégénératives	51
Exposition aux coups répétitifs et changements physiopathologiques.....	53
Encéphalopathie traumatique chronique (ETC)	55
Limites et perspectives futures	57
Suivi à court terme.....	57
Sports de contact.....	59
Impacts sous-commotionnels chez les femmes	59
Contribution à l'avancement des connaissances	60
4. Conclusion.....	62
Références	63
Annexe.....	86

Liste des Tableaux

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE STUDY SAMPLE, WITH ASSOCIATED WILCOXON TESTS AND P VALUES BETWEEN THE IN-SEASON AND CONTROL GROUPS.	36
TABLE 2. HEAD IMPACT EXPOSURE.....	37
TABLE 3. SICI MODULATIONS MEASURES FOR IN-SEASON AND CONTROL GROUPS BY TIMEPOINTS.	38

Liste des figures

FIGURE A. DESCRIPTION DU PROTOCOLE DE RECHERCHE.....	26
FIGURE 1. SICI MODULATIONS MEASURES FOR IN-SEASON AND CONTROL GROUPS BY TIMEPOINTS.	38
FIGURE 2. CORRELATION BETWEEN SICI AND HIE	39
FIGURE 3. SICI MEASURES FOR EACH GROUP BY TIMEPOINTS.	40

Liste des sigles et abréviations

BHE : Barrière hématoencéphalique

CC: Commotion cérébrale

ETC: Encéphalopathie traumatique chronique

GABA : acide γ -aminobutyrique

M1 : Cortex moteur primaire

mIns : *myo*-Inositol

NAA : N-acétylaspartate

SPC: Symptômes post-commotionnels

SMT : Stimulation magnétique transcrânienne

CSP: cortical silent period

HIE: Head impact exposure

iMGs: instrumented mouthguards

ISIs: Interstimulus interval

LICI: Long-interval cortical inhibition

MEP: Motor evoked potentials

MT: motor threshold

NFL: National football league

NFT: neurofibrillary tangles

SICI: Short-intracortical inhibition

TMS: Transcranial magnetic stimulation

Remerciements

Mener le projet *Tête Première* a été une tâche remplie de défis, mais combien emballante. Sa réalisation m'a formé comme chercheuse et a été rendue possible grâce à la contribution de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma gratitude.

Tout d'abord, je tiens à remercier chaleureusement mon directeur de recherche, Louis De Beaumont qui me guide et m'offre un support incomparable depuis notre toute première rencontre, il y a six ans de cela déjà. Louis, merci de m'avoir donné cette opportunité en or de réaliser ce projet passionnant. J'ai grandement évolué à tes côtés grâce à ton écoute, tes précieux conseils et tes encouragements constants. Ton soutien a été stimulant et hautement apprécié et j'ai été choyée de faire partie de ton laboratoire pendant toutes ces années. Merci de m'avoir poussée à toujours donner le meilleur de moi-même. Et puis surtout, merci pour ta passion et ton enthousiasme pour la recherche qui sont des plus contagieux.

À tous les membres du *Star Lab* et nos collaborateurs (entre autres Eric Wagnac, Johan Merbah et Bertrand Caré), un gros merci pour votre esprit d'entraide et vos apports. Un merci tout spécial à Laurie-Ann et Samuel, avec qui j'ai démarré *Tête Première*. Votre amitié et votre soutien à travers les matchs sous la pluie, les IRMs jusqu'aux petites heures du matin et les rebondissements multiples ont fait toute la différence.

Merci aussi à Patrick Gendron et Simon Lamontagne, qui m'ont accueillis sur les lignes de côtés et ont facilité toutes les étapes de la collecte de données. Le projet n'aurait pu être réalisé sans vous.

Merci évidemment à mes footballeurs qui m'ont accompagnée dans cette aventure et qui m'ont affectueusement surnommée « *Madame Commo* ». Vous m'en avez fait en voir de toutes les couleurs, mais je n'aurais pas voulu que cela se passe différemment. Merci de votre aimable participation avec bonne humeur constante.

Un énorme merci à ma famille qui m'a épaulée durant toutes les étapes de cette entreprise. Merci à mes parents, qui sont mes plus grands fans. Votre soutien constant, vos encouragements et votre

enthousiasme quant à mes entreprises me sont très précieux ! À ma maman, ma source de réconfort et ma « *superwoman* » ; ta force, ta « *drive* » et ta persévérance m'impressionnent constamment et m'inspirent. Je suis privilégiée de t'avoir comme modèle. À mon papa, qui m'a poussé à découvrir le monde de la recherche, je te remercie de m'avoir transmis ta passion pour la science, pour tous tes sages conseils et de m'avoir fait comprendre qu'aucun de mes rêves n'est impossible. Merci à mes trois grands frères sur qui je peux toujours compter pour me faire rire, me conseiller et m'offrir leur soutien de manière indéfectible. Je suis extrêmement chanceuse de vous avoir comme frères.

À mon Kelan, qui m'a appuyé de loin comme de proche ; merci d'avoir écouté toutes mes réflexions, de m'avoir encouragé constamment et de croire en moi dans les moments où je doute.

Enfin, un merci spécial, mais tout aussi ressenti, à mes proches et ami(e)s, qui m'encouragent aussi dans mes aventures académiques ! Sans vous, sans votre amitié, j'aurais eu du mal à mener à terme ce projet qui m'a tant passionné.

Je suis reconnaissante d'avoir reçu du soutien financier des Fonds de Recherche du Québec – Société et Culture (FRQSC), des Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC) ainsi que de mon directeur de recherche.

Avec cette maîtrise, je clos avec beaucoup de fierté et de satisfaction intellectuelle, ce chapitre de mon parcours académique. C'est fort de cette expérience formidable et de l'appui de toutes ces personnes que j'ai mentionnées ci-haut et de bien d'autres que j'entreprends maintenant un nouveau chapitre avec fébrilité et autant d'enthousiasme.

1. Introduction

Contexte théorique

Dans un monde en changement, où la sédentarité s'intensifie, on ne saurait trop insister sur l'importance de l'activité physique régulière. Il est désormais bien établi que la pratique fréquente d'activité physique entraîne de nombreux bénéfices pour la santé et est associée à une réduction du risque de maladies chroniques (telles que l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires, etc.) (Ruegsegger & Booth, 2018). Au-delà des bienfaits physiques, la pratique d'activité physique régulière permet également d'améliorer, entre autres, le bien-être psychologique et l'estime de soi en plus de réduire les symptômes dépressifs et anxieux (Eime et al., 2013; Oja et al., 2015; Stenner et al., 2020; Zuckerman et al., 2021). La pratique d'un sport, que ce soit au sein d'une équipe ou de manière individuelle, est un moyen efficace pour les personnes de tous âges d'améliorer leur bien-être général. Les sports englobent un large éventail d'activités, allant des loisirs aux compétitions, chacune offrant des avantages uniques qui vont bien au-delà de la condition physique. Les sports de contact, qui sont souvent des sports d'équipe, s'avèrent aussi un moyen privilégié pour inculquer des compétences interpersonnelles essentielles telles que la discipline, l'esprit d'équipe et la communication (Parnell & Krstrup, 2017; Parnell & Richardson, 2017). Cependant, la pratique de sport comporte plusieurs risques de blessure, dont les commotions cérébrales (CC), pour laquelle l'incidence augmente de façon alarmante chaque année dans les sports de contacts (Pierpoint & Collins, 2021).

Autrefois considérée plutôt bénigne, la CC, et surtout la survenue répétée de CC, s'avère un des enjeux de santé les plus redoutés à ce jour liés à la pratique des sports de contact. Estimé à plus de 42 millions de cas mondialement, le taux annuel de CC atteint des niveaux épidémiques (R. C. Gardner & Yaffe, 2015; Malcolm, 2019). Chaque année, 200 000 Canadiens sont diagnostiqués avec une CC (Rachel, 2023). Au Canada, 94 % des visites à l'urgence pour une blessure à la tête occasionnée par la pratique de sport se terminent en un diagnostic de CC (A. S. Champagne et al., 2023). Les statistiques actuelles sont très probablement une sous-estimation du véritable fardeau que représentent les CC. Cette « *blessure invisible* » est principalement sous-estimée en raison d'un manque d'éducation et de sensibilisation du public.

Des données émergentes soulignent par ailleurs qu'un nouveau danger menace les athlètes de sports de contact, soit celui des coups à la tête, lesquels n'occasionnent pas de symptômes visibles à l'œil nu. En dépit de l'absence de manifestations cliniques aiguës, l'exposition répétitive aux coups sous-commotionnels occasionne des dommages au cerveau. Le champ de recherche des coups sous-commotionnels étant intrinsèquement relié à celui des CC, la prochaine section abordera ce concept afin de bien comprendre les motivations scientifiques de se pencher sur l'étude des coups répétitifs à la tête.

Commotions cérébrales

Définition et épidémiologie

Une CC se définit comme une forme de traumatisme crâniocérébral se produisant dans un contexte sportif, lequel est induit par des forces biomécaniques transmises au cerveau à la suite d'un coup direct à la tête ou ailleurs sur le corps qui entraîne l'apparition de symptômes cliniques en l'absence de dommages macrostructuraux visibles sur les scans cliniques de routine (Patricios et al., 2023). La CC déclenche une cascade neurométabolique qui se manifeste par l'apparition rapide d'une pléiade de signes physiques (p. ex., amnésie post-traumatique), de symptômes somatiques (p. ex., étourdissements et maux de tête), cognitifs (p. ex., confusion), émotionnels (p. ex, irritabilité et labilité) et/ou de problèmes de sommeil ou de vigilance (Patricios et al., 2023). Le nombre de symptômes rapportés par les athlètes varie énormément, tout comme la durée et la gravité de ceux-ci, rendant très difficile la description d'un profil typique de la CC en raison de sa multidimensionnalité (A. Kontos, 2017; A. P. Kontos et al., 2019). En effet, les symptômes et les signes peuvent se manifester immédiatement après l'incident ou apparaître dans les minutes ou les heures qui suivent. Les symptômes aigus comprennent divers symptômes fonctionnels, cognitifs et/ou émotionnels, tels que des maux de tête, des nausées, des vomissements, des vertiges, de la fatigue, des habitudes de sommeil anormales et de la somnolence (Patricios et al., 2023). Le spectre de manifestations varie d'un athlète qui « *a l'air différent* » selon ses coéquipiers à un athlète inconscient sur le terrain. Dans la majorité des cas, les symptômes disparaissent en quelques jours (Patricios et al., 2023). Cependant, chez environ 1 personne sur 5, les symptômes persistent au-delà d'un mois (McCrary et al., 2017; McMahon et al., 2014). Plus les athlètes subissent de CC, plus ils rapportent de symptômes et se rétablissent lentement tout en étant plus à risque de souffrir

d'anxiété et de dépression (Chiang Colvin et al., 2009; Schatz et al., 2011; Yang et al., 2015). Ces signes et symptômes affectent le quotidien des individus commotionnés, obligeant nombre d'entre eux à solliciter des soins de santé. De plus, malgré la résolution éventuelle des symptômes, il existe des preuves de déficits persistants même après le rétablissement clinique (De Beaumont et al., 2009). En effet, un lien entre les antécédents de CC et ce qui ressemble à un vieillissement prématuré des structures du cerveau, affectant les structures et les fonctions du cerveau plusieurs décennies post-commotion(s), a été démontré (Iverson et al., 2023).

On estime que des centaines de milliers de Canadiens de tous âges jouent au football américain à différents niveaux d'âge et de compétition (A. S. Champagne et al., 2023). Lorsque l'on considère l'incidence des CC dans les sports organisés, le football américain figure en tête de liste (Harmon et al., 2013). Au cours de la saison 2019 seulement, 224 CC ont été signalées dans la ligue nationale de Football (*NFL*) et il est fort probable que ce chiffre soit sous-estimé (Schwab et al., 2021). Au niveau universitaire, approximativement 85% des joueurs subiront au moins une CC au cours de leur carrière, ce qui fait des CC dans le sport un problème majeur de santé publique (Harmon et al., 2013). Cependant, des études récentes suggèrent que jusqu'à la moitié des athlètes adolescents tardent à consulter ou ne consultent pas un professionnel de la santé lorsqu'ils soupçonnent avoir subi une CC (Ferdinand Pennock et al., 2020), ce qui les expose à un risque de blessure supplémentaire et à des symptômes prolongés (Asken & Bauer, 2018). Une étude menée auprès de joueurs de football universitaires a révélé que 25 % d'entre eux continuaient à jouer même s'ils étaient conscients qu'ils présentaient des symptômes de CC (Kaut et al., 2003). De nombreuses études ont montré qu'une importante proportion des CC n'est pas détectée en raison d'un manque d'éducation et d'habiletés à reconnaître les signes et symptômes suite à un coup à la tête, ou encore parce que les athlètes le cachent consciemment, croyant que les symptômes sont bénins et disparaîtront sans laisser de conséquences (Broglia et al., 2010; Valovich McLeod et al., 2008). De plus, les athlètes peuvent éprouver de la pression sociale ou de performance qui les incite à dissimuler leurs symptômes pour ne pas nuire à leur carrière (McCrea et al., 2004). De fait, les CC liées au sport étaient autrefois banalisées par les athlètes et les entraîneurs, et le fait de «*jouer malgré la douleur*» était largement considéré comme un signe de la ténacité d'un athlète et de son engagement envers son équipe (Broglia et al., 2012). Il a été estimé que pour chaque diagnostic de

CC confirmé, cinq autres CC non diagnostiquées surviendraient en réalité (Delaney et al., 2005; Finch et al., 2013).

Cascade neurométabolique

Les signes et symptômes cliniques de troubles de la coordination, de l'attention, de la mémoire et de la cognition sont des manifestations du dysfonctionnement neuronal sous-jacent à la cascade neurométabolique engendrée par une CC (Giza & Hovda, 2001). La cascade neurométabolique compromet l'équilibre physiologique et cause un débalancement entre le transport d'oxygène aux neurones et la consommation cérébrale en oxygène (Blennow et al., 2012; MacFarlane & Glenn, 2015). Spécifiquement, dans la phase ultra-aiguë de la blessure correspondant aux secondes suivant la CC, il se produit une libération incontrôlée d'ions (sodium/potassium et calcium) intracellulaires vers l'extérieur de la cellule ainsi qu'une augmentation extracellulaire de neurotransmetteurs excitateurs (glutamate et aspartate) (MacFarlane & Glenn, 2015). Étant donné que les pompes ioniques dépensent beaucoup d'énergie pour maintenir l'homéostasie cellulaire, le cerveau subit une crise énergétique (épuisement neuronal) qui survient de surcroît dans un contexte de réduction du débit sanguin cérébral, lequel est altéré en raison de son lien étroit avec l'activité neuronale (Giza & Hovda, 2001, 2014a). En plus de ce déséquilibre des neurotransmetteurs excitateurs, l'activité de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), principal neurotransmetteur inhibiteur, est perturbé. La recrudescence de l'excitotoxicité du glutamate entraîne une activation des processus neuroinflammatoires. La cascade neuroinflammatoire qui s'ensuit serait potentiellement tributaire des perturbations au niveau de la membrane neuronale et de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (Wofford et al., 2019). La réponse inflammatoire, qui peut persister durant plusieurs jours voire des mois à la suite d'une CC, est un mécanisme complexe qui implique entre autres une activation importante de la microglie (Wofford et al., 2019). L'activation de la microglie entraîne par la suite la libération de médiateurs (cytokines) qui ont deux fonctions différentes, voire opposées, à savoir de neuroprotection (processus anti-inflammatoire) et de neuro-destruction (processus toxique et pro-inflammatoire) (Block et al., 2007; Witcher et al., 2015). L'équilibre entre ces deux fonctions est délicat, de sorte que lorsque la neuro-destruction prend le dessus, des symptômes cliniques apparaissent (Gao & Hong, 2008). Ces changements des voies métaboliques peuvent se traduire par des adaptations persistantes à long terme, préparant du coup le terrain à une vulnérabilité acquise aux blessures répétées.

Au-delà du diagnostic

La littérature met en évidence l'« échec » des athlètes à rapporter leurs CC. Cependant, ce constat reflète également les lacunes des outils de diagnostic existant qui reposent sur l'anamnèse et l'examen physique avant tout (Gregory & Poddar, 2021). Les professionnels de la santé doivent s'appuyer sur les auto-évaluations fournies par les sportifs de leurs symptômes post-commotionnels ressentis. Cependant, émettre un diagnostic de CC peut s'avérer complexe étant donné que plusieurs symptômes post-commotionnels ne sont pas spécifiques aux CC et pourraient être expliqués par la consommation de drogues, d'alcool ou de médicaments, par d'autres lésions ou par d'autres comorbidités (Patricios et al., 2023). Ainsi, il subsiste d'importantes limites liées au dépistage des CC, lequel repose majoritairement sur des informations auto-rapportées, alors que l'athlète se trouve dans un état mental de confusion. Elle s'avère également caduque pour les cas de CC pour lesquels les symptômes ne se développent qu'au cours des 24 à 48 heures suivant l'événement traumatique en question (McCrory et al., 2017).

Le portrait de la situation s'aggrave lorsque l'on considère qu'il n'y a aucune manière d'identifier les impacts sous-commotionnels dangereux. En effet, la communauté scientifique redoute que les effets des impacts sous-commotionnels ne compromettent davantage l'intégrité de la structure et des fonctions du cerveau. D'ailleurs, les cliniciens sont de plus en plus sollicités pour déterminer quand un sportif ayant des antécédents de commotion cérébrale ou une haute exposition à des impacts sous-commotionnels devrait arrêter de pratiquer des sports de contact. Considérant les limites majeures des outils de dépistage existant, le recours à des mesures objectives s'avère fondamental afin de mieux cerner les séquelles associées à ces blessures, de préserver la santé du cerveau des athlètes ainsi que d'assurer un retour au jeu sécuritaire.

Coups sous-commotionnels

Les impacts sous-commotionnels à la tête sont semblables aux accidents donnant lieu à une CC, mais leur force ou leur accélération ne sont pas suffisantes pour produire l'ensemble des symptômes associés au diagnostic de CC (A. A. Champagne et al., 2020). Bien que la majorité des études menées jusqu'à présent se soit concentrée presque exclusivement sur les CC, il est de plus en plus évident que les impacts sous-commotionnels, subis de manière répétée dans le contexte

sportif, pourraient eux-mêmes avoir des conséquences néfastes (Hirad et al., 2019; Mainwaring et al., 2018; Stein et al., 2015). Les CC, les impacts sous-commotionnels et les coups répétés à la tête se produisent généralement chez les mêmes personnes et sont regroupés sous l'appellation plus large de *Head Impact Exposure (HIE)*.

Symptômes post-commotionnels et encéphalopathie traumatique chronique (ETC)

Des études récentes portant sur la cinématique des impacts à la tête suggèrent que les chocs sous-commotionnels peuvent être associés à des symptômes post-commotionnels (SPC) (Pearce et al., 2019a; Yang et al., 2015), ainsi qu'à des altérations fonctionnelles et structurelles du cerveau (Bahrami et al., 2016; Davenport et al., 2014), ce qui soulève la possibilité que ces événements traumatiques relativement mineurs ne sont pas aussi bénins qu'ils en ont l'air. La documentation et le suivi des symptômes post-commotion constituent la pierre angulaire de la prise en charge clinique et déterminent le retour aux activités et aux jeux (O'Brien et al., 2021). Les SPC comprennent des symptômes physiques-somatiques (par exemple, maux de tête, troubles du sommeil, fatigue, problèmes d'équilibre, vertiges, hypersensibilité sensorielle), cognitifs (par exemple, inattention, oubli, ralentissement du traitement) et affectifs (par exemple, irritabilité, anxiété). Bien que les SPC tendent à s'améliorer avec le temps, une minorité non négligeable de personnes, correspondant à près de 10 à 30%, présentent des SPC persistants pendant un mois ou plus après la blessure (Zemek et al., 2016). D'ailleurs, il a été récemment démontré que l'exposition à des impacts répétés à la tête, indépendamment de la survenue d'une CC, pouvait entraîner des altérations à long terme de la structure et des fonctions cérébrales, comme l'encéphalopathie traumatique chronique (ETC), une maladie neurodégénérative du cerveau, étudiée en post-mortem chez divers athlètes pratiquant des sports de contact (Cantu, 2007; Gavett et al., 2011). L'ETC a fait l'objet d'une attention médiatique sans précédent au cours des dernières années, car il s'agit de l'issue la plus redoutée et la plus invalidante pour les athlètes ayant subi des impacts répétitifs, puisqu'elle est associée au développement d'une démence précoce (Gavett et al., 2011; McKee et al., 2013). Alors que les symptômes de l'ETC ont été observés chez des athlètes aussi jeunes que 18 ans et confirmés à titre posthume chez plusieurs athlètes de moins de 25 ans, une étude épidémiologique a montré que 16 % des cas d'ETC n'avaient jamais subi de CC (Stein et al., 2015), ce qui indique un rôle central du *HIE* dans le développement de l'ETC. Ainsi, l'ETC a conduit les

chercheurs à investiguer au-delà des antécédents cliniques de CC et à étudier les impacts à la tête dans une perspective plus large.

Exposition aux coups répétitifs

Les impacts sous-commotionnels sont extrêmement fréquents dans les sports de contact, comme le hockey, le soccer et la lutte. Au football, ils varient de quelques fois par match pour les receveurs de ballon à pratiquement chaque jeu pour les joueurs de ligne (Corbin-Berrigan et al., 2021; Gavett et al., 2011). Notre groupe de recherche a démontré que les joueurs de football universitaire canadien reçoivent en moyenne $42,17 \pm 25,55$ coups à la tête de plus de 10 fois la force gravitationnelle, correspondant au seuil minimal pour être considéré un coup exerçant de potentiels impacts sur le cerveau, au cours d'un seul match (Corbin-Berrigan et al., 2021). D'ailleurs, les personnes ayant des antécédents de CC ou d'impacts sous-commotionnels sont plus susceptibles de subir d'autres chocs à la tête à l'avenir (Guskiewicz et al., 2003), de sorte que l'exposition aux impacts à la tête s'accumule tout au long de la vie d'une personne. Même en l'absence de symptômes cliniques observables, les forces transmises au cerveau lors de collisions associées à la pratique de sports de contact semblent être associées à des lésions cérébrales (Bailes et al., 2013; A. A. Champagne et al., 2020). En effet, l'exposition cumulative à des coups sous-commotionnels peut entraîner des séquelles comportementales, cognitives et de santé cérébrale, y compris des maladies dégénératives (CARE Consortium Investigators et al., 2020; McKee et al., 2016a; Montenegro et al., 2017; the CARE Consortium Investigators et al., 2019a). Les changements physiopathologiques dans le cerveau qui en découlent sont observables sans la présence de changements comportementaux aigus (Bauer et al., 2001; Talavage et al., 2014). Koerte et al. (2015) ont fourni des preuves en neuro-imagerie des altérations micro-structurelles attribuables aux impacts sous-commotionnels à la tête dans le soccer, le hockey et le football américain. Ces récentes trouvailles indiquent que davantage de sportifs sont affectés par des lésions neurologiques que ce qui est actuellement décelé à l'aide de méthodes d'évaluation traditionnelles pour les CC (Koerte et al., 2015). Ainsi, les athlètes sont peu susceptibles de subir une évaluation clinique, et peuvent donc continuer à jouer à des sports de contact, malgré des changements dans leur cerveau. Ceci pourrait accroître la probabilité de futures atteintes neurologiques. Ces données sont particulièrement inquiétantes considérant qu'une étude démontre que les athlètes de football universitaire sont à risque de subir jusqu'à 1400 impacts au cours d'une seule saison (Crisco et al.,

2010). De plus, considérant que les impacts sous-commotionnels ne sont habituellement pas décelées, il est complexe d'établir les mécanismes d'action sous-jacents par lesquels l'accumulation de ces incidents peut causer une altération de la neurobiologie plus tard dans la vie (Broglia et al., 2012).

Outils de mesures objectifs

Considérant le manque inhérent de connaissances à propos de la réaction immédiate du cerveau suite à un coup à la tête, plusieurs équipes de recherche à travers le monde ont initié des études prospectives chez les sportifs. L'avènement de technologies portés par les athlètes nous permet désormais d'enregistrer en temps réel les forces biomécaniques appliquées directement ou indirectement à la tête en situation de jeu. Bien qu'utiles afin de nous renseigner sur les propriétés biomécaniques des coups subis par les athlètes, les seuils de blessure qui ont découlé des efforts de modélisation en laboratoire manquent de sensibilité et s'avèrent peu utiles lorsque transposés en situation réelle de jeu (Kriz & Roberts, 2021; O'Connor et al., 2017). Toutefois, lorsque l'étude des propriétés cinématiques de la tête est couplée à la neuro-imagerie de pointe réalisée à des moments stratégiques au cours d'une saison de football, des données émergentes soulignent un potentiel lien mécanistique entre le degré d'exposition aux coups à la tête et les altérations physiopathologiques du cerveau chez les sportifs pratiquant des sports de contact (Manley et al., 2017). L'une des techniques les plus utiles afin d'investiguer les modifications physiologiques post-commotionnelles s'avère la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) (De Beaumont et al., 2009; Pearce et al., 2015). Sa pertinence est principalement liée à la sensibilité des mesures directes qu'elle génère afin de caractériser le fonctionnement des mécanismes centraux inhibiteurs et excitateurs du système moteur, lesquels sont modulés par la cascade neurométabolique de la CC. Cette cascade neurométabolique, décrite précédemment, est le principal modèle décrivant les modifications neurochimiques consécutives à une lésion cérébrale provoquée par des impacts commotionnels et sous-commotionnels (Giza & Hovda, 2001, 2014a).

Stimulation magnétique transcrânienne (SMT)

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) est une technique de stimulation non invasive du cerveau qui permet de mesurer l'activité des neurones, soit l'excitabilité corticale située dans

un champ magnétique précis, déterminée par la région cérébrale stimulée. Brièvement, la SMT fonctionne selon le principe d'induction électromagnétique: le champ magnétique induit par la bobine génère un courant électrique au moment d'atteindre la région cible (Bashir et al., 2010). Si la SMT est délivrée sur le cortex moteur primaire (M1), une réaction en chaîne partant de l'activation des neurones corticaux jusqu'aux motoneurons alpha provoque une réponse musculaire qui peut être enregistrée sous la forme d'un potentiel évoqué moteur (PEM) (Barker et al., 1985; Groppa et al., 2012). Son utilité pour mesurer l'activité glutamatergique et GABAergique a été démontrée depuis des décennies, ayant offert aux experts du domaine une meilleure compréhension de la façon dont le système nerveux central fonctionne (Nielsen et al., 2021). Ainsi, la SMT s'avère pertinente pour évaluer les perturbations des mécanismes impliqués dans la cascade neurométabolique.

Seuil moteur au repos (SMR) et Potentiels évoqués moteurs (PEM)

Les potentiels évoqués moteurs (PEM) et le seuil moteur au repos (SMR) reflètent l'excitabilité corticale et corticospinale dans M1. Les PEM sont déclenchés par une impulsion unique de SMT administrée au niveau de M1 du côté controlatéral au muscle ciblé. Les amplitudes des PEM sont affectées par la modulation de la transmission inhibitrice et excitatrice des réseaux corticaux. Pour une intensité de stimulus constante, une amplitude de PEM plus élevée reflète un système cortico-motoneuronal plus excitable. Une fois qu'un PEM est déclenché, il peut être enregistré sous la forme d'un signal électrique à partir d'électrodes électromyographiques placées sur le muscle cible. Le seuil moteur au repos (MT) est pour sa part obtenu en fonction de l'intensité minimale de stimulation afin d'évoquer un PEM d'au moins 50 μ V dans six essais sur dix (De Beaumont et al., 2009). Les résultats des changements post-commotionnels de l'excitabilité corticale sont très variables. Certaines études ont rapporté des changements de SMR reflétant une excitabilité plus faible chez les commotionnés que chez les contrôles (Chistyakov et al., 1999; Edwards & Christie, 2017), tandis que d'autres n'ont rapporté aucune différence de SMR par rapport aux témoins dans les heures et les mois suivants la blessure (De Beaumont et al., 2007; Livingston et al., 2010; Miller et al., 2014a; Pearce et al., 2019a). De même, en utilisant les PEM comme métrique, certains chercheurs rapportent une excitabilité plus faible chez les commotionnés par rapport au groupe contrôle (Chistyakov et al., 1999; Edwards & Christie, 2017; Livingston et al., 2010), alors que d'autres n'ont rapporté aucune différence (De Beaumont et al., 2007, 2009; Miller et al., 2014a;

Pearce et al., 2015; Tremblay et al., 2011). Cependant, l'ensemble de ces études démontre qu'une réduction de l'excitabilité corticomotrice peut être observée à la suite d'une CC.

Inhibition intra-corticale à court terme (*SICI*)

SICI est un protocole SMT à impulsions pairées qui mesure l'inhibition intra-corticale ipsilatérale (Berardelli et al., 2008). En général, les protocoles SMT à impulsions pairées peuvent être appliqués à différents intervalles interstimulus pour comprendre les systèmes glutamatergiques excitateurs et les systèmes GABAergiques inhibiteurs (Morris et al., 2020). Les mesures de l'inhibition comprennent l'inhibition intracorticale de courte durée (*SICI*) et de longue durée (*LICI*), lesquelles seraient médiées par l'activité des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA); GABA_A et GABA_B, respectivement. *SICI* consiste en la succession d'un stimulus de conditionnement infraliminaire (dont l'intensité est typiquement autour de 80% du seuil moteur au repos) et d'un stimulus test, typiquement ajusté à l'intensité de stimulation permettant d'obtenir un potentiel évoqué moteur moyen de 1mV. Le stimulus de conditionnement infraliminaire active les réseaux inhibiteurs intracorticaux médiés par les récepteurs GABA_A, lesquels influencent l'excitabilité des neurones corticospinaux efférents recrutés par le stimulus de test supraliminaire. Dans le cas du *SICI*, les deux stimuli sont séparés par un intervalle interstimulus (ISI) d'environ une à cinq millisecondes (ms) (Ziemann et al., 1996). Compte tenu de sa grande fiabilité test-retest et de ses mécanismes d'action bien spécifiés, l'utilité clinique de ce protocole a été soulignée et appliquée auprès de nombreuses conditions neurologiques, tels qu'aux accidents vasculaires cérébraux (Ding et al., 2019; Hummel et al., 2009), à la maladie de Parkinson et à la maladie d'Alzheimer (Nardone et al., 2006; Ni et al., 2013), et l'épilepsie (Silvennoinen et al., 2020), en plus d'avoir fait preuve d'une grande sensibilité aux CC et au syndrome post-commotionnel (Pearce et al., 2019a, 2020; Tremblay et al., 2011). Ce protocole a été d'autant plus validé au sein de nombreuses études pharmacologiques, y compris des études sur la relation dose-effet du Lorazepam (Di Lazzaro et al., 2006), un médicament agoniste du système GABAergique.

Perturbations des mécanismes inhibiteurs chez les athlètes commotionnés

Tel que préalablement mentionné, l'équilibre entre le glutamate et le GABA est crucial afin de maintenir une fonction neurologique normale (Guerriero et al., 2015). Cet équilibre est toutefois perturbé par de nombreux facteurs incluant l'exercice physique (Maddock et al., 2016). En effet,

des études de SMT portant sur les effets immédiats de l'exercice aérobie sur l'excitabilité corticale ont montré que le *SICI* était significativement réduit après l'exercice physique (Mooney et al., 2016). Il a été suggéré que cette réduction de l'inhibition de M1 médiée par le GABA sous-tendait les augmentations aiguës et à long termes de la neuroplasticité associées à l'activité physique (Smith et al., 2014). Pertinemment, une altération marquée des mécanismes d'inhibition intracorticale de M1 a été démontrée dans les phases aiguë et chronique d'une CC (De Beaumont et al., 2009, 2011; Di Virgilio et al., 2016, 2019), ce qui vient perturber l'équilibre délicat entre les systèmes GABAergique et le glutamatergique. Plus spécifiquement, des études récentes ont démontré que l'inhibition médiée par l'activité des récepteurs GABA_A est réduite, alors que l'inhibition à long terme médiée par l'activité des récepteurs GABA_B augmente. Les études ayant recours au protocole de *cortical silent period* (CSP) montrent une période silencieuse de plus longue durée, indiquant une plus grande inhibition intra-corticale médiée par l'activité des récepteurs GABA_B chez les personnes ayant subi des CC. Cette plus grande inhibition intra-corticale apparaît dans les 72 heures suivant la blessure (Miller et al., 2014a; Yasen et al., 2017) et dure des mois (Edwards & Christie, 2017) voire des années (De Beaumont et al., 2009). Di Virgilio et al. a également constaté une augmentation de l'inhibition intracorticale chez les athlètes ayant été exposés à des impacts sous-commotionnels répétitifs (Di Virgilio et al., 2016, 2019). Celles-ci contrastent nettement avec la désinhibition corticale observée chez les athlètes ayant subi des CC (Edwards & Christie, 2017), lesquels présentent des symptômes cliniques persistants, dont un ralentissement de l'exécution motrice et des troubles de l'équilibre (De Beaumont et al., 2009, 2011; Lynall et al., 2015). En résumé, les résultats issus de l'utilisation de la TMS auprès des athlètes pratiquant des sports de contact suggèrent la présence d'altérations physiologiques détectables à la suite d'impacts sous-commotionnels, lesquels ne sont pas associés à des symptômes visibles. Ces altérations physiologiques sont susceptibles de perdurer bien au-delà de la saison sportive et ainsi, influencer le développement de symptômes cliniquement objectivables fréquemment retrouvés chez les athlètes vieillissants ayant pratiqué des sports de contact pour de nombreuses années, notamment chez les athlètes professionnels. Ainsi, déterminer le *HIE*, soit la fréquence et la magnitude d'impacts, qui cause des changements physiopathologiques importants est crucial au plan clinique.

Biomécanique et télémétrie

L'état actuel des connaissances démontre que l'analyse du profil biomécanique (vitesse, direction, magnitude, etc.) des coups à la tête survenus durant la pratique d'un sport de contact est un facteur clé à considérer pour prédire la sévérité des séquelles (Montenegro et al., 2017; Wu et al., 2016). Cependant, plusieurs études soulignent la difficulté d'établir un seuil de CC en raison de la variabilité biologique qui entraîne des différences de tolérance entre les individus, ainsi que la variabilité des mécanismes d'impacts (force, fréquence, localisation, et contexte) (Guskiewicz & Mihalik, 2011; Rowson et al., 2019). Malgré la difficulté à établir un seuil, la combinaison des données d'altérations physiopathologiques avec des données cinématiques des impacts est essentielle pour comprendre les mécanismes sous-jacents aux changements observés à la suite des CC ou des coups sous-commotionnels. Grâce au développement des technologies sans fil portées par les athlètes, il est désormais possible de mesurer en temps réel les forces biomécaniques appliquées directement ou indirectement à la tête en contexte sportif.

Paramètres de la cinématique du *HIE*

Les capteurs d'impacts, ou accéléromètres, permettent de recueillir d'importantes quantités de données cinématiques en temps réel et permettent d'évaluer les caractéristiques biomécaniques des chocs de plusieurs manières (Waltzman et al., 2021). Les accélérations observées à la suite d'un impact entraînent des gradients de pression transitoires et des champs de déformation dans les tissus du cerveau. Comme il est impossible de mesurer directement la réponse du cerveau à l'impact *in vivo*, l'accélération du crâne est mesurée en corrélation avec les réponses à la pression et à la déformation des tissus cérébraux (O'Connor et al., 2017). Récemment, il a été prouvé que les protège-dents équipés de capteurs télémétriques offrent une estimation plus précise grâce à un couplage crâne/mâchoire plus direct que les autres types de capteur d'impacts, tel que ceux insérés dans les casques (Liu et al., 2020; Wu et al., 2016). Les capteurs télémétriques permettent de mesurer les accélérations linéaires, qui représentent le taux de variation de la vitesse de la tête, en unités gravitationnelles (*g*). L'accélération linéaire fournit des informations essentielles sur la magnitude et la direction des forces subies lors des chocs à la tête (O'Connor et al., 2017). En raison de leur meilleur potentiel afin d'identifier la gravité et l'étendue des altérations de la physiologie cérébrale, les mesures de magnitude et d'accélération linéaire sont utilisées dans cette

étude (Guskiewicz et al., 2005; Zhang et al., 2004).

Objectifs et hypothèses

Compte tenu des lacunes identifiées précédemment, l'utilisation de mesures objectives est essentielle pour mieux comprendre les effets liés à l'exposition aux coups répétitifs à la tête, qu'ils entraînent ou non des CC, lors de sports de contact. Ainsi, la présente étude visait à combiner la technologie des capteurs télémétriques avec la SMT pour étudier l'association potentielle entre les forces biomécaniques appliquées à la tête lors d'un match de football et les changements à court terme de l'excitabilité corticale de M1 suivant l'événement sportif. À cette fin, des mesures par SMT ont été effectuées 24 heures avant (mesure de base) et 1 à 2 heures après un match de football (changements à court terme) (voir Figure A, p. 24). Des 49 athlètes de football universitaires ayant pris part à l'étude, 20 ont été assignés au groupe contrôle, lesquels ont effectué un entraînement aérobie sans contacts physiques. La durée et l'intensité de la séance d'entraînement ont été conçues pour reproduire la distance de course et l'effort physique d'un match de football propres aux différentes positions de football. Cet entraînement, conçu par le préparateur physique de l'équipe sportive, a été effectué sur une piste de course permettant de mesurer les distances parcourues par les athlètes. Les vingt-neuf autres athlètes ont porté des protège-dents instrumentés (*iMG*) pendant un match de football afin de mesurer l'exposition aux impacts à la tête. Nous émettons tout d'abord l'hypothèse que des changements plus importants de l'inhibition/excitabilité corticale de M1 seront constatés chez les athlètes ayant subi des coups au cours d'un match de football, par rapport aux athlètes du groupe contrôle ayant participé à une séance d'entraînement sans contact (De Beaumont et al., 2007, 2009). En effet, nous nous attendons à observer une désinhibition corticale au protocole SICI chez les athlètes ayant subi plusieurs impacts lors d'un événement sportif contrairement à une augmentation de l'inhibition à ce même protocole chez les athlètes du groupe contrôle. D'ailleurs, nous estimons que le cumul des coups appliqués à la tête ainsi que leurs forces seront associés à l'ampleur des altérations du fonctionnement du système moteur après le match. Ainsi, nous croyons qu'il y aura une relation entre le fait de subir de grandes forces d'impact à la tête au cours d'un match et les altérations de l'excitabilité du cortex moteur primaire (De Beaumont et al., 2011; Di Virgilio et al., 2016, 2019; McNabb et al., 2020).

La méthodologie et les résultats découlant de ce projet sont présentés dans l'article scientifique intitulé « *Short-term changes in the physiology of the primary motor cortex following head impact exposure during a football game* » soumis pour publication dans le *Journal of Neurotrauma*.

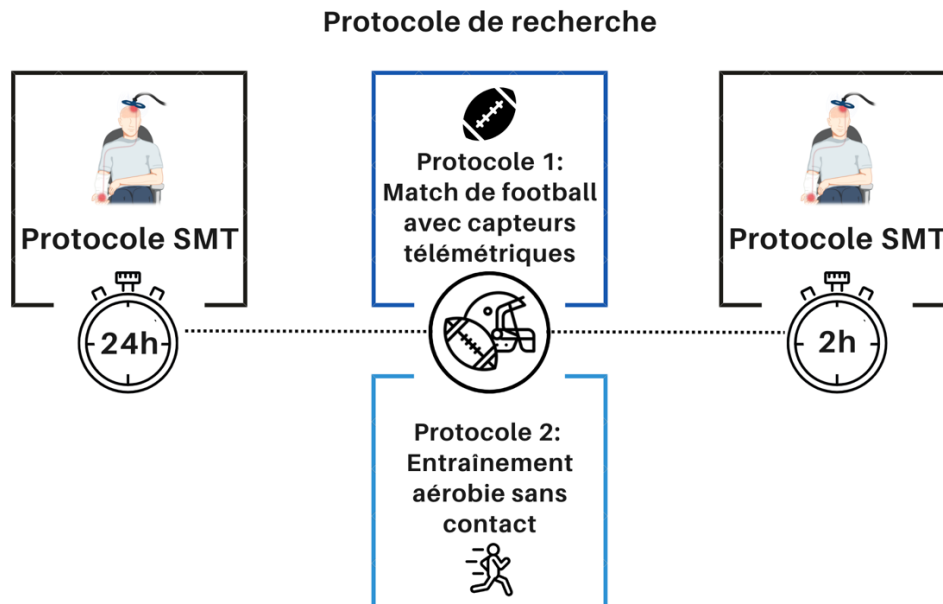


Figure A. Description du protocole de recherche. *Protocole 1* : les participants ont pris part à deux séances de SMT de 20 minutes chacune, réparties sur deux jours : 24 heures avant et 1 à 2 heures après un match de football. Le *HIE* au cours du même match pour chaque participant a été mesuré à l'aide de capteurs télémétriques. *Protocole 2* : les participants ont pris part à deux séances de SMT réalisées 24 heures avant et 1 à 2 heures après une séance d'entraînement aérobie sans contact.

Contribution des auteurs à l'article scientifique

Le mémoire s'insère dans le projet *Tête Première* dirigé par le Dr Louis De Beaumont, une étude qui s'intéresse aux effets des impacts répétitifs à la tête en contexte de sports de contact. La première auteure de l'article scientifique présenté dans ce mémoire, Sophie-Andrée Vinet, a complété l'ensemble du processus de recherche. Plus spécifiquement, elle a participé à l'élaboration du sujet et du projet de recherche, préparé le protocole expérimental, mené l'entièreté de la collecte de données et de l'entrée de données, réalisé les analyses statistiques et finalement, rédigé l'article scientifique. Le dernier auteur de l'article et directeur du mémoire, Louis De Beaumont, a supervisé et dirigé l'étudiante dans l'ensemble des étapes de son mémoire. Éric Wagnac, principal collaborateur sur le projet *Tête Première*, a été impliqué dans l'élaboration du protocole de recherche ainsi que la révision de l'article. Géraldine Martens a contribué à l'interprétation des données et a révisé l'article scientifique avant sa soumission. Samuel Guay a contribué dans l'élaboration du protocole et Amélie Apinis-Deshaies a été impliquée dans la collecte de données. Finalement, Johan Merbah, Bertrand Caré et Laurie-Ann Corbin-Berrigan sont des collaborateurs du projet *Tête Première*.

2. Article scientifique

Short-term changes in the physiology of the primary motor cortex following head impact exposure during a Canadian football game.

Sophie-Andrée Vinet^{1,2}, Géraldine Martens², Samuel Guay^{1,2}, Amélie Apinis-Deshaies², Johan Merbah², Bertrand Caré², Laurie-Ann Corbin-Berrigan⁴, Eric Wagnac^{2,3}, Louis De Beaumont^{1,2}

¹ Université de Montréal

² Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

³ École de technologie supérieure

⁴ Université de Québec à Trois-Rivières

Status: published in Journal of Neurosurgery. DOI: [10.3171/2023.11.JNS231933](https://doi.org/10.3171/2023.11.JNS231933)

Abstract:

Background: Repetitive head impacts and sport-related concussions are significant concerns in contact sports due to their potential adverse effects on brain health. **Objectives:** This study investigated the association between head impact exposure (HIE) during varsity Canadian football games and short-term changes in cortical excitability of the primary motor cortex (M1) using transcranial magnetic stimulation (TMS). **Methods:** Twenty-nine university-level male athletes wore instrumented mouthguards during a football game to measure HIE. TMS measurements were conducted 24 hours before and 1-2 hours after the game. Twenty control football athletes submitted to a non-contact training session and underwent identical TMS assessments. Between-groups changes in short-interval intracortical inhibition (SICI) ratios over time were conducted using two-way ANOVAs. The relationship between HIE (i.e., number, magnitude and cumulative forces of impacts) and SICI (secondary outcome) was also investigated using Pearson's correlations. **Results:** Relative to controls, the group of athletes who had played a full contact football game exhibited a significant intracortical disinhibition ($p=.028$) on SICI 3-ms within hours following the game. Moreover, exposure to 40g+ hits positively correlated with SICI disinhibition ($p<.05$). **Conclusion:** Athletes exposed to subconcussive hits associated to a football game exhibit abnormal M1 corticomotor inhibition function, particularly when recorded impact magnitude ranges above 40g. Given the deleterious effects of decreased inhibition on motor control and balance, systematically tracking head impact forces at each game and practice with contacts could reveal useful for injury prevention in contact sports.

Keywords: sport concussions; subconcussion; head impact exposure; intracortical inhibition; contact sports; football; transcranial magnetic stimulation

Introduction:

Sport-related concussions are a growing concern as recent estimates suggest that 85% of Canadian university-level football players will sustain at least one concussion throughout their career (Delaney et al., 2002). A concussion is a traumatic brain injury induced by biomechanical forces transmitted to the brain as a result of a direct or indirect blow to the head that results in the development of clinical symptoms in the absence of visible macrostructural damage on routine clinical scans (Patricios et al., 2023). Typically, concussions result in chemical and metabolic changes that manifest as somatic, cognitive, or emotional symptoms, physical signs, and sleep disturbances (Patricios et al., 2023).

Recently, it has been demonstrated that repeated exposure to both concussive (Tabor et al., 2023) and subconcussive head impacts (Ling et al., 2012; McKee et al., 2016a; Smith et al., 2014) can affect short-term and long-term brain health (e.g., motor control, memory performance). Subconcussive head impacts are similar to the incidents giving rise to concussion but involve insufficient forces or accelerations to produce clinical signs and symptoms that characterize a concussion (A. A. Champagne et al., 2020; McNabb et al., 2020; Shuttleworth-Edwards et al., 2008). These subconcussive impacts are extremely common in contact sports, such as field hockey, soccer, and wrestling. In football, they range from a few times per game for receivers to nearly every play for linemen (Corbin-Berrigan et al., 2021; Gavett et al., 2011). Accumulating evidence show that these subconcussive impacts could lead to adverse outcomes. For instance, reduced performance in attention and memory were found in university rugby players post-season, with only 3% experiencing a diagnosed concussion (McNabb et al., 2020). Subconcussive impacts have also been linked to pathophysiological changes through evaluation of measures derived from: task-driven and resting state brain behavior (Breedlove et al., 2012; Robinson et al., 2015; Talavage et al., 2014); neurovascular coupling (Svaldi et al., 2015, 2017); white matter integrity (Chun et al., 2015; Davenport et al., 2014; Mayer et al., 2015; Obler et al., 2010); and gray matter volume (Bazarian et al., 2014; Jang et al., 2019; Singh et al., 2014). Furthermore, extended exposure to

repetitive head impact was demonstrated to alter the neurochemistry of athletes (Poole et al., 2014, 2015). These findings are particularly concerning given that some athletes playing contact sports, including varsity football players, can be exposed to nearly 1400 impacts per year (Crisco et al., 2010) that could lead to subclinical brain alterations.

Moreover, current methods to assess brain and motor function following a head impact are mostly based on self-reported information which have been shown to lead to underreporting of symptoms, particularly in athletes eager to return to play (Ferdinand Pennock et al., 2020; Wallace et al., 2017). Considering the major shortcomings associated with medical decisions based on such subjective measures, coming up with objective measures to assess acute neurologic dysfunctions associated with head impacts in contact sports is of paramount clinical importance. In terms of injury mechanisms characterization, validated sensor technologies can measure head impact exposure (HIE) and their biomechanical profile (velocity, direction, magnitude, etc.) (Waltzman et al., 2021). Biomechanical factors, such as magnitude and linear acceleration, have been shown to reflect the severity and extent of alterations in brain integrity following both concussion and subconcussive impacts (O'Connor et al., 2017; Zhang et al., 2004).

In parallel, transcranial magnetic stimulation (TMS) applied over the dominant primary motor cortex (M1) is particularly appealing in the context of contact sports as it serves the dual purpose of objectively probing motor system physiology changes with exercising as well as HIE (Di Virgilio et al., 2022). In previous dose-response pharmacological studies (Di Lazzaro et al., 2006), short interval intracortical inhibition (SICI) has been shown to reflect GABA_A receptors subtype inhibitory function within M1 (Nielsen et al., 2021; Reis et al., 2008). Given its high test-retest reliability (Nielsen et al., 2021) and well-described mechanisms of action as well as its high sensitivity to subconcussive head impacts, sports concussions and post-concussion syndrome (Pearce et al., 2019b, 2020; Tremblay et al., 2011) as well as stroke (Ding et al., 2019; Hummel et al., 2009), Parkinson's and Alzheimer's disease (Nardone et al., 2006; Ni et al., 2013), epilepsy (Silvennoinen et al., 2020) and motor neuron disease (Rawji et al., 2020), SICI modulation represents a particularly insightful neuromarker to characterize in several clinical populations. In studies investigating the acute effects of aerobic exercise SICI was found to be significantly reduced (Morris et al., 2020). The latter measure of GABA-mediated inhibition of M1 was

suggested to underlie acute and long-term increases in neuroplasticity associated with physical activity (Smith et al., 2014). SICI has also revealed to be a particularly sensitive measure of acute neurophysiological disruptions caused by concussion as well as repeated subconcussive impacts (Di Virgilio et al., 2019; Montenigro et al., 2017; Pearce et al., 2015). GABA-mediated disruptions were also shown to persist even years following a concussion and have been linked to reduced motor learning in otherwise asymptomatic concussed athletes who had successfully return to play football (De Beaumont et al., 2009; Tremblay et al., 2011).

Given the known excitotoxic component driving the metabolic cascade of concussion (Giza & Hovda, 2001, 2014b), authors suggested that the observed persistent M1 cortical disinhibition could be the result of an imbalance between inhibitory GABAergic and excitatory glutamatergic mechanisms of M1 (De Beaumont et al., 2009; Miller et al., 2014b; Tremblay et al., 2011). Recently, Di Virgilio et al. found increased intracortical inhibition in both soccer players following a single exposure to repetitive subconcussive impacts (Di Virgilio et al., 2016) and boxers following three-minute sparring bouts (Di Virgilio et al., 2019). The latter increases of intracortical inhibition following subconcussive impacts contrast markedly with M1 cortical disinhibition in individuals who had sustained full-blown concussion (Pearce et al., 2020) accompanied by persistent clinical symptoms, including slowed motor execution and balance disturbances (De Beaumont et al., 2009, 2011; Lynall et al., 2015).

The present study therefore combines telemetric sensors technology inserted in mouthguards with TMS to test whether the accumulation and magnitude of head impacts during a Varsity football game modulates M1 intracortical inhibition assessed within a few hours following the sporting event. To this end, TMS assessment will be conducted 24 hours before (baseline) and 1-2 hours (acute changes) after a single football game. We first hypothesize that greater changes of M1 cortical inhibition will be found in athletes who sustained hits during a football game compared to control athletes who only participated in a non-contact training session (De Beaumont et al., 2007, 2009). More specifically, we hypothesize that corticomotor inhibition will be significantly reduced (i.e.; corticomotor disinhibition) in athletes immediately after (1-2 hours) the football game compared to their baseline levels. Second, we hypothesize that having sustained more high-magnitude head impacts will be associated with accentuated corticomotor disinhibition.

Methods:

Participants:

University-level male athletes were recruited from two Varsity teams (University of Montreal and McGill University) evolving in the Canadian Varsity Football League during the fall of 2021 and 2022. Participants were either assigned to the in-season protocol (protocol 1) or the non-contact training session (protocol 2).

Participants were excluded if they were left-handed, had a history of neurological conditions, cognitive deficiencies such as memory loss, trouble concentrating, or a history of attention deficit disorder. All participants were free of contraindications to the use of TMS (De Beaumont et al., 2012). The study was approved by the local ethics committee and written consent from individual participants and the football clubs were obtained prior to data collection.

Study Design:

For the in-season protocol (protocol 1), participants were included over the course of 10 games during two consecutive seasons (Fall 2021 – 2022). On average, 3 participants were recruited per game. All participants took part in a total of two 20-minute TMS sessions conducted over two days: 24 hours before and after (1-2 hours) a single football game. All TMS measurements were performed between 3PM and 9PM. Head Impact Exposure (HIE) over the course of the same game for each participant was measured via telemetric sensors technologies described below.

For the control group (protocol 2), participants (all Varsity football players) were assigned to a non-contact training session conducted over the course of 5 consecutive sessions during the off-season (Winter 2023). On average, 4 participants were recruited per session. All participants took part in two TMS sessions conducted 24 hours before and after (1-2 hours) physical activity. The non-contact aerobic training session lasted 1½ hour. The duration and intensity of this aerobic training session were designed by a certified kinesiologist and intended to mimic the running distance and physical exertion of a football game specific to the different football positions.

TMS recordings:

TMS was performed using a figure-of-eight coil positioned over M1 at the optimal position to elicit motor-evoked potentials (MEPs) in the contralateral first dorsal interosseus (FDI) muscle. The coil was oriented at a 45-degree angle from the midline over the left M1 hand area. The optimal scalp site for evoking motor evoked potentials (MEPs) from the relaxed right FDI was marked with washable marker on a white bathing cap to make sure that the coil was held in the same position throughout the experiment. The resting motor threshold (MT) was calculated as the minimal stimulation intensity evoking a MEP of at least 50 μ V in six out of 10 consecutive trials (De Beaumont et al., 2009; Smith et al., 2014). EMG responses to paired-pulse SICI stimulation was recorded.

According to the method of Kujirai and colleagues (1993), a short interstimulus interval of 3 ms was used to test corticomotor inhibition. Twenty consecutive trials were collected for this condition with an interpulse interval of 6-8s. A subthreshold conditioning stimulus set at 80% of the resting MT preceded a supra-threshold test stimulus. This test stimulus was adjusted to produce an averaged MEP of 1 mV peak-to-peak amplitude (Kujirai et al., 1993). The SICI measure consisted of the ratio of the conditioned test stimulus / test stimulus alone (De Beaumont et al., 2009).

Telemetric sensors recordings:

Athletes who took part of protocol 1 were equipped with instrumented mouthguards (iMGs; *Prevent, USA*) during a Canadian Varsity football game of the 2021 or 2022 regular seasons (3 players per game) to measure the magnitude of linear accelerations (expressed in gravitational units (*g*)). Specific HIE variables of interest were: number of impacts, average magnitude and cumulative suprathreshold (i.e.; greater than 10*g*) forces sustained within a game (sum of all impacts in one game per player). Consistent with previous reports (Corbin-Berrigan et al., 2021; Crisco et al., 2010; the CARE Consortium Investigators et al., 2019b), only impacts of an intensity greater than 10*g* were recorded to avoid detection of false positives due to movement of the head while running or jumping. iMGs were fitted for each athlete's bite through a standard boil-and-bite process to ensure a secure fit. This telemetric sensor technology had previously been tested and validated during contact sports (Jang et al., 2019; Jones et al., 2022).

Statistical Analysis:

Demographic information, HIE data and TMS variables were subjected to standard descriptive statistics according to the nature of their distribution. Potential baseline differences between the two groups were investigated using Student's t-test. Two-way repeated measures ANOVAs were used to assess differences of SICI measures between groups (individuals from protocol 1 vs. individuals from protocol 2) and across time (24 hours before and 1-2 hours after physical activity) (primary outcome). The threshold for statistical significance was set at $p < .05$. Tukey's corrections for multiple comparisons were applied. Two-tailed Pearson correlations were performed to assess the potential relationship between HIE data and SICI (secondary outcome). Finally, we used an iterative approach using arbitrary g-force cut-offs to investigate whether high vs low magnitude impacts differently affected SICI ratio. We set an opportunistic threshold at $\geq 40g$ allowing an optimal within-group stratification analysis (i.e., players who sustained $\geq 40g$ and those who did not). Potential baseline differences between subgroups were investigated using one-way ANOVAs (three subgroups: players exposed to $40g+$, players not exposed to $40g+$ and controls). A series of post-hoc analyses were performed to assess whether the number of high-magnitude head impacts (defined as $\geq 40g$) and cumulative forces from $40g+$ head impacts sustained were linked to SICI modulation measured within hours (1-2 hours) after the game. A false discovery rate correction was applied as follows: with a 0.05 alpha probability for Type I Error, expect 3 tests * 0.05 = 0,15 Type I errors, and expect 0.85 non-rejections of the null hypothesis; the significance threshold should therefore be set at $p = (0.05 * 0.85 = .0425)$.

Results:

Participants:

Forty-nine university-level male athletes (median [IQR] age: 23.0 [2.0] years; height: 185.4 [10.2] cm; weight: 94.8 [28.6] Kg) were recruited for the purpose of this study. Twenty-nine athletes took part in the in-season protocol (protocol 1) while 20 athletes were randomly assigned to the control protocol (protocol 2). The two groups were equivalent according to age and weight but differed in height (group characteristics are outlined in Table 1). Of the 29 athletes randomly assigned to the in-season protocol, only 1 athlete was diagnosed with a concussion while being

equipped with iMGs technology. After being evaluated by a member of the football medical team, he was cleared to participate in the postgame TMS session.

Table 1. Characteristics of the study sample, with associated Wilcoxon tests and *p* values between the in-season and control groups.

	Total sample (n=49)		In-season protocol (n=29)		Control protocol (n=20)		W	<i>p</i>
	Median	[Q1, Q3]	Median	[Q1, Q3]	Median	[Q1, Q3]		
Age (years)	23.0	[22.0, 24.0]	23.0	[22.0, 24.0]	23.0	[22.0, 23.3]	297.0	0.891
Height (cm)	185.4	[180.3, 190.5]	185.0	[178.0, 190.5]	190	[185.4, 191.0]	407.0	0.017
Weight (Kg)	94.8	[84.8, 113.4]	90.7	[83.9, 115.6]	97.3	[87.6, 109.3]	310.5	0.684

Head Impact Exposure:

For the entire sample (*n*=29), the median [IQR] number of impacts (>10g) per player during a Football game was 11.6 [15.0]; the mean magnitude of each head impact was 18.9 [7.1] g and the mean cumulative force sustained per player was 234 [312.9] g. All 29 players were exposed to impacts between 10-24g, 25 players experienced impacts between 25-39g, 14 players experienced impacts between 40-59g, and 5 participants were exposed to impacts above 60g. Overall, 16 players were exposed to head impacts over 40g while the remaining 13 did not sustain such impacts. The categorization of HIE according to impact magnitude ranges (i.e., 10-24g, 25-39g, 40-59g, ≥60g, ≥40g) can be found in Table 2.

Table 2. Head impact exposure: number of impacts, impact magnitude and cumulative forces for the in-season group (n=29).

Impact magnitude ranges	Number of impacts per player (n)		Magnitude of head impacts per hit (g)		Cumulative forces sustained (g)	
	Median	[Q1, Q3]	Median	[Q1, Q3]	Median	[Q1, Q3]
10-24g (N=29)	8.6	[5.0, 18.0]	15.0	[14.2, 15.7]	127.8	[87.0, 294.3]
25-39g (N=25)	2.0	[1.0, 4.0]	30.0	[28.8, 31.3]	61.0	[35.1, 128.7]
40-59g (N=14)	0	[0, 1]	0	[0, 45.0]	0	[0, 45]
≥60g (N=5)	1	[1, 1]	71.0	[70.0, 73.0]	71.0	[70.0, 73.0]
≥40g (N=16)	1	[1, 2]	45.9	[44.9, 77.0]	54.7	[44.9, 111.1]

Note: 29 players were exposed to impacts between 10-24g, 25 players were exposed to impacts between 25-39g, 14 players were exposed to impacts between 40-59g, and 5 participants were exposed to impacts above 60g. While 13 players were not exposed to head impacts beyond 40g, 16 players were exposed to head impacts beyond 40g.

TMS results:

SICI following a football game

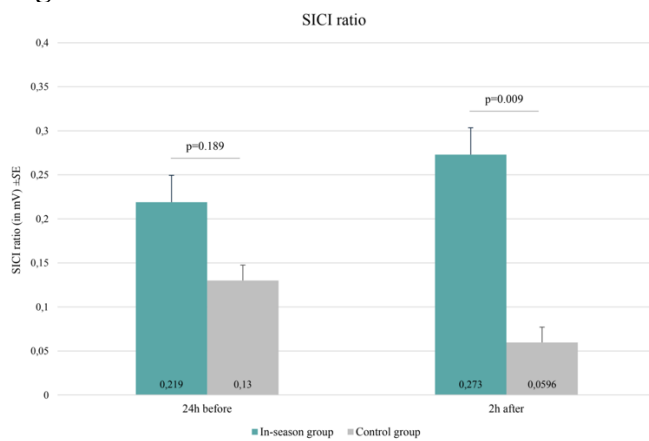
The baseline SICI ratios did not significantly differ between the football and the control group ($t = -1.33, p = .189$). Descriptive SICI statistics (Table 3) show that whereas the SICI ratio increased by 0.054 (± 0.0614) in the football group in the hours following the football game, it decreased by 0.0704 (± 0.0352) in the control group within the same time interval following the non-contact training session, as shown in Figure 1. A 2X2 mixed ANOVA on short-interval intracortical inhibition showed a significant Time * Group interaction ($F(1, 44) = 5.192, p = .028, \eta^2 = 0.106$). Neither the main effect of groups (football game vs non-contact training) ($F(1, 44) = 3.788, p = .058, \eta^2 = 0.079$) nor the main effect of time (24 hours before sport vs 1-2 hours after sport) ($F(1, 44) = 0.098, p = 0.756, \eta^2 = 0.002$) on SICI measures reached statistical significance.

Table 3. SICI modulations measures for in-season and control groups by timepoints.

	SICI ratio ($\pm SE$)	
	24h before	2h after
In-season group (n=29)	0.219 (± 0.0558)	0.273 (± 0.0670)
Control group (n=19)	0.130 (± 0.0366)	0.0596 (± 0.0338)

SICI= short-interval intracortical inhibition

Figure 1. SICI modulations measures for in-season and control groups by timepoint

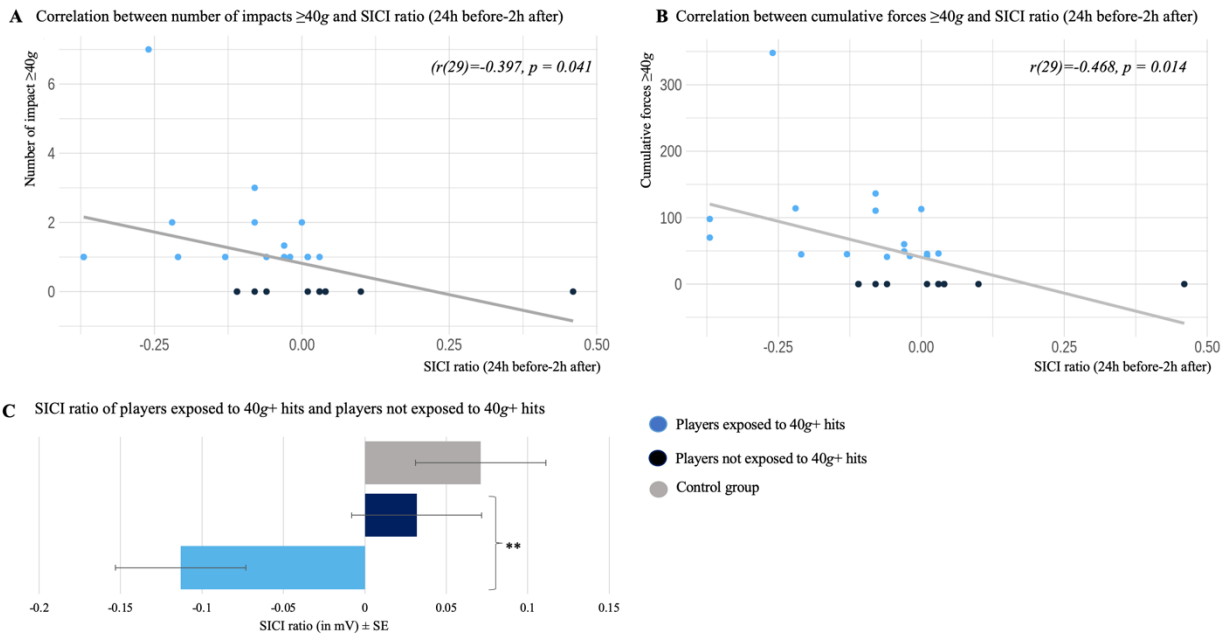


SICI and head impact magnitude

Two-tailed Pearson correlations between HIE (number and cumulative forces) and SICI modulation following a football game were computed for each participant. SICI modulation following the game was found to be unrelated to the mean number of impacts across low-magnitude impact ranges (<25g: $r(29)=0.151$, $p = 0.451$; <40g: $r(29)=-0.182$, $p = 0.363$; <60g: $r(29)=-0.253$, $p = 0.202$). SICI modulation was also unrelated to the cumulative forces of impacts across low-magnitude impact ranges (<25g: $r(29)=0.128$, $p = 0.526$; <40g: $r(29)=-0.198$, $p = 0.322$; <60g: $r(29)=-0.242$, $p = 0.223$). However, the observed SICI disinhibition following the game was significantly related to the number of high-magnitude head impacts beyond 40g ($r(29)=-0.397$, $p = 0.041$) and the cumulative forces beyond 40g ($r(29)=-0.468$, $p = 0.014$) after False Discovery Rate corrections for multiple comparisons were applied (Figure 2). Furthermore, the observed SICI disinhibition following the game strongly correlated with the number of head

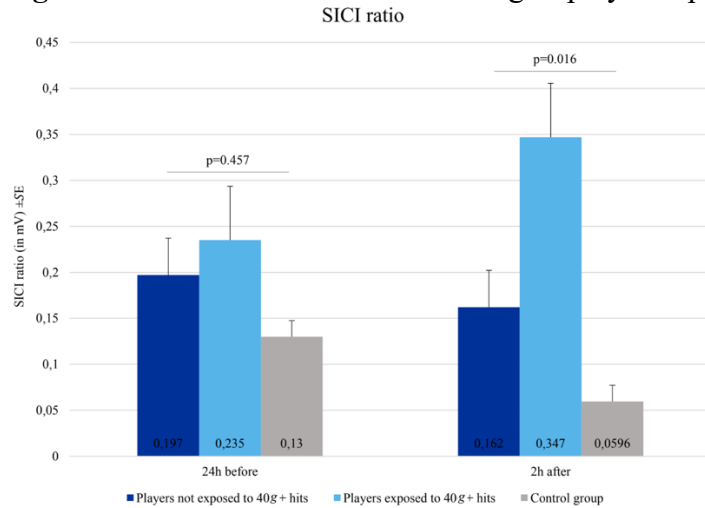
impacts over 60g+ ($r(29)=-0.629, p < 0.001$) and cumulative forces over 60g+ ($r(29)=-0.648, p = 0.014$).

Figure 2. Correlation between SICI and HIE. **A.** Correlation between the number of impacts over 40g and SICI ratio (24h before the football game-2h after the football game). **B.** Correlation between the cumulative forces over 40g and SICI ratio (24h before the football game-2h after the football game). **C.** SICI ratio (24h before the football game-2h after the football game) of players exposed to 40g+ hits and players not exposed to 40g+ hits during a football game.



Exploratory descriptive statistics show that, on average, participants who sustained 40g+ impacts ($n=16$) exhibited SICI disinhibition ratio of -0.112 ; $SE \pm 0.0333$, while participants ($n=13$) who had not been exposed to 40g+ during the course of a football game rather exhibited on average a slight SICI inhibition increase (0.0311 ; $SE \pm 0.0477$), which better aligned with data collected in the non-contact athletes group (0.0711 ; $SE \pm 0.0503$) (Figure 3). The baseline differences in SICI ratios between these three groups were not significant ($F = 0.798, df = 2; p = 0.457$). A post-hoc between-subject ANOVA on SICI modulation (SICI pre game - SICI within 1-2 hours after the game) with Group as the independent variable (football players who sustained 40g+ hits ($n=16$) vs athletes not exposed to 40g+ hits ($n=13$)) reached statistical significance $F(1, 27) = 6.452, p = 0.018, \eta^2 = 0.205$.

Figure 3. SICI ratio measures for each group by timepoints.



SICI modulation in a concussed athlete

The athlete who was diagnosed with a concussion was taken out of play immediately after sustaining a hit of 44.7g as he was displaying multiple signs and symptoms of a concussion. Following the football game, the athlete exhibited a -0.21 SICI disinhibition ratio (24 hours before: 0.0576; 1-2 hours after: 0.2632). This ratio deviated by 0.18 from the sample median (-0.03).

Discussion:

The present study combined iMGs technology with TMS to investigate the association between exposure to repetitive subconcussive head impacts and short-term SICI modulation occurring within a few hours following a varsity football game. This investigation is novel as no controlled study to date has quantified short-term (1-2 hours) SICI modulation following naturalistic HIE during a football game. Our data revealed 2 main findings supporting our hypotheses: (1) we found a significant Group * Time interaction on SICI inhibition in football players; & (2) 1-2h after the game, football players exposed to more 40g+ hits and greater cumulative forces from 40g+ head impacts exhibited greater post-game SICI disinhibition.

SICI as a measure of cortical excitability imbalances from in-game repetitive head impacts

In the present study, football players who sustained 40g+ hits exhibited similar SICI disinhibition as athletes suffering from post-concussion symptoms (Pearce et al., 2020). Given robust evidence

suggesting that glutamate/GABA homeostasis underlie SICI modulation, the latter finding raises the possibility that high-magnitude head impacts set off an excitotoxic neurometabolic cascade similar to that classically found following a concussion but without generating observable symptoms (Guerriero et al., 2015; Pearce et al., 2015). In the acute stages of a concussion, the delicate balance between GABA and glutamate is disrupted by the excessive release of glutamate and a lack of compensation by inhibitory mechanisms including GABA receptors activation. This upsurge in glutamate can overstimulate neurons and cause excitotoxicity which leads to neuronal injury, cell death, and dysfunction of surviving neurons (Blaylock & Maroon, 2011; Giza & Hovda, 2001, 2014b). The current findings of potentially similar perturbations of this homeostatic balance following repetitive, high magnitude subconcussive head impacts is important as it provides mechanistic support for the observed cognitive and motor dysfunction associated with prolonged and repeated exposure to subconcussive head impacts (Guerriero et al., 2015). Taken together, these findings identify SICI modulation as an objective physiological marker of HIE repercussions on brain health.

SICI changes over time following physical activity

In the minutes following physical activity, TMS studies have linked significant SICI reduction to M1 plasticity promotion and sports performance improvements (Singh et al., 2014; Smith et al., 2014). Very little was known, however, about whether such SICI modulation following physical activity maintained over time. Contrary to our expectations, at 1-2 hours following non-contact aerobic exercise, SICI was found to be slightly increased based on descriptive statistics, a finding that closely resembled what was found in athletes who had not been exposed to 40g+ head impacts during a football game. The observed SICI disinhibition ratio in the 40g+ group (n=16) at 1-2 hours following a football game contrasted markedly with results from both the control (n=20) and the <40g groups (n=13), which therefore accounted for the significant GROUP*TIME interaction found herein. Taken together, these study findings point to the specific contribution of high-magnitude head impacts, as opposed to exercising or low-magnitude head impacts, to SICI disinhibition found at 1-2 hours following a football game. Moreover, with current evidence that high-magnitude subconcussive head impacts alter M1 intracortical inhibition, the present study suggests that a significant proportion of football players from this study (16 out of 29) continued

playing in a potentially unfavourable excitotoxic brain state, which could have predisposed them to additional brain sequelae. Once replicated in a much larger sample and validated with alternative neuroimaging tools, the potential glutamate / GABA homeostasis imbalance resulting from high-magnitude head impacts would support the use of iMGs to assist sideline clinical management of head injury risks in contact sports. Among alternative neuroimaging tools, proton magnetic resonance spectroscopy represents a particularly appealing option, given that it allows extracting concentration ratios of neurometabolites of interest, including glutamate/GABA, from any given brain area (Hirad et al., 2019; Tremblay et al., 2014).

Head impact magnitude and neuroimaging alterations from subconcussive impacts

Multiple studies reported a relationship between HIE in sports and neurobiological markers changes through evaluation of measures derived from: cognitive testing (Breedlove et al., 2012; Nauman et al., 2015; Robinson et al., 2015; Talavage et al., 2014) task-driven and resting state brain behavior (Breedlove et al., 2012; Nauman et al., 2015; Robinson et al., 2015; Talavage et al., 2014); neurovascular coupling (Svaldi et al., 2015, 2017); white matter integrity (Bahrami et al., 2016; Chun et al., 2015; Davenport et al., 2014; Jang et al., 2019; Mayer et al., 2015; Obler et al., 2010); and gray matter volume (Bahrami et al., 2016; Bazarian et al., 2012, 2014; Chun et al., 2015; Jang et al., 2019; Mayer et al., 2015; Obler et al., 2010; Singh et al., 2014). Previous TMS studies showed changes in M1 excitatory/inhibitory mechanisms following simulated HIE exposure in soccer players (Di Virgilio et al., 2016), amateur boxers (Di Virgilio et al., 2019) and rugby players (McNabb et al., 2020). Moreover, studies on contact sports college athletes revealed microstructural alterations in white matter (Bazarian et al., 2007, 2014; Mustafi et al., 2018) and white matter diffusivity (McAllister et al., 2014) during a single season in the absence of a history of concussion. Another study showed post-season changes in cerebral blood flow, cerebral connectivity and the likely presence of microhemorrhages, which were all associated with higher levels of HIE in college soccer players (Slobounov et al., 2017). However, no study to date has suggested the potential existence of a subconcussive susceptibility range beyond which brain damage can be expected. In the present study, the demonstration that head impact magnitude beyond 40g significantly associated with the observed cortical disinhibition represents preliminary evidence for such a head impact magnitude susceptibility range. Validating 40g+ as a potential

marker of M1 excitability imbalance could justify further research into its functional as well as pathophysiological repercussions, especially in professional athletes exposed to hundreds/thousands of such high-magnitude head impacts throughout their long-lasting careers.

Corticomotor disinhibition of a concussed athlete

Only one of the 29 athletes was diagnosed with a concussion after sustaining a 44.7g impact during the game he was wearing iMGs. Interestingly, SICI assessment within 1-2 hours after the game showed substantial SICI disinhibition ratio (with the concussed athlete deviating by 0.18 from the sample median). Although one should be cautious when interpreting any finding from a single participant, conducting a similar prospective study using SICI and iMGs with a much larger sample could be useful to assess the potential contribution of short-term SICI modulation with the severity and longitudinal evolution of concussion symptomatology.

Limitations

The present work comprises several limitations which should be considered before generalizing the results to the entire population of contact sport athletes. First, as the players were tested following a *naturalistic* football game, reproducing the competitive setting and its high-intensity dynamics (including stress, motivation, attentional load and general performance) in our control group was challenging. These differences are likely to have influenced SICI modulation. Second, size of subgroup samples could have been better harmonized in order to enhance the robustness of the statistical tests conducted. Moreover, future studies could benefit from contrasting football players according to their playing position given that it introduces considerable heterogeneity notably in terms of anthropometric variables (i.e; weight, height, neck circumference, etc.), head impact kinematic characterization and exposure. Furthermore, collecting data in a larger sample would have likely allowed to include more concussed athletes in our studied sample so as to improve characterization between subconcussive and concussive impacts on corticomotor disinhibition. However, to our knowledge, this study is among the first to examine the relationship between HIE, including impact magnitude as measured by iMGs, and M1 corticomotor inhibition.

Conclusion:

Results of the present study show alterations in corticomotor inhibition within the motor cortex within 1-2 hours following repetitive subconcussive head impacts in a controlled study conducted with varsity football players. Our findings provide evidence that the observed M1 intracortical disinhibition could be the result of an ongoing excitotoxic neurometabolic cascade set off by high-magnitude subconcussive head impacts. These results collected in a single game raise concerns about the long-term health of athletes exposed to hundreds of head impacts beyond 40g during the course of a single season. The repetitive nature of subconcussive hits beyond this potential 40g+ head injury susceptibility range is further potentiated in professional contact sport athletes, which could help explain the recently demonstrated association between lifelong repetitive HIE and the development of brain alterations with advancing age. Finally, this study provides additional evidence for the pertinence of implementing sideline iMGs tracking in contact sports to assist clinical management of injury risks.

3. Discussion

Résumé des objectifs et résultats

Ce projet novateur a permis d'investiguer pour la première fois l'association entre les forces appliquées à la tête lors d'un match de football et les changements à court terme qu'elles engendrent sur les mesures d'excitabilité corticale. Ainsi, des mesures par SMT ont été effectuées 24 heures avant (mesure de base) et 1 à 2 heures après un match de football (changements à court terme). Les propriétés biomécaniques ont été mesurées en temps réel à partir de capteurs télémétriques lors des matchs de football. Des 49 athlètes de football universitaires ayant pris part à l'étude, 20 ont été assignés au groupe contrôle, lequel comportait un entraînement physique sans contact (Figure A, p. 24). Les résultats de la présente étude montrent une désinhibition intracorticale significative chez les athlètes ayant subi des impacts à la tête de 40g et plus, dans les heures qui suivent le match de football. Les joueurs de football assignés au groupe contrôle ont quant à eux démontré une légère augmentation de l'inhibition intracorticale après la séance d'entraînement sans contact. Tel qu'attendu, 1-2h après le match, la désinhibition intracorticale était significativement corrélée avec le nombre et les forces cumulées des chocs à la tête supérieurs à 40g. Ainsi, les résultats suggèrent que des mécanismes similaires pourraient être à l'origine des altérations observées dans le cerveau suite aux impacts commotionnels et sous-commotionnels.

Effets à court terme sur la santé

Conséquences des perturbations des mécanismes d'excitabilité corticale

Les résultats de la présente étude suggèrent la présence d'altérations détectables des mécanismes intracorticaux inhibiteurs du cortex moteur primaire (M1) à la suite d'impacts sous-commotionnels de force élevée, et ce, même en l'absence de symptômes commotionnels. L'association entre la désinhibition intracorticale et l'exposition aux coups à la tête de forte intensité soulève la possibilité que ces impacts déclenchent une cascade neurométabolique similaire à celle observée à la suite d'une CC. En effet, la désinhibition intracorticale observée chez les athlètes ayant subi des impacts supérieurs à 40g semble déclenchée les mêmes mécanismes complexes d'altérations

métaboliques, ioniques et des neurotransmetteurs observés suite à une CC (Guerriero et al., 2015; Pearce et al., 2015).

Dans la phase aiguë de la CC, l'équilibre délicat entre le GABA et le glutamate est perturbé par la libération excessive de glutamate et l'incapacité des mécanismes inhibiteurs à préserver l'homéostasie glutamate / GABA (Giza & Hovda, 2001, 2014a). En effet, le glutamate et le GABA sont essentiels à une fonction neurologique normale, car c'est leur relation homéostatique complexe qui permet d'équilibrer le niveau d'activité cérébrale. Ces neurotransmetteurs jouent un rôle central dans la cognition, la mémoire et l'apprentissage moteur en favorisant la neuroplasticité (Chapouthier & Venault, 2002; Stagg et al., 2011). Au sein de M1, le GABA contribue à l'acquisition, à la consolidation et à l'amélioration des compétences motrices en modulant l'excitabilité des neurones des circuits moteurs. Ainsi, un déséquilibre des mécanismes inhibiteurs nuit à la plasticité nécessaire à l'apprentissage des habiletés motrices et la consolidation de la mémoire dans M1 (Ziemann, 2011; Ziemann et al., 1996). Chez les athlètes commotionnés, les perturbations de l'équilibre entre le GABA et le glutamate ont été liées à un dysfonctionnement cognitif et moteur (Guerriero et al., 2015). Notamment, un ralentissement de l'exécution motrice et des temps de réaction ainsi que des performances attentionnelles réduites ont été observés dans les heures suivant une CC chez des athlètes de rugby (Pearce et al., 2015). Des altérations au niveau de la cognition, la mémoire et l'apprentissage moteur ont également été observées chez des athlètes ayant subi des impacts sous-commotionnels (Di Virgilio et al., 2019). D'autres études démontrent également des diminutions du contrôle postural et de l'équilibre suite aux impacts répétitifs (Broglia et al., 2012; Hwang et al., 2017). Bien que ceci n'ait pas été évalué dans la présente étude, étant donné la similitude observée au niveau des changements des mécanismes inhibiteurs, il est possible que des perturbations neuropsychologiques semblables surviennent chez les joueurs de football ayant subi des coups sous-commotionnels de grande magnitude. En somme, cette similitude physiopathologique entre les coups sous-commotionnels et commotionnels pourrait sous-tendre leur effet synergique délétère et durable sur les fonctions cognitives et motrices.

D'un point de vue clinique, nos résultats suggèrent qu'une proportion significative d'athlètes (16 sur 29) ont continué à jouer alors qu'ils présentaient potentiellement un état cérébral excitotoxique les mettant à risque de subir d'autres séquelles cérébrales. Cette perturbation des mécanismes

intracorticaux inhibiteurs de M1 pourraient suggérer que davantage de joueurs présentent des atteintes neurologiques que celles qui sont actuellement détectées à l'aide des outils traditionnels d'évaluation des CC. Il est important de noter que contrairement à la symptomatologie associée à la CC, laquelle est assez facilement détectée et mène au retrait du jeu de l'athlète, l'absence de symptômes aigus associés à des impacts sous-commotionnels au cours d'un match permet aux athlètes de continuer à jouer et complique la prise en charge clinique. Cette situation est inquiétante, car le déséquilibre du GABA entraîne des perturbations de la coordination, de l'attention et de l'équilibre. D'ailleurs, il est possible que le fait de subir un coup de 40g+ rende les joueurs plus enclins à se blesser en raison d'une réduction de la performance, en plus de les rendre plus vulnérables, sur le plan métabolique, aux impacts ultérieurs. En effet, il a été suggéré que la perturbation des voies corticales inhibitrices et excitatrices est une raison possible de l'augmentation des taux de blessures musculo-squelettiques après une CC, reflétant une altération de la capacité à exercer un contrôle efficace sur les muscles (Cross et al., 2017; Lynall et al., 2015). Le profil des résultats de l'étude actuelle suggère que les impacts répétitifs à la tête pourraient augmenter le risque de lésions musculo-squelettiques par des mécanismes similaires à ceux observés à la suite des CC.

Interdépendance des mécanismes inhibiteurs

Dans l'ensemble, les résultats présentés identifient le protocole *SICI* comme un marqueur physiologique objectif des répercussions à court terme du *HIE* sur la santé du cerveau. Il est de notre avis qu'étant donné l'interdépendance entre les mécanismes des récepteurs inhibiteurs, l'altération prolongée de l'activité des récepteurs GABA_A observée à la suite d'impacts sous-commotionnels pourrait influencer l'activation des récepteurs GABA_B, tel qu'observé à la suite d'une CC. En effet, les personnes ayant des antécédents de CC présentent une augmentation de l'inhibition intracorticale modulée par les récepteurs GABA_B et une diminution de la neurotransmission régulée par le glutamate (Giza & Hovda, 2014a; Guerriero et al., 2015). L'augmentation de l'inhibition intracorticale liée à l'activation des récepteurs GABA_B survient dans les heures qui suivent la CC (Miller et al., 2014a; Yassen et al., 2017) et persiste pendant des mois (Edwards & Christie, 2017; Yassen et al., 2017) voire des décennies (De Beaumont et al., 2011; Pearce et al., 2020; Tremblay et al., 2011). Il a été suggéré que cette augmentation de

l'inhibition intracorticale pourrait refléter une forme de neuroplasticité maladaptée en réponse à la blessure (Bashir et al., 2010; Pearce et al., 2019a, 2020). Cette hypothèse postule que l'augmentation de l'inhibition observée dans la phase aiguë suivant une CC est un mécanisme visant à protéger le fonctionnement du cerveau en évitant d'autres atteintes. Cependant, comme mentionné précédemment, cette augmentation de l'inhibition n'est pas résolue chez certains athlètes commotionnés. Ainsi, ces perturbations de l'inhibition ont des effets à long terme non négligeables sur la cognition et la motricité. En effet, les athlètes ayant des antécédents de CC présentent une réduction à long terme de l'apprentissage moteur implicite (De Beaumont et al., 2012), de la coordination, de l'ataxie et de la spasticité (Rabadi & Jordan, 2001). Les altérations de l'inhibition ont aussi été corrélées à des mécanismes de plasticité synaptique altérés entraînant des difficultés liées au traitement de l'information, la consolidation de la mémoire et les fonctions cognitives (De Beaumont et al., 2009, 2011; Tremblay et al., 2011). De plus, une lenteur d'exécution motrice (bradykinésie) a été constatée chez des athlètes plus de trois décennies après leur dernière CC (De Beaumont et al., 2009). En somme, des études futures devraient s'intéresser aux répercussions à court et à long termes des coups sous-commotionnels sur l'activation des récepteurs GABA_B afin d'approfondir nos connaissances portant sur les réciprocitys entre la physiopathologie du *HIE* et celle des CC.

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire comme outil de validation

D'autres études menées avec des techniques de neuro-imagerie complémentaires, telles que la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (MRS), pourraient s'avérer fort utiles afin de valider l'association entre les impacts de 40g+ et le déséquilibre homéostatique entre le glutamate et le GABA. La MRS est une technique de neuro-imagerie non invasive qui permet l'étude de la neurochimie du cerveau *in vivo* en mesurant des métabolites spécifiques dans des régions cérébrales d'intérêt (Graaf, 2019). En bref, cette technique quantifie la fluctuation de concentration de divers métabolites en fonction d'un spectre de différents types et différentes concentrations d'autres métabolites dans le cerveau (A. Gardner et al., 2014; Ling et al., 2012). L'utilité clinique de cet outil a été mise en évidence à plusieurs reprises dans des études antérieures, tant dans la phase aiguë que chronique d'une CC, ainsi que dans d'autres maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer, la démence fronto-temporale, la démence vasculaire et les troubles

cognitifs légers (Graff-Radford & Kantarci, 2013; Henry et al., 2010, 2011). Les études de MRS ont permis de mettre en lumière des niveaux inférieurs de N-acétylaspartate (NAA), un indicateur de l'intégrité neuronale, chez les sportifs ayant des antécédents de CC (A. Gardner et al., 2014). Dans la phase aiguë, une diminution des niveaux de glutamine et de créatine ont été observés dans le cortex moteur d'athlètes commotionnés, laquelle s'est résorbée 6 mois après la blessure (Henry et al., 2011). Une autre étude a évalué les niveaux de glutamate chez d'anciens athlètes ayant des antécédents de CC et a rapporté des concentrations réduites dans M1 (De Beaumont et al., 2013). Pertinemment, il a été prouvé que l'exposition aux impacts sous-commotionnels modifiait également la neurochimie des sportifs (Joyce et al., 2022; Poole et al., 2015). En effet, Lefebvre et al. (2018) ont évalué les changements de *myo*-Inositol (mIns) dans M1 des athlètes universitaires non commotionnés. Les athlètes de sports de contact ont démontré des niveaux plus élevés de mIns comparativement aux athlètes pratiquant des sports sans contact et aux contrôles sédentaires (Lefebvre et al., 2018). Précédemment, une étude prospective réalisée auprès de joueurs de football américain évoluant au niveau secondaire a rapporté des diminutions de la créatine, des mIns, du Choline, du glutamate et de la glutamine à plusieurs moments au cours d'une saison, en l'absence d'une CC diagnostiquée (Poole et al., 2015). De plus, une modification chronique de la réponse GABAergique a été observée chez des boxeurs (Kim et al., 2019). En résumé, la MRS est utile afin de déceler la présence d'anomalies neurométaboliques chez des athlètes ayant été exposés à des impacts commotionnels et sous-commotionnels, lesquelles peuvent persister bien au-delà de la saison sportive (Lefebvre et al., 2018). Des recherches futures ayant recours à la MRS pourraient permettre de valider et de quantifier les changements des neurométabolites potentiellement impliqués dans les perturbations des mécanismes inhibiteurs observés à la suite de coups sous-commotionnels répétés chez les athlètes adeptes de sport de contact.

Biomécanique et seuil d'impact

La pratique de sports de contact tels que la boxe, les arts martiaux mixtes, le football américain, le hockey, le soccer et le rugby a été associée à un nombre élevé d'impacts répétitifs tout au long d'une saison et d'une carrière sportive (Patricios et al., 2023; Talavage et al., 2014). Le football, en particulier, expose les sportifs à des milliers d'impacts sous-commotionnels en une seule saison (Jang et al., 2019; Talavage et al., 2014). Au cours des 15 dernières années des chercheurs ont

étudié les impacts à la tête subis par les adeptes de sports de contact afin de caractériser la biomécanique de la CC (Rowson et al., 2019). Bien que ces efforts aient permis de mieux comprendre la biomécanique des blessures infligées, le lien entre la cinématique et les résultats cliniques n'est pas encore bien compris (Rowson et al., 2019). Ainsi, plusieurs seuils de CC ont été proposés durant les dernières années. Initialement, Pellman et al. (2003) ont suggéré que les impacts supérieurs à 98g avaient une probabilité de 80 % de provoquer une CC chez les joueurs de la NFL. Zhang et al. (2004) ont ensuite proposé que des accélérations linéaires de 66, 82 et 106g étaient associées à une probabilité de diagnostic clinique de CC de 25 %, 50 % et 80 %, respectivement. Plus récemment, les impacts commotionnels ont été associés à des magnitudes linéaires allant de 69,7g à 145g (O'Connor et al., 2017). Cette grande variance de magnitude met en lumière la difficulté à établir un seuil de CC. Pour un impact commotionnel donné, il peut y avoir 1000 autres impacts qui lui ressemblent et qui ne causent pas de blessure. En effet, les impacts qui provoquent une CC chez certains peuvent ne pas provoquer de séquelles chez d'autres. Ceci se reflète également au sein de notre étude où seulement un athlète a subi une CC parmi les 16 athlètes ayant subi des impacts d'une magnitude supérieure à 40g.

Plusieurs facteurs biologiques tels que l'âge, le sexe, la taille et la forme de la tête, les antécédents de CC sont susceptibles de contribuer à cette hétérogénéité inter-individuelle concernant la vulnérabilité à subir une CC. Ces facteurs expliquent en grande partie pourquoi un seuil commotionnel strictement basé sur la cinématique des coups à la tête n'a pas été identifié (O'Connor et al., 2017). D'ailleurs, au football c'est la position du joueur qui influence le plus la susceptibilité à subir une CC, représentant un peu moins de la moitié de la variance de la fréquence (Rowson et al., 2019). Malgré que les joueurs de ligne reçoivent le plus grand nombre d'impacts, ce sont les joueurs impliqués dans un contact à haute vitesse qui subissent les coups les plus forts (Corbin-Berrigan et al., 2021; Crisco et al., 2012). De plus, il a été démontré que les impacts commotionnels sont parmi les impacts les plus forts enregistrés pour chaque athlète (Rowson et al., 2019). Considérant les difficultés à établir un seuil, Funk et al. (2011) ont suggéré d'utiliser des seuils d'impact individualisés. Dans cette optique, les athlètes pourraient être évalués chaque fois qu'ils subissent un impact plus sévère qu'un impact antérieur non commotionnel. Par exemple, si un joueur a subi des impacts jusqu'à 40g sans se blesser, il ne sera évalué que s'il subit un impact

supérieur à 40g (Funk et al., 2011). Ainsi, chaque évaluation sera adaptée à l'individu. Toutefois, cette méthode n'est que possible si tous les athlètes sont équipés de capteurs télémétriques.

La complexité à établir un seuil de CC reflète également à quel point il est difficile de reconnaître et de distinguer les impacts sous-commotionnels. Ayant montré au sein de la présente étude qu'il y a des changements significatifs dans l'inhibition intracorticale après des chocs sous-commotionnels à la tête au football américain, il pourrait s'avérer judicieux de surveiller les impacts que subissent les adeptes de sports de contact à l'aide d'accéléromètres. D'ailleurs, il est essentiel d'étudier davantage le cumul des coups appliqués à la tête ainsi que les forces produisant une réponse GABAergique afin de déterminer le niveau d'impact sécuritaire. Présentement, notre étude suggère que les impacts supérieurs à 40g causent des changements d'excitabilité corticale. Considérant les effets délétères d'une diminution de l'inhibition sur le contrôle moteur, ce seuil devrait être pris en compte pour la prévention des blessures chez les adeptes de football. Il semblerait impératif de revoir les stratégies actuelles de gestion des impacts à la tête afin d'inclure les technologies télémétriques pour soutenir la prise de décision concernant le retrait du jeu. Des études futures devraient également prendre en compte la position du joueur, étant donné que celle-ci influence la fréquence et la force des impacts subis (Corbin-Berrigan et al., 2021; O'Connor et al., 2017). Après validation à l'aide d'un outil de neuro-imagerie complémentaire et sur un échantillon beaucoup plus étendu, il pourrait s'avérer judicieux d'utiliser les informations fournies en temps réel par les capteurs d'impact afin de les prendre en compte dans la gestion sécuritaire des sports de contact.

Effets à long terme sur la santé

Changements neuropsychologiques et maladies neurodégénératives

La santé des anciens athlètes ayant eu une longue carrière s'avère préoccupante, notamment en ce qui concerne le développement d'atteintes cognitives et de maladies neurologiques. Les changements structurels et chimiques liés au vieillissement normal sont accompagnés d'un déclin des capacités cognitives et neurologiques bien documenté (Broglia et al., 2012). Chez les anciens sportifs professionnels et de haut niveau, il a été démontré que les antécédents de CC et l'exposition à des coups répétitifs contribuent à la détérioration plus prononcée du fonctionnement

neuropsychiatrique et cognitif en vieillissant (Alosco et al., 2020; Broglio et al., 2012; Gallo et al., 2020; Kroshus et al., 2015; McCrea et al., 2004; Rowson & Duma, 2013). Guskiewicz et al. (2005) a constaté un taux plus élevé de problèmes de mémoire et de trouble cognitif léger chez des joueurs de football professionnels à la retraite ayant subi au moins 3 CC. Par ailleurs, un déclin cognitif a également été démontré chez de jeunes athlètes. De fait, chez des joueurs de football du niveau secondaire, les coups sous-commotionnels ont été associés à un déclin cognitif suivant une seule saison sportive (Breedlove et al., 2012; Talavage et al., 2014). Les troubles de l'attention, de la mémoire et de l'apprentissage verbal observés chez les athlètes ayant subi des impacts sous-commotionnels et répétés ont été liés aux lésions de la substance blanche du cerveau (Bazarian et al., 2014; McAllister et al., 2014; Niogi et al., 2008). Outre les changements neurocognitifs et neuropsychiatriques potentiels, l'exposition à des CC multiples ou à des chocs répétés à la tête dans le sport peut augmenter le risque de troubles neurodégénératifs (Broglio et al., 2012; Jang et al., 2019). En effet, les athlètes de sport de contact sont plus à risque de développer des troubles cognitifs légers, la maladie d'Alzheimer et la maladie du Parkinson (Broglio et al., 2012; Guskiewicz et al., 2005; Lehman et al., 2012; McKee et al., 2009, 2016b). Chez les anciens joueurs de football et de soccer professionnels, un risque accru de troubles neurologiques et de maladies neurodégénératives a été signalé (Iverson et al., 2023; Stern et al., 2011). De plus, de nombreuses études ont fait état d'un lien entre la pratique du football professionnel et la sclérose latérale amyotrophique (Daneshvar et al., 2021; Lehman et al., 2012; Mackay et al., 2019). Ainsi, les anciens athlètes de sport de contact sont plus à risque que leurs homologues n'ayant pas pratiqué des sports de contact de présenter un déclin cognitif plus prononcé et de développer des maladies neurodégénératives.

Au cours des dernières années ont émergé certaines évidences à l'effet que les séquelles cérébrales associées au HIE prolongée lors de la pratique de sports de contact pourraient aussi se manifester sous forme de troubles de santé mentale. Depuis le développement du Cumulative Head Impact Index (CHII), il est possible d'estimer l'influence de l'exposition globale d'un athlète aux coups à la tête en s'appuyant sur la combinaison de données cinématiques objectives d'impacts à la tête recueillie au cours d'une saison de football, l'historique de CC et la position jouée tout au long de la carrière de l'athlète (Montenigro et al., 2017). Dans cette recherche impliquant 93 anciens footballeurs, le CHII corrélait positivement avec la dépression, l'apathie et les troubles cognitifs.

Par contre, la relation directe de cause à effet entre les impacts répétés à la tête, les lésions cérébrales en phase aiguë et les conséquences potentielles à long terme sur les structures et les fonctions cérébrales reste difficile à établir à partir d'études rétrospectives et a suscité de nombreuses critiques (Asken & Bauer, 2018; Scheier, 2019). Plus récemment, Iverson et al. (2023) ont rapporté dans une revue systématique que les anciens athlètes amateurs et professionnels ne sont pas plus à risque de développer un trouble de santé mentale que le reste de la population générale. Aucune des études incluses dans ce rapport n'a établi de lien entre la pratique de sports de contact et le risque de suicide (Iverson et al., 2023). Il convient d'être prudent dans l'interprétation de ces conclusions, car ces études ne nous permettent pas de déterminer dans quelle mesure le *HIE* cause uniquement, ou contribue partiellement, aux symptômes cliniques spécifiques tels que la dépression, les changements de personnalité ou les troubles cognitifs (Iverson et al., 2023).

Exposition aux coups répétitifs et changements physiopathologiques

Grâce aux diverses techniques de neuro-imagerie, il est possible d'observer chez les athlètes de sports de contact des altérations physiopathologiques avant ou en lien avec l'apparition des changements neuropsychologiques à long terme précédemment mentionnés. Le nombre d'impacts et l'exposition cumulative pondérée en fonction des risques ont été liés à des changements, notamment : de l'intégrité de la matière blanche (Bahrami et al., 2016; Chun et al., 2015; Churchill et al., 2020; Jang et al., 2019; Mayer et al., 2015; Scheier, 2019), du volume de la matière grise (Chun et al., 2015; Mayer et al., 2015; Singh et al., 2014), de la connectivité cérébrale (Abbas et al., 2015; Slobounov et al., 2017), et du couplage neurovasculaire (Svaldi et al., 2015, 2017). De plus, il a été démontré que l'exposition longitudinale aux coups à la tête modulait la neurochimie des athlètes (Poole et al., 2014, 2015), ce qui suggère des effets cumulatifs et diffus d'événements sous-commotionnels. Des études menées auprès d'athlètes de niveau universitaire pratiquant des sports de contact ont également révélé des altérations microstructurales de la substance blanche au cours d'une seule saison en l'absence d'antécédents de CC (Bazarian et al., 2007, 2012; Mustafi et al., 2018). Chez un groupe de boxeurs, Bernick et al. (2015) ont constaté une diminution des volumes des structures cérébrales corticales et sous-corticales en fonction de l'exposition prolongée aux coups à la tête. De plus, Singh et al. (2014) ont noté une réduction de la matière

grise chez les joueurs de football universitaire. Ces changements étaient plus importants chez les athlètes présentant des antécédents de CC que chez les athlètes sans historique de CC (Singh et al., 2014). Chez de jeunes adeptes de football de niveau secondaire, les chocs sous-commotionnels ont été liés à des modifications à court et à long termes de la connectivité cérébrale (Abbas et al., 2015) ainsi qu'à des altérations micro-structurelles de la substance blanche du cerveau (Davenport et al., 2014). Une autre étude a montré des changements post-saison du débit sanguin cérébral, de la connectivité cérébrale ainsi que la présence probable de micro-hémorragies, lesquelles étaient associées à des niveaux plus élevés de *HIE* chez des joueurs de football universitaire (Slobounov et al., 2017). En somme, ces études suggèrent que même une seule saison de football peut induire des changements physiopathologiques dans le cerveau d'athlètes cliniquement asymptomatiques qui rappellent ceux qui ont été documentés préalablement chez les athlètes ayant subi une CC. Par ailleurs, les changements observés chez les athlètes universitaires de la présente étude sont cohérents avec ceux précédemment rapportés chez les athlètes asymptomatiques de niveau secondaire, ce qui soutient l'idée que la présence de symptômes n'est pas une condition nécessaire à la présence de changements dans l'intégrité structurelle/fonctionnelle ou vasculaire du cerveau (Slobounov et al., 2017).

Les changements physiopathologiques observés à la suite d'une seule saison de football chez les athlètes cliniquement asymptomatiques mettent en lumière l'effet cumulatif des coups sous-commotionnels et leur fardeau sur l'intégrité du cerveau. Les équipes de football passent habituellement d'un niveau de contacts limités avant le début de la saison à au moins une pratique avec contact par semaine. Cette récurrence des contacts ne semblerait pas permettre au cerveau de récupérer et de s'adapter, ce qui accroît le risque de blessure (Cross et al., 2017; Lynall et al., 2015). En effet, à travers la saison sportive, qui s'étale généralement sur 12 semaines, les impacts s'accumulent et la réponse neuroinflammatoire du cerveau augmente sans répit (Blaylock & Maroon, 2011). Ceci est d'autant plus inquiétant puisqu'il est fort probable que les athlètes ne récupèrent pas entièrement avant le début d'une nouvelle saison. Cependant, comme les impacts sous-commotionnels ne sont souvent pas détectés, les mécanismes d'action sous-jacents par lesquels l'accumulation d'impacts au cours de la carrière peut conduire à une neurobiologie altérée restent difficiles à établir (Broglia et al., 2012). Ainsi, un approfondissement des connaissances fondé sur des études longitudinales réalisées sur quelques années consécutives s'avère essentiel afin d'élucider si les changements physiopathologiques s'estompent entre la fin d'une saison et le

début d'une nouvelle saison. De plus, malgré la moins grande fréquence d'impacts sous-commotionnels, il serait pertinent d'évaluer si les changements constatés au cours d'une saison de football sont également observés dans d'autres sports de contact tels que le soccer, le rugby et le hockey. Étant donné que leur saison sportive s'étale sur plusieurs mois et implique beaucoup plus de matchs qu'une saison de football, il apparaît possible qu'un fardeau neuroinflammatoire serait également retrouvé dans ces autres sports.

Parallèlement, on constate au sein des études une grande disparité entre les résultats recueillis à l'aide des tests neuropsychologiques et les changements fonctionnels et structurels détectés à l'aide de techniques d'imagerie avancées et de biomarqueurs. Un manque de sensibilité afin de détecter les changements cognitifs subtils liés aux effets des coups à la tête d'origine sportive est souvent invoqué. Ainsi, si des mesures cognitives plus sensibles étaient utilisées, des différences dans la fonction cognitive entre les personnes avec et sans antécédents de CC pourraient potentiellement être détectées (Broglia et al., 2012). De plus, un suivi des athlètes exposés à de nombreux impacts commotionnels et sous-commotionnels tout au long de leur carrière sportive, par le biais d'études prospectives et longitudinales, permettrait de mieux documenter, analyser et comprendre les conséquences à long terme des impacts répétitifs sur les changements neurocognitifs et pathophysiologiques.

Encéphalopathie traumatique chronique (ETC)

Toute discussion sur les conséquences à long terme de l'exposition aux impacts à la tête conduit inévitablement au débat entourant l'ETC. Largement étudiée depuis sa découverte post-mortem il y a près de vingt ans, l'ETC est principalement caractérisée par des lésions axonales diffuses, une perméabilité de la barrière hématoencéphalique, de la neuroinflammation ainsi qu'une agrégation excessive des protéines tau typiquement dans les lobes frontaux et les structures du mésencéphale (McKee et al., 2015). Du point de vue clinique, l'ETC présenterait des signes cliniques similaires à ceux d'autres troubles neurodégénératifs, tels que la maladie d'Alzheimer et la démence fronto-temporale (McKee et al., 2013). Différents taux de prévalence de l'ETC ont été rapportés chez les joueurs de football et de hockey, allant de 50 % à 99 % pour le football et 80 % pour le hockey (Schwab et al., 2021). Alors que les symptômes de l'ETC ont été observés chez des athlètes aussi jeunes que 18 ans et confirmés à titre posthume chez plusieurs athlètes de moins de 25 ans, une

étude épidémiologique a montré que 16 % des cas d'ETC n'avaient jamais subi de CC (Stein et al., 2015), ce qui indique un rôle central du *HIE* dans le développement de l'ETC.

De plus, des preuves scientifiques montrent que les blessures physiques, comme celles qui surviennent au football ou dans d'autres sports de contact, et certains troubles psychiatriques, comme la dépression et le syndrome de stress post-traumatique, déclenchent une réponse immunitaire caractérisée par la libération de cytokines pro-inflammatoires et d'acides aminés excitotoxiques (Blaylock & Maroon, 2011). Cette réponse immunitaire vise à combattre la blessure et à restaurer l'intégrité des tissus cérébraux. Cependant, dans le cas de traumatismes crâniens cérébraux chroniques et répétitifs, cette réponse immunitaire peut se dérégler et devenir excessive, conduisant à un état d'immunoexcitotoxicité (Blaylock & Maroon, 2011). L'immunoexcitotoxicité correspond aux effets combinés de la neuroinflammation et de l'excitotoxicité dans le cerveau. La libération excessive de cytokines pro-inflammatoires et d'acides aminés excitotoxiques, telle que le glutamate, entraîne une suractivation des systèmes immunitaires et excitateurs (Giza & Hovda, 2014a). Ces neurotransmetteurs excitateurs peuvent surstimuler les neurones, provoquant un excès d'ions calciques dans les cellules, entraînant des lésions cellulaires. De plus, cet afflux excessif de calcium peut également activer des enzymes qui provoquent l'hyperphosphorylation de la protéine tau (Ledreux et al., 2020).

L'hyperphosphorylation de la protéine tau est une caractéristique pathologique clé de l'ETC, conduisant à la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires (*neurofibrillary tangles; NFT*). Ces *NFT* s'accumulent dans les cellules cérébrales, perturbant le fonctionnement normal des neurones et conduisant finalement à leur mort (Blaylock & Maroon, 2011). Ainsi, l'activation soutenue et chronique des systèmes immunitaires et excitateurs du cerveau peut conduire à une neurodégénérescence à long terme et aux changements pathologiques caractéristiques observés dans l'ETC.

La littérature actuelle ne suggère pas que tout athlète ayant été exposé à des chocs répétitifs à la tête développera une maladie neurodégénérative, telle que l'ETC. Cependant, l'ETC s'avère incontestablement l'enjeu de santé le plus redouté à ce jour au sein des athlètes de sports de contact. Considérant que le *HIE* s'avère une partie intégrante des sports de contact, il est primordial d'étudier comment et quand les niveaux de tau s'accumulent dans le cerveau des athlètes et comment ils contribuent aux séquelles neurocomportementales. En effet, la compréhension du

concept d'immunoexcitotoxicité est cruciale afin d'élucider les mécanismes sous-jacents de l'ETC ainsi que ceux des autres conditions neurodégénératives associées aux impacts répétitifs à la tête. Des études longitudinales permettraient potentiellement de développer des interventions thérapeutiques visant à moduler les réponses immunitaires et excitotoxiques afin de prévenir ou d'atténuer les effets à long terme de l'immunoexcitotoxicité sur la santé du cerveau.

Limites et perspectives futures

Suivi à court terme

Les conclusions de la présente étude sont limitées par l'absence d'un suivi de l'évolution des changements de l'excitabilité corticale de M1 après le match de football. Il aurait été pertinent d'évaluer les potentiels perturbations des mécanismes inhibiteurs à 24h, 48h et 72h post-match pour déterminer si et quand les athlètes reviennent à leur niveau de base, dans le contexte d'une saison de football impliquant de nombreuses séances sportives par semaine. Un tel suivi longitudinal aurait permis de déterminer la durée de la fenêtre de vulnérabilité des athlètes qui ont été exposés à des forces cumulées de plus de 40g. Le délai de 48h après le match est particulièrement important au football universitaire puisqu'il correspond généralement au repos avant le retour à l'entraînement où il y aurait potentiellement d'autres impacts à la tête. Par ailleurs, la potentielle découverte d'une désinhibition intracorticale persistante après un match de football chez les athlètes non-commotionnés ayant toutefois été exposés à des coups de 40g+ serait congruente avec les études antérieures portant sur les athlètes commotionnés ayant mis en évidence de tels modifications de l'inhibition intracorticale de M1 à 48h et 72h après la blessure (Miller et al., 2014a; Pearce et al., 2015). Parallèlement, cette découverte validerait notre hypothèse à l'effet que le débalancement GABAergique à la suite d'un match pourrait interférer avec l'activité des récepteurs métabotropiques GABA_B à la suite de coups sous-commotionnels. Ainsi, une étude incluant un suivi dans les jours suivant le match permettrait de déterminer si les athlètes reprennent l'entraînement alors que la physiologie du cerveau n'est pas pleinement rétablie, laquelle pourrait occasionner un risque accru de blessures.

D'ailleurs, il serait pertinent d'évaluer les athlètes tout au long de la saison pour vérifier si les modifications de l'excitabilité corticale observée après un seul match s'accroissent à mesure que l'athlète accumule les coups puissants à la tête semaine après semaine. Cela permettrait par ailleurs de caractériser si les impacts sous-commotionnels répétitifs provoquent des perturbations semblables des mécanismes d'inhibition/excitabilité observés à la suite d'une commotion cérébrale.

Facteurs influençant l'excitabilité corticale

Tel que mentionné précédemment dans la discussion de l'article, une autre limite du projet de recherche est la taille modeste de l'échantillon, laquelle restreint l'étendue des analyses pouvant être accomplies. Par exemple, il aurait été utile de disposer d'un plus grand groupe afin de pouvoir stratifier les participants en fonction de leur position au football, étant donné que celle-ci influence la fréquence et la force des impacts subis (Corbin-Berrigan et al., 2021; Crisco et al., 2012; O'Connor et al., 2017). Par ailleurs, la position des joueurs au football est étroitement liée à d'autres facteurs (comme l'anthropométrie et la physiologie des athlètes) qui peuvent exercer une influence sur l'excitabilité corticale. Les joueurs de football présentent des différences significatives de physiologie, d'anthropométrie et de capacités physiques en fonction de leur position de jeu et des exigences physiques du jeu. Par exemple, les joueurs de ligne ont tendance à avoir une masse corporelle plus élevée, tandis que les joueurs ayant à couvrir plus de terrain présentent généralement une masse corporelle plus faible (Kelley et al., 2020). Les athlètes de football représentent donc un groupe métaboliquement très hétérogène. La force du cou est un autre facteur physiologique à considérer puisqu'il joue un rôle crucial dans la prévention des CC. Les joueurs dont la musculature du cou est moins développée peuvent être plus susceptibles de subir des CC en raison d'une capacité réduite à dissiper et à absorber les forces d'impact (Bretzin et al., 2017). Ainsi, ce facteur est à prendre en considération lorsque l'on évalue l'excitabilité corticale. Comprendre la relation entre les capacités physiques et le *HIE* peut aider à identifier les athlètes qui risquent de subir un *HIE* plus élevé, ainsi qu'à améliorer la préparation physique et à mettre en œuvre des interventions individuelles ou d'équipe visant à réduire le *HIE* (Kelley et al., 2020).

Dans le même ordre d'idées, les études futures devraient dorénavant considérer d'autres facteurs influençant l'excitabilité corticale telles que les habitudes de sommeil, le niveau de fatigue, le stress, la consommation d'alcool et d'autres substances illicites, les conditions cardiovasculaires ainsi que le régime alimentaire. Tous ces facteurs influencent la cascade neurométabolique et donc la récupération du cerveau suite aux impacts sous-commotionnels (DuPrey et al., 2022; Tabor et al., 2022). Il serait fort pertinent de réaliser de nouvelles études qui prévoient un contrôle plus minutieux de ces facteurs confondants. Les recherches futures peuvent envisager des récoltes de données avec des technologies de pointe afin d'acquérir des informations sur les habitudes alimentaires récentes, le niveau de stress et la qualité du sommeil. Ceci permettrait possiblement de mieux comprendre les différences inter-individuelles sur la résistance aux impacts à la tête des athlètes.

Sports de contact

Une certaine lacune de notre projet de recherche est qu'il a été réalisé exclusivement auprès de joueurs de football universitaire. Conséquemment, nos résultats ne sont pas généralisables à d'autres sports de contact ou même à des calibres de jeu différents. Cependant, la pratique de sports de contact tels que la boxe, les arts martiaux mixtes, le hockey, le soccer et le rugby sont également connus pour leur nombre élevé d'impacts répétitifs et méritent tout autant d'être investigués (McGroarty et al., 2020; Rowson et al., 2019). À la lumière de nos résultats, il serait indiqué dans une étude ultérieure d'inclure des athlètes pratiquant d'autres sports de contact, issus de différents groupes d'âge, de sexe et de genre, à notre protocole expérimental afin de mieux caractériser les changements de l'excitabilité corticale en lien avec le *HIE*. L'ajout de différents groupes sportifs nous permettrait par ailleurs d'approfondir notre compréhension du seuil d'impacts sous-commotionnels causant des perturbations des mécanismes inhibiteurs.

Impacts sous-commotionnels chez les femmes

Enfin, il est important de souligner que notre projet de recherche néglige les athlètes de sport de contact féminin. Il est connu que les CC et les impacts sous-commotionnels affectent différemment les hommes et les femmes. Plusieurs études révèlent des taux de CC plus élevés ainsi que des symptômes et des déficits cognitifs plus sévères et persistants chez les femmes (Svaldi et al., 2017). Parmi les sports de contact féminins, le hockey et le soccer rapportent les taux de CC parmi les

plus élevés (McGroarty et al., 2020; Svaldi et al., 2017). D'ailleurs, le soccer, le softball et le basketball féminins présentent des taux d'incidence de CC plus élevés que les sports équivalents masculins (McGroarty et al., 2020). Bien que les différences de sexe et de genre soient des déterminants importants de la santé et du bien-être, les athlètes féminines se retrouvent souvent négligées dans la recherche sur l'exposition répétée aux impacts à la tête. Il y a eu un biais majeur en faveur du sexe masculin, notamment en raison de la complexité ajoutée par le cycle menstruel féminin (Tabor et al., 2022). Le cycle menstruel introduit des variations dans la circulation de l'œstrogène et de la progestérone, lesquelles peuvent avoir de nombreux effets anti-inflammatoires, tant aux niveaux central que périphérique (Yilmaz et al., 2019). Cependant, il est de notre avis que les femmes ne peuvent plus être mises sur les lignes de côté quand il en vient à l'étude des effets à court et à long termes des impacts répétitifs sur la santé du cerveau. En effet, le sexe biologique est une variable qui doit être mise au premier plan lors de l'étude de la pathologie et du rétablissement suivant le *HIE*. Avec le développement d'une ligue de football féminin au Québec, une étude comparant les athlètes de football féminins et masculins sera maintenant possible.

Enfin, on ne peut passer sous silence le fait que des progrès significatifs résulteront d'efforts colossaux de recherche visant à mener des études prospectives et longitudinales qui intègrent une caractérisation minutieuse et multidimensionnelle d'une grande cohorte d'athlètes de sports de contact avec antécédents de CC, d'une cohorte d'athlètes de sports de contact n'ayant pas subi de CC (pour aborder le sujet des impacts répétitifs à la tête) et d'une cohorte d'athlètes relativement non-exposés (groupe contrôle sans antécédents de CC ou d'exposition à un impact sur la tête) suivis à intervalles réguliers au fil du temps.

Contribution à l'avancement des connaissances

Ce projet de recherche a permis de franchir une étape de plus visant à démasquer l'impact redouté et réel des effets à court terme des coups sous-commotionnels au football. Celui-ci a un potentiel d'applicabilité dans divers domaines d'études, tant en médecine sportive qu'en neuro-imagerie et en génie biomédical. Étant donné les effets délétères d'une diminution de l'inhibition sur le contrôle moteur et l'équilibre, suivre systématiquement et en temps réel l'exposition aux impacts à la tête des athlètes tout au long de la saison pourrait s'avérer utile pour la prévention des

blesures. Les résultats de cette étude suggèrent qu'une gamme de coups sous-commotionnels supérieure à 40g puisse dérégler l'équilibre délicat entre les neurotransmetteurs excitateur et inhibiteur et occasionner une désinhibition intracorticale de M1. Bien que nécessitant une validation longitudinale, ce déséquilibre pourrait rendre les athlètes plus vulnérables, sur le plan métabolique, aux impacts ultérieurs. Si ce seuil d'impact sous-commotionnel est validé, il pourrait être utilisé pour éclairer les professionnels de la santé postés sur les lignes de côté ayant à décider du retrait du jeu des athlètes. Le raffinement de nos connaissances portant sur la vulnérabilité du cerveau aux diverses caractéristiques des coups à la tête lors de la pratique de sports de contact nous mènera à des travaux futurs visant l'amélioration et l'individualisation des équipements de protection en précisant les zones de vulnérabilité du cerveau. Le présent projet permettra éventuellement de proposer une alternative dans la gestion des CC, à ce jour basée principalement sur les symptômes auto-rapportés, en misant sur des paramètres objectifs et quantifiables de possibles altérations de la physiologie du cerveau. Ces percées scientifiques sont susceptibles de répondre à l'un des enjeux de santé publique les plus criants de notre société, soit de rendre plus sécuritaire la pratique des sports de contact.

4. Conclusion

L'exposition répétée aux impacts à la tête, y compris les commotions cérébrales et les impacts sous-commotionnels, représente un enjeu de santé majeur dans les sports de contact, compte tenu de sa prévalence élevée et des séquelles persistantes qu'elle entraîne sur la santé du cerveau. De plus, les cliniciens sont de plus en plus sollicités afin de conseiller les athlètes fragilisés par des antécédents de CC à propos de la poursuite de leur carrière sportive. Compte tenu des présentes lacunes majeures associées aux décisions médicales basées sur des symptômes auto-rapportés, il est crucial d'utiliser des mesures objectives pour évaluer les dysfonctionnements neurologiques aigus associés aux chocs à la tête dans les sports de contact. Dans le cadre de ce mémoire, les changements à court terme dans la physiologie du cortex moteur primaire à la suite d'impacts sous-commotionnels ont été explorés. Cette étude prospective est novatrice, étant la première effectuée avec un groupe contrôle et combinant les capteurs télémétriques et la SMT pour étudier les mesures d'excitabilité corticale dans les quelques heures suivant un match de football universitaire. Les résultats obtenus démontrent que la désinhibition intracorticale, un marqueur de dysfonctionnement cérébral, était significativement plus importante chez les athlètes ayant subi des impacts à la tête de plus grande magnitude. En effet, notre étude a mis en évidence une corrélation significative entre le nombre et les forces cumulés des chocs à la tête supérieurs à 40g et la désinhibition intracorticale après un match de football. La validation de 40g+ comme marqueur potentiel du déséquilibre de l'excitabilité motrice justifie que soient entamées des recherches plus approfondies sur ses répercussions fonctionnelles et physiopathologiques potentielles, en particulier chez les athlètes professionnels exposés à des centaines/milliers d'impacts à la tête de cette magnitude élevée tout au long de leur carrière. Considérant les effets nuisibles d'une désinhibition sur le contrôle moteur et l'équilibre, suivre de manière systématique l'exposition aux chocs à la tête des sportifs tout au long de la saison pourrait se révéler bénéfique pour la prévention des blessures. La pertinence de ce travail réside dans son potentiel clinique : des études prospectives et longitudinales sont donc nécessaires pour mieux comprendre les effets à court et à long terme du *HIE* et la manière dont les coups sous-commotionnels peuvent être gérés afin de réduire la charge sur le cerveau et d'éclairer les décisions cliniques.

Références

- Abbas, K., Shenk, T. E., Poole, V. N., Robinson, M. E., Leverenz, L. J., Nauman, E. A., & Talavage, T. M. (2015). Effects of repetitive sub-concussive brain injury on the functional connectivity of Default Mode Network in high school football athletes. *Developmental Neuropsychology*, *40*(1), 51-56. <https://doi.org/10.1080/87565641.2014.990455>
- Alosco, M. L., Tripodis, Y., Baucom, Z. H., Mez, J., Stein, T. D., Martin, B., Haller, O., Conneely, S., McClean, M., Nosheny, R., Mackin, S., McKee, A. C., Weiner, M. W., & Stern, R. A. (2020). Late contributions of repetitive head impacts and TBI to depression symptoms and cognition. *Neurology*, *95*(7), e793-e804. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010040>
- Asken, B. M., & Bauer, R. M. (2018). Chronic Traumatic Encephalopathy : The Horse Is Still Chasing the Cart. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, *48*(9), 672-675. <https://doi.org/10.2519/jospt.2018.0612>
- Bahrami, N., Sharma, D., Rosenthal, S., Davenport, E. M., Urban, J. E., Wagner, B., Jung, Y., Vaughan, C. G., Gioia, G. A., Stitzel, J. D., Whitlow, C. T., & Maldjian, J. A. (2016). Subconcussive Head Impact Exposure and White Matter Tract Changes over a Single Season of Youth Football. *Radiology*, *281*(3), 919-926. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016160564>
- Bailes, J. E., Petraglia, A. L., Omalu, B. I., Nauman, E., & Talavage, T. (2013). Role of subconcussion in repetitive mild traumatic brain injury : A review. *Journal of Neurosurgery*, *119*(5), 1235-1245. <https://doi.org/10.3171/2013.7.JNS121822>
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet (London, England)*, *1*(8437), 1106-1107. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92413-4)
- Bashir, S., Mizrahi, I., Weaver, K., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2010). Assessment and modulation of neural plasticity in rehabilitation with transcranial magnetic stimulation. *PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation*, *2*(12 Suppl 2), S253-268. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.10.015>

- Bauer, J. A., Thomas, T. S., Cauraugh, J. H., Kaminski, T. W., & Hass, C. J. (2001). Impact forces and neck muscle activity in heading by collegiate female soccer players. *Journal of Sports Sciences, 19*(3), 171-179. <https://doi.org/10.1080/026404101750095312>
- Bazarian, J. J., Zhong, J., Blyth, B., Zhu, T., Kavcic, V., & Peterson, D. (2007). Diffusion Tensor Imaging Detects Clinically Important Axonal Damage after Mild Traumatic Brain Injury : A Pilot Study. *Journal of Neurotrauma, 24*(9), 1447-1459. <https://doi.org/10.1089/neu.2007.0241>
- Bazarian, J. J., Zhu, T., Blyth, B., Borrino, A., & Zhong, J. (2012). Subject-specific changes in brain white matter on diffusion tensor imaging after sports-related concussion. *Magnetic Resonance Imaging, 30*(2), 171-180. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2011.10.001>
- Bazarian, J. J., Zhu, T., Zhong, J., Janigro, D., Rozen, E., Roberts, A., Javien, H., Merchant-Borna, K., Abar, B., & Blackman, E. G. (2014). Persistent, Long-term Cerebral White Matter Changes after Sports-Related Repetitive Head Impacts. *PLoS ONE, 9*(4), e94734. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094734>
- Berardelli, A., Abbruzzese, G., Chen, R., Orth, M., Ridding, M. C., Stinear, C., Suppa, A., Trompetto, C., & Thompson, P. D. (2008). Consensus paper on short-interval intracortical inhibition and other transcranial magnetic stimulation intracortical paradigms in movement disorders. *Brain Stimulation, 1*(3), 183-191. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.005>
- Blaylock, R., & Maroon, J. (2011). Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy-A unifying hypothesis. *Surgical Neurology International, 2*(1), 107. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.83391>
- Blennow, K., Hardy, J., & Zetterberg, H. (2012). The neuropathology and neurobiology of traumatic brain injury. *Neuron, 76*(5), 886-899. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.11.021>
- Block, M. L., Zecca, L., & Hong, J.-S. (2007). Microglia-mediated neurotoxicity : Uncovering the molecular mechanisms. *Nature Reviews. Neuroscience, 8*(1), 57-69. <https://doi.org/10.1038/nrn2038>
- Breedlove, E. L., Robinson, M., Talavage, T. M., Morigaki, K. E., Yoruk, U., O'Keefe, K., King, J., Leverenz, L. J., Gilger, J. W., & Nauman, E. A. (2012). Biomechanical correlates of symptomatic and asymptomatic neurophysiological impairment in high school football.

- Journal of Biomechanics*, 45(7), 1265-1272.
<https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2012.01.034>
- Bretzin, A. C., Mansell, J. L., Tierney, R. T., & McDevitt, J. K. (2017). Sex Differences in Anthropometrics and Heading Kinematics Among Division I Soccer Athletes : A Pilot Study. *Sports Health: A Multidisciplinary Approach*, 9(2), 168-173.
<https://doi.org/10.1177/1941738116678615>
- Broglio, S. P., Eckner, J. T., Paulson, H. L., & Kutcher, J. S. (2012). Cognitive Decline and Aging : The role of Concussive and Subconcussive Impacts. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 40(3), 138. <https://doi.org/10.1097/JES.0b013e3182524273>
- Broglio, S. P., Schnebel, B., Sosnoff, J. J., Shin, S., Feng, X., He, X., & Zimmerman, J. (2010). Biomechanical Properties of Concussions in High School Football. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 42(11), 2064-2071.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181dd9156>
- Cantu, R. C. (2007). Chronic traumatic encephalopathy in the National Football League. *Neurosurgery*, 61(2), 223-225. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000255514.73967.90>
- CARE Consortium Investigators, Mihalik, J. P., Chandran, A., Powell, J. R., Roby, P. R., Guskiewicz, K. M., Stemper, B. D., Shah, A. S., Rowson, S., Duma, S., Harezlak, J., Riggen, L., Broglio, S. P., McAllister, T. W., & McCrea, M. (2020). Do Head Injury Biomechanics Predict Concussion Clinical Recovery in College American Football Players? *Annals of Biomedical Engineering*, 48(11), 2555-2565.
<https://doi.org/10.1007/s10439-020-02658-y>
- Champagne, A. A., Coverdale, N. S., Germuska, M., Bhogal, A. A., & Cook, D. J. (2020). Changes in volumetric and metabolic parameters relate to differences in exposure to sub-concussive head impacts. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 40(7), 1453-1467. <https://doi.org/10.1177/0271678X19862861>
- Champagne, A. S., Yao, X., McFaull, S. R., Saxena, S., Gordon, K. R., Babul, S., & Thompson, W. (2023). Self-reported concussions in Canada : A cross-sectional study. *Health Reports*, 34(6), 17-28. <https://doi.org/10.25318/82-003-x202300600002-eng>
- Chapouthier, G., & Venault, P. (2002). GABA-A receptor complex and memory processes. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2(8), 841-851.
<https://doi.org/10.2174/1568026023393552>

- Chiang Colvin, A., Mullen, J., Lovell, M. R., Vereeke West, R., Collins, M. W., & Groh, M. (2009). The Role of Concussion History and Gender in Recovery from Soccer-Related Concussion. *The American Journal of Sports Medicine*, 37(9), 1699-1704.
<https://doi.org/10.1177/0363546509332497>
- Chistyakov, A. V., Hafner, H., Soustiel, J. F., Trubnik, M., Levy, G., & Feinsod, M. (1999). Dissociation of somatosensory and motor evoked potentials in non-comatose patients after head injury. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 110(6), 1080-1089.
[https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(99\)00029-2](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(99)00029-2)
- Chun, I. Y., Mao, X., Breedlove, E. L., Leverenz, L. J., Nauman, E. A., & Talavage, T. M. (2015). DTI Detection of Longitudinal WM Abnormalities Due to Accumulated Head Impacts. *Developmental Neuropsychology*, 40(2), 92-97.
<https://doi.org/10.1080/87565641.2015.1020945>
- Churchill, N. W., Hutchison, M. G., Graham, S. J., & Schweizer, T. A. (2020). Baseline vs. cross-sectional MRI of concussion : Distinct brain patterns in white matter and cerebral blood flow. *Scientific Reports*, 10(1), 1643. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58073-9>
- Corbin-Berrigan, L.-A., Wagnac, É., Vinet, S.-A., Charlebois-Plante, C., Guay, S., & Beaumont, L. D. (2021). Head impacts in Canadian varsity football : An exploratory study. *Concussion*, 6(3), CNC93. <https://doi.org/10.2217/cnc-2020-0024>
- Crisco, J. J., Fiore, R., Beckwith, J. G., Chu, J. J., Brolinson, P. G., Duma, S., McAllister, T. W., Duhaime, A.-C., & Greenwald, R. M. (2010). Frequency and location of head impact exposures in individual collegiate football players. *Journal of Athletic Training*, 45(6), 549-559. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-45.6.549>
- Crisco, J. J., Wilcox, B. J., Machan, J. T., McAllister, T. W., Duhaime, A.-C., Duma, S. M., Rowson, S., Beckwith, J. G., Chu, J. J., & Greenwald, R. M. (2012). Magnitude of Head Impact Exposures in Individual Collegiate Football Players. *Journal of Applied Biomechanics*, 28(2), 174-183. <https://doi.org/10.1123/jab.28.2.174>
- Cross, D., Fani, N., Powers, A., & Bradley, B. (2017). Neurobiological Development in the Context of Childhood Trauma. *Clinical psychology : a publication of the Division of Clinical Psychology of the American Psychological Association*, 24(2), 111-124.
<https://doi.org/10.1111/cpsp.12198>

- Daneshvar, D. H., Mez, J., Alosco, M. L., Baucom, Z. H., Mahar, I., Baugh, C. M., Valle, J. P., Weuve, J., Paganoni, S., Cantu, R. C., Zafonte, R. D., Stern, R. A., Stein, T. D., Tripodis, Y., Nowinski, C. J., & McKee, A. C. (2021). Incidence of and Mortality From Amyotrophic Lateral Sclerosis in National Football League Athletes. *JAMA Network Open*, 4(12), e2138801. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.38801>
- Davenport, E. M., Whitlow, C. T., Urban, J. E., Espeland, M. A., Jung, Y., Rosenbaum, D. A., Gioia, G. A., Powers, A. K., Stitzel, J. D., & Maldjian, J. A. (2014). Abnormal White Matter Integrity Related to Head Impact Exposure in a Season of High School Varsity Football. *Journal of Neurotrauma*, 31(19), 1617-1624. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3233>
- De Beaumont, L., Brisson, B., Lassonde, M., & Jolicoeur, P. (2007). Long-term electrophysiological changes in athletes with a history of multiple concussions. *Brain Injury*, 21(6), 631-644. <https://doi.org/10.1080/02699050701426931>
- De Beaumont, L., Mongeon, D., Tremblay, S., Messier, J., Prince, F., Leclerc, S., Lassonde, M., & Théoret, H. (2011). Persistent Motor System Abnormalities in Formerly Concussed Athletes. *Journal of Athletic Training*, 46(3), 234-240. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-46.3.234>
- De Beaumont, L., Théoret, H., Mongeon, D., Messier, J., Leclerc, S., Tremblay, S., Ellemberg, D., & Lassonde, M. (2009). Brain Function Decline in Healthy Retired Athletes who Sustained their Last Sports Concussion in Early Adulthood. *Brain : a journal of neurology*, 132, 695-708. <https://doi.org/10.1093/brain/awn347>
- De Beaumont, L., Tremblay, S., Henry, L. C., Poirier, J., Lassonde, M., & Théoret, H. (2013). Motor system alterations in retired former athletes : The role of aging and concussion history. *BMC Neurology*, 13(1), 109. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-109>
- 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. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr096>
- Delaney, J. S., Abuzeyad, F., Correa, J. A., & Foxford, R. (2005). Recognition and characteristics of concussions in the emergency department population. *The Journal of Emergency Medicine*, 29(2), 189-197. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2005.01.020>

- 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.
<https://doi.org/10.1097/00042752-200211000-00003>
- Di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., Ranieri, F., Ricci, V., Profice, P., Bria, P., Tonali, P. A., & Ziemann, U. (2006). GABAA receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 575(Pt 3), 721-726.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.114694>
- Di Virgilio, T. G., Hunter, A., Wilson, L., Stewart, W., Goodall, S., Howatson, G., Donaldson, D. I., & Ietswaart, M. (2016). Evidence for Acute Electrophysiological and Cognitive Changes Following Routine Soccer Heading. *EBioMedicine*, 13, 66-71.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.10.029>
- Di Virgilio, T. G., Ietswaart, M., Selvamoorthy, R., & Hunter, A. M. (2022). The Reliability of Transcranial Magnetic Stimulation-Derived Corticomotor Inhibition as a Brain Health Evaluation Tool in Soccer Players. *Sports Medicine - Open*, 8(1), 7.
<https://doi.org/10.1186/s40798-021-00399-3>
- Di Virgilio, T. G., Ietswaart, M., Wilson, L., Donaldson, D. I., & Hunter, A. M. (2019). Understanding the Consequences of Repetitive Subconcussive Head Impacts in Sport : Brain Changes and Dampened Motor Control Are Seen After Boxing Practice. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 294. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00294>
- Ding, Q., Triggs, W. J., Kamath, S. M., & Patten, C. (2019). Short Intracortical Inhibition During Voluntary Movement Reveals Persistent Impairment Post-stroke. *Frontiers in Neurology*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2018.01105>
- DuPrey, K. M., Char, A. S., Loose, S. R., Suffredini, M. V., Walpole, K., & Cronholm, P. F. (2022). Effect of Sleep-Related Symptoms on Recovery From a Sport-Related Concussion. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 10(7), 23259671221105256.
<https://doi.org/10.1177/23259671221105256>
- Edwards, E. K., & Christie, A. D. (2017). Assessment of motor cortex excitability and inhibition during a cognitive task in individuals with concussion. *Brain Injury*, 31(10), 1348-1355.
<https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1327671>

- Eime, R. M., Young, J. A., Harvey, J. T., Charity, M. J., & Payne, W. R. (2013). A systematic review of the psychological and social benefits of participation in sport for children and adolescents : Informing development of a conceptual model of health through sport. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *10*(1), 98. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-10-98>
- Ferdinand Pennock, K., McKenzie, B., McClemon Steacy, L., & Mainwaring, L. (2020). Under-reporting of sport-related concussions by adolescent athletes : A systematic review. *International Review of Sport and Exercise Psychology*, 1-27. <https://doi.org/10.1080/1750984X.2020.1824243>
- Finch, C. F., Clapperton, A. J., & McCrory, P. (2013). Increasing incidence of hospitalisation for sport-related concussion in Victoria, Australia. *Medical Journal of Australia*, *198*(8), 427-430. <https://doi.org/10.5694/mja12.11217>
- Funk, J. R., Cormier, J. M., Bain, C. E., Guzman, H., Bonugli, E., & Manoogian, S. J. (2011). Head and neck loading in everyday and vigorous activities. *Annals of Biomedical Engineering*, *39*(2), 766-776. <https://doi.org/10.1007/s10439-010-0183-3>
- Gallo, V., Motley, K., Kemp, S. P. T., Mian, S., Patel, T., James, L., Pearce, N., & McElvenny, D. (2020). Concussion and long-term cognitive impairment among professional or elite sport-persons : A systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *91*(5), 455-468. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321170>
- Gao, H.-M., & Hong, J.-S. (2008). Why neurodegenerative diseases are progressive : Uncontrolled inflammation drives disease progression. *Trends in Immunology*, *29*(8), 357-365. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.05.002>
- Gardner, A., Iverson, G. L., & Stanwell, P. (2014). A Systematic Review of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Findings in Sport-Related Concussion. *Journal of Neurotrauma*, *31*(1), 1-18. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3079>
- Gardner, R. C., & Yaffe, K. (2015). Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Molecular and Cellular Neuroscience*, *66*, 75-80. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.03.001>
- Gavett, B. E., Stern, R. A., & McKee, A. C. (2011). Chronic Traumatic Encephalopathy : A Potential Late Effect of Sport-Related Concussive and Subconcussive Head Trauma. *Clinics in sports medicine*, *30*(1), 179-xi. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2010.09.007>

- Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2001). The Neurometabolic Cascade of Concussion. *Journal of Athletic Training*, 36(3), 228-235.
- Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2014a). The New Neurometabolic Cascade of Concussion: *Neurosurgery*, 75, S24-S33. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000505>
- Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2014b). The New Neurometabolic Cascade of Concussion. *Neurosurgery*, 75(0 4), S24-S33. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000505>
- Graaf, R. A. (2019). *In Vivo NMR Spectroscopy : Principles and Techniques* (1^{re} éd.). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781119382461>
- Graff-Radford, J., & Kantarci, K. (2013). Magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 687-696. <https://doi.org/10.2147/NDT.S35440>
- Gregory, A., & Poddar, S. (2021). Diagnosis and Sideline Management of Sport-Related Concussion. *Clinics in Sports Medicine*, 40(1), 53-63. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2020.08.011>
- Groppa, S., Oliviero, A., Eisen, A., Quartarone, A., Cohen, L. G., Mall, V., Kaelin-Lang, A., Mima, T., Rossi, S., Thickbroom, G. W., Rossini, P. M., Ziemann, U., Valls-Solé, J., & Siebner, H. R. (2012). A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation : Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 123(5), 858-882. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>
- Guerriero, R. M., Giza, C. C., & Rotenberg, A. (2015). Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. *Current neurology and neuroscience reports*, 15(5), 27. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0545-1>
- 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. <https://doi.org/10.1093/neurosurgery/57.4.719>
- Guskiewicz, K. M., McCrea, M., Marshall, S. W., Cantu, R. C., Randolph, C., Barr, W., Onate, J. A., & Kelly, J. P. (2003). Cumulative Effects Associated With Recurrent Concussion in Collegiate Football Players : The NCAA Concussion Study. *JAMA*, 290(19), 2549. <https://doi.org/10.1001/jama.290.19.2549>

- Guskiewicz, K. M., & Mihalik, J. P. (2011). Biomechanics of sport concussion : Quest for the elusive injury threshold. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 39(1), 4-11.
<https://doi.org/10.1097/JES.0b013e318201f53e>
- Harmon, K. G., Drezner, J. A., Gammons, M., Guskiewicz, K. M., Halstead, M., Herring, S. A., Kutcher, J. S., Pana, A., Putukian, M., & Roberts, W. O. (2013). American Medical Society for Sports Medicine position statement : Concussion in sport. *British Journal of Sports Medicine*, 47(1), 15-26. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091941>
- Henry, L. C., Tremblay, S., Boulanger, Y., Elleberg, D., & Lassonde, M. (2010). Neurometabolic changes in the acute phase after sports concussions correlate with symptom severity. *Journal of Neurotrauma*, 27(1), 65-76.
<https://doi.org/10.1089/neu.2009.0962>
- Henry, L. C., Tremblay, S., Leclerc, S., Khiat, A., Boulanger, Y., Elleberg, D., & Lassonde, M. (2011). Metabolic changes in concussed American football players during the acute and chronic post-injury phases. *BMC Neurology*, 11(1), 105. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-105>
- Hirad, A. A., Bazarian, J. J., Merchant-Borna, K., Garcea, F. E., Heilbronner, S., Paul, D., Hintz, E. B., Van Wijngaarden, E., Schifitto, G., Wright, D. W., Espinoza, T. R., & Mahon, B. Z. (2019). A common neural signature of brain injury in concussion and subconcussion. *Science Advances*, 5(8), eaau3460. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3460>
- Hummel, F. C., Steven, B., Hoppe, J., Heise, K., Thomalla, G., Cohen, L. G., & Gerloff, C. (2009). Deficient intracortical inhibition (SICI) during movement preparation after chronic stroke. *Neurology*, 72(20), 1766-1772.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a609c5>
- Hwang, S., Ma, L., Kawata, K., Tierney, R., & Jeka, J. J. (2017). Vestibular Dysfunction after Subconcussive Head Impact. *Journal of Neurotrauma*, 34(1), 8-15.
<https://doi.org/10.1089/neu.2015.4238>
- Iverson, G. L., Castellani, R. J., Cassidy, J. D., Schneider, G. M., Schneider, K. J., Echemendia, R. J., Bailes, J. E., Hayden, K. A., Koerte, I. K., Manley, G. T., McNamee, M., Patricios, J. S., Tator, C. H., Cantu, R. C., & Dvorak, J. (2023). Examining later-in-life health risks associated with sport-related concussion and repetitive head impacts : A systematic

- review of case-control and cohort studies. *British Journal of Sports Medicine*, 57(12), 810-821. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2023-106890>
- Jang, I., Chun, I. Y., Brosch, J. R., Bari, S., Zou, Y., Cummiskey, B. R., Lee, T. A., Lycke, R. J., Poole, V. N., Shenk, T. E., Svaldi, D. O., Tamer, G. G., Dydak, U., Leverenz, L. J., Nauman, E. A., & Talavage, T. M. (2019). Every hit matters : White matter diffusivity changes in high school football athletes are correlated with repetitive head acceleration event exposure. *NeuroImage: Clinical*, 24, 101930. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101930>
- Jones, B., Tooby, J., Weaving, D., Till, K., Owen, C., Begonia, M., Stokes, K. A., Rowson, S., Phillips, G., Hendricks, S., Falvey, É. C., Al-Dawoud, M., & Tierney, G. (2022). Ready for impact? A validity and feasibility study of instrumented mouthguards (iMGs). *British Journal of Sports Medicine*, 56(20), 1171-1179. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-105523>
- Joyce, J. M., La, P. L., Walker, R., & Harris, A. D. (2022). Magnetic Resonance Spectroscopy of Traumatic Brain Injury and Subconcussive Hits : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neurotrauma*, neu.2022.0125. <https://doi.org/10.1089/neu.2022.0125>
- Kaut, K. P., DePompei, R., Kerr, J., & Congeni, J. (2003). Reports of head injury and symptom knowledge among college athletes : Implications for assessment and educational intervention. *Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, 13(4), 213-221. <https://doi.org/10.1097/00042752-200307000-00004>
- Kelley, M. E., Jones, D. A., Espeland, M. A., Rosenberg, M. L., Miles, C. M., Whitlow, C. T., Maldjian, J. A., Stitzel, J. D., & Urban, J. E. (2020). Physical Performance Measures Correlate with Head Impact Exposure in Youth Football. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 52(2), 449-456. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002144>
- Kim, G. H., Kang, I., Jeong, H., Park, S., Hong, H., Kim, J., Kim, J. Y., Edden, R. A. E., Lyoo, I. K., & Yoon, S. (2019). Low Prefrontal GABA Levels Are Associated With Poor Cognitive Functions in Professional Boxers. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 193. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00193>

- Koerte, I. K., Lin, A. P., Willems, A., Muehlmann, M., Hufschmidt, J., Coleman, M. J., Green, I., Liao, H., Tate, D. F., Wilde, E. A., Pasternak, O., Bouix, S., Rathi, Y., Bigler, E. D., Stern, R. A., & Shenton, M. E. (2015). A Review of Neuroimaging Findings in Repetitive Brain Trauma. *Brain Pathology*, *25*(3), 318. <https://doi.org/10.1111/bpa.12249>
- Kontos, A. (2017). Concussion in Sport : Psychological Perspectives. *Sport, Exercise, and Performance Psychology*, *6*, 215-219. <https://doi.org/10.1037/spy0000108>
- Kontos, A. P., Sufrinko, A., Sandel, N., Emami, K., & Collins, M. W. (2019). Sport-related Concussion Clinical Profiles : Clinical Characteristics, Targeted Treatments, and Preliminary Evidence. *Current Sports Medicine Reports*, *18*(3), 82-92. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000573>
- Kriz, P. K., & Roberts, W. O. (2021). Prevention of Sport-Related Concussion. *Clinics in Sports Medicine*, *40*(1), 159-171. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2020.08.007>
- Kroshus, E., Baugh, C. M., Daneshvar, D. H., Nowinski, C. J., & Cantu, R. C. (2015). Concussion Reporting Intention : A Valuable Metric for Predicting Reporting Behavior and Evaluating Concussion Education. *Clin J Sport Med*, *25*(3), 5.
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., & Marsden, C. D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of Physiology*, *471*(1), 501-519. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1993.sp019912>
- Ledreux, A., Pryhoda, M. K., Gorgens, K., Shelburne, K., Gilmore, A., Linseman, D. A., Fleming, H., Koza, L. A., Campbell, J., Wolff, A., Kelly, J. P., Margittai, M., Davidson, B. S., & Granholm, A.-C. (2020). Assessment of Long-Term Effects of Sports-Related Concussions : Biological Mechanisms and Exosomal Biomarkers. *Frontiers in Neuroscience*, *14*, 761. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00761>
- Lefebvre, G., Chamard, E., Proulx, S., Tremblay, S., Halko, M., Soman, S., de Guise, E., Pascual-Leone, A., & Théoret, H. (2018). Increased Myo-Inositol in Primary Motor Cortex of Contact Sports Athletes without a History of Concussion. *Journal of Neurotrauma*, *35*(7), 953-962. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5254>
- Lehman, E. J., Hein, M. J., Baron, S. L., & Gersic, C. M. (2012). Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. *Neurology*, *79*(19), 1970-1974. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826daf50>

- Ling, J. M., Peña, A., Yeo, R. A., Merideth, F. L., Klimaj, S., Gasparovic, C., & Mayer, A. R. (2012). Biomarkers of increased diffusion anisotropy in semi-acute mild traumatic brain injury : A longitudinal perspective. *Brain*, *135*(4), 1281-1292.
<https://doi.org/10.1093/brain/aws073>
- Liu, Y., Domel, A. G., Yousefsani, S. A., Kondic, J., Grant, G., Zeineh, M., & Camarillo, D. B. (2020). Validation and Comparison of Instrumented Mouthguards for Measuring Head Kinematics and Assessing Brain Deformation in Football Impacts. *Annals of Biomedical Engineering*, *48*(11), 2580-2598. <https://doi.org/10.1007/s10439-020-02629-3>
- Livingston, S. C., Saliba, E. N., Goodkin, H. P., Barth, J. T., Hertel, J. N., & Ingersoll, C. D. (2010). A preliminary investigation of motor evoked potential abnormalities following sport-related concussion. *Brain Injury*, *24*(6), 904-913.
<https://doi.org/10.3109/02699051003789245>
- Lynall, R. C., Mauntel, T. C., Padua, D. A., & Mihalik, J. P. (2015). Acute Lower Extremity Injury Rates Increase after Concussion in College Athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *47*(12), 2487-2492. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000716>
- MacFarlane, M. P., & Glenn, T. C. (2015). Neurochemical cascade of concussion. *Brain Injury*, *29*(2), 139-153. <https://doi.org/10.3109/02699052.2014.965208>
- Mackay, D. F., Russell, E. R., Stewart, K., MacLean, J. A., Pell, J. P., & Stewart, W. (2019). Neurodegenerative Disease Mortality among Former Professional Soccer Players. *The New England Journal of Medicine*, *381*(19), 1801-1808.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908483>
- Maddock, R. J., Casazza, G. A., Fernandez, D. H., & Maddock, M. I. (2016). Acute Modulation of Cortical Glutamate and GABA Content by Physical Activity. *The Journal of Neuroscience*, *36*(8), 2449-2457. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3455-15.2016>
- Mainwaring, L., Ferdinand Pennock, K. M., Mylabathula, S., & Alavie, B. Z. (2018). Subconcussive head impacts in sport : A systematic review of the evidence. *International Journal of Psychophysiology*, *132*, 39-54. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.01.007>
- Malcolm, D. (2019). *The Concussion Crisis in Sport* (1^{re} éd.). Routledge.
<https://doi.org/10.4324/9780429292408>
- Manley, G., Gardner, A. J., Schneider, K. J., Guskiewicz, K. M., Bailes, J., Cantu, R. C., Castellani, R. J., Turner, M., Jordan, B. D., Randolph, C., Dvořák, J., Hayden, K. A.,

- Tator, C. H., McCrory, P., & Iverson, G. L. (2017). A systematic review of potential long-term effects of sport-related concussion. *British Journal of Sports Medicine*, *51*(12), 969-977. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097791>
- Mayer, A. R., Ling, J. M., Dodd, A. B., Gasparovic, C., Klimaj, S. D., & Meier, T. B. (2015). A Longitudinal Assessment of Structural and Chemical Alterations in Mixed Martial Arts Fighters. *Journal of Neurotrauma*, *32*(22), 1759-1767. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3833>
- McAllister, T. W., Ford, J. C., Flashman, L. A., Maerlender, A., Greenwald, R. M., Beckwith, J. G., Bolander, R. P., Tosteson, T. D., Turco, J. H., Raman, R., & Jain, S. (2014). Effect of head impacts on diffusivity measures in a cohort of collegiate contact sport athletes. *Neurology*, *82*(1), 63-69. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000438220.16190.42>
- McCrea, M., Hammeke, T., Olsen, G., Leo, P., & Guskiewicz, K. (2004). Unreported concussion in high school football players : Implications for prevention. *Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, *14*(1), 13-17. <https://doi.org/10.1097/00042752-200401000-00003>
- McCrory, P., Meeuwisse, W., Dvořák, J., Aubry, M., Bailes, J., Broglio, S., Cantu, R. C., Cassidy, D., Echemendia, R. J., Castellani, R. J., Davis, G. A., Ellenbogen, R., Emery, C., Engebretsen, L., Feddermann-Demont, N., Giza, C. C., Guskiewicz, K. M., Herring, S., Iverson, G. L., ... Vos, P. E. (2017). Consensus statement on concussion in sport-the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *British Journal of Sports Medicine*, *51*(11), 838-847. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097699>
- McGroarty, N. K., Brown, S. M., & Mulcahey, M. K. (2020). Sport-Related Concussion in Female Athletes : A Systematic Review. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, *8*(7), 2325967120932306. <https://doi.org/10.1177/2325967120932306>
- McKee, A. C., Alosco, M. L., & Huber, B. R. (2016a). Repetitive Head Impacts and Chronic Traumatic Encephalopathy. *Neurosurgery Clinics of North America*, *27*(4), 529-535. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2016.05.009>
- McKee, A. C., Alosco, M. L., & Huber, B. R. (2016b). Repetitive Head Impacts and Chronic Traumatic Encephalopathy. *Neurosurgery Clinics of North America*, *27*(4), 529-535. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2016.05.009>

- McKee, A. C., Cantu, R. C., Nowinski, C. J., Hedley-Whyte, E. T., Gavett, B. E., Budson, A. E., Santini, V. E., Lee, H.-S., Kubilus, C. A., & Stern, R. A. (2009). Chronic Traumatic Encephalopathy in Athletes : Progressive Tauopathy After Repetitive Head Injury. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 68(7), 709-735.
<https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181a9d503>
- McKee, A. C., Stein, T. D., Kiernan, P. T., & Alvarez, V. E. (2015). The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 25(3), 350-364. <https://doi.org/10.1111/bpa.12248>
- McKee, A. C., Stern, R. A., Nowinski, C. J., Stein, T. D., Alvarez, V. E., Daneshvar, D. H., Lee, H.-S., Wojtowicz, S. M., Hall, G., Baugh, C. M., Riley, D. O., Kubilus, C. A., Cormier, K. A., Jacobs, M. A., Martin, B. R., Abraham, C. R., Ikezu, T., Reichard, R. R., Wolozin, B. L., ... Cantu, R. C. (2013). The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain: A Journal of Neurology*, 136(Pt 1), 43-64.
<https://doi.org/10.1093/brain/aws307>
- McMahon, P., Hricik, A., Yue, J. K., Puccio, A. M., Inoue, T., Lingsma, H. F., Beers, S. R., Gordon, W. A., Valadka, A. B., Manley, G. T., Okonkwo, D. O., & TRACK-TBI Investigators. (2014). Symptomatology and functional outcome in mild traumatic brain injury : Results from the prospective TRACK-TBI study. *Journal of Neurotrauma*, 31(1), 26-33. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.2984>
- McNabb, C., Reha, T., Georgieva, J., Jacques, A., Netto, K., & Lavender, A. (2020). The Effect of Sub-Concussive Impacts during a Rugby Tackling Drill on Brain Function. *Brain Sciences*, 10(12), 960. <https://doi.org/10.3390/brainsci10120960>
- Miller, N. R., Yasen, A. L., Maynard, L. F., Chou, L.-S., Howell, D. R., & Christie, A. D. (2014a). Acute and longitudinal changes in motor cortex function following mild traumatic brain injury. *Brain Injury*, 28(10), 1270-1276.
<https://doi.org/10.3109/02699052.2014.915987>
- Miller, N. R., Yasen, A. L., Maynard, L. F., Chou, L.-S., Howell, D. R., & Christie, A. D. (2014b). Acute and longitudinal changes in motor cortex function following mild traumatic brain injury. *Brain Injury*, 28(10), 1270-1276.
<https://doi.org/10.3109/02699052.2014.915987>

- Montenigro, P. H., Alosco, M. L., Martin, B. M., Daneshvar, D. H., Mez, J., Chaisson, C. E., Nowinski, C. J., Au, R., McKee, A. C., Cantu, R. C., McClean, M. D., Stern, R. A., & Tripodis, Y. (2017). Cumulative Head Impact Exposure Predicts Later-Life Depression, Apathy, Executive Dysfunction, and Cognitive Impairment in Former High School and College Football Players. *Journal of Neurotrauma*, *34*(2), 328-340. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4413>
- Mooney, R. A., Coxon, J. P., Cirillo, J., Glenney, H., Gant, N., & Byblow, W. D. (2016). Acute aerobic exercise modulates primary motor cortex inhibition. *Experimental Brain Research*, *234*(12), 3669-3676. <https://doi.org/10.1007/s00221-016-4767-5>
- Morris, T. P., Fried, P. J., Macone, J., Stillman, A., Gomes-Osman, J., Costa-Miserachs, D., Tormos Muñoz, J. M., Santarnecchi, E., & Pascual-Leone, A. (2020). Light aerobic exercise modulates executive function and cortical excitability. *European Journal of Neuroscience*, *51*(7), 1723-1734. <https://doi.org/10.1111/ejn.14593>
- Mustafi, S. M., Harezlak, J., Koch, K. M., Nencka, A. S., Meier, T. B., West, J. D., Giza, C. C., DiFiori, J. P., Guskiewicz, K. M., Mihalik, J. P., LaConte, S. M., Duma, S. M., Broglio, S. P., Saykin, A. J., McCrea, M., McAllister, T. W., & Wu, Y.-C. (2018). Acute White-Matter Abnormalities in Sports-Related Concussion : A Diffusion Tensor Imaging Study from the NCAA-DoD CARE Consortium. *Journal of Neurotrauma*, *35*(22), 2653-2664. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5158>
- Nardone, R., Bratti, A., & Tezzon, F. (2006). Motor cortex inhibitory circuits in dementia with Lewy bodies and in Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *113*(11), 1679-1684. <https://doi.org/10.1007/s00702-006-0551-1>
- Nauman, E. A., Breedlove, K. M., Breedlove, E. L., Talavage, T. M., Robinson, M. E., & Leverenz, L. J. (2015). Post-Season Neurophysiological Deficits Assessed by ImPACT and fMRI in Athletes Competing in American Football. *Developmental Neuropsychology*, *40*(2), 85-91. <https://doi.org/10.1080/87565641.2015.1016161>
- Ni, Z., Bahl, N., Gunraj, C. A., Mazzella, F., & Chen, R. (2013). Increased motor cortical facilitation and decreased inhibition in Parkinson disease. *Neurology*, *80*(19), 1746-1753. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182919029>
- Nielsen, C. S.-Z., Samusyte, G., Pugdahl, K., Blicher, J. U., Fuglsang-Frederiksen, A., Cengiz, B., & Tankisi, H. (2021). Test-Retest Reliability of Short-Interval Intracortical Inhibition

- Assessed by Threshold-Tracking and Automated Conventional Techniques. *eNeuro*, 8(5), ENEURO.0103-21.2021. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0103-21.2021>
- Niogi, S. N., Mukherjee, P., Ghajar, J., Johnson, C. E., Kolster, R., Lee, H., Suh, M., Zimmerman, R. D., Manley, G. T., & McCandliss, B. D. (2008). Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 12), 3209-3221. <https://doi.org/10.1093/brain/awn247>
- Obler, L. K., Rykhlevskaia, E., Schnyer, D., Clark-Cotton, M. R., Spiro Iii, A., Hyun, J., Kim, D.-S., Goral, M., & Albert, M. L. (2010). Bilateral brain regions associated with naming in older adults. *Brain and Language*, 113(3), 113-123. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2010.03.001>
- O'Brien, H., Minich, N. M., Langevin, L. M., Taylor, H. G., Bigler, E. D., Cohen, D. M., Beauchamp, M. H., Craig, W. R., Doan, Q., Zemek, R., Bacevice, A., Mihalov, L. K., & Yeates, K. O. (2021). Normative and Psychometric Characteristics of the Health and Behavior Inventory Among Children With Mild Orthopedic Injury Presenting to the Emergency Department : Implications for Assessing Postconcussive Symptoms Using the Child Sport Concussion Assessment Tool 5th Edition (Child SCAT5). *Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, 31(5), e221-e228. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000943>
- O'Connor, K. L., Rowson, S., Duma, S. M., & Broglio, S. P. (2017). Head-Impact–Measurement Devices : A Systematic Review. *Journal of Athletic Training*, 52(3), 206-227. <https://doi.org/10.4085/1062-6050.52.2.05>
- Oja, P., Titze, S., Kokko, S., Kujala, U. M., Heinonen, A., Kelly, P., Koski, P., & Foster, C. (2015). Health benefits of different sport disciplines for adults : Systematic review of observational and intervention studies with meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 49(7), 434-440. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093885>
- Parnell, D., & Krustup, P. (2017). *Sport and Health : Exploring the Current State of Play*. Routledge.
- Parnell, D., & Richardson, D. (2017). *Football, Community and Social Inclusion*. Routledge.
- Patricios, J. S., Schneider, K. J., Dvorak, J., Ahmed, O. H., Blauwet, C., Cantu, R. C., Davis, G. A., Echemendia, R. J., Makdissi, M., McNamee, M., Broglio, S., Emery, C. A.,

- Feddermann-Demont, N., Fuller, G. W., Giza, C. C., Guskiewicz, K. M., Hainline, B., Iverson, G. L., Kutcher, J. S., ... Meeuwisse, W. (2023). Consensus statement on concussion in sport : The 6th International Conference on Concussion in Sport– Amsterdam, October 2022. *British Journal of Sports Medicine*, 57(11), 695-711. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2023-106898>
- Pearce, A. J., Hoy, K., Rogers, M. A., Corp, D. T., Davies, C. B., Maller, J. J., & Fitzgerald, P. B. (2015). Acute motor, neurocognitive and neurophysiological change following concussion injury in Australian amateur football. A prospective multimodal investigation. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 18(5), 500-506. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2014.07.010>
- Pearce, A. J., Kidgell, D. J., Frazer, A. K., King, D. A., Buckland, M. E., & Tommerdahl, M. (2020). Corticomotor correlates of somatosensory reaction time and variability in individuals with post concussion symptoms. *Somatosensory & Motor Research*, 37(1), 14-21. <https://doi.org/10.1080/08990220.2019.1699045>
- Pearce, A. J., Tommerdahl, M., & King, D. A. (2019a). Neurophysiological abnormalities in individuals with persistent post-concussion symptoms. *Neuroscience*, 408, 272-281. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.04.019>
- Pearce, A. J., Tommerdahl, M., & King, D. A. (2019b). Neurophysiological abnormalities in individuals with persistent post-concussion symptoms. *Neuroscience*, 408, 272-281. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.04.019>
- Pierpoint, L. A., & Collins, C. (2021). Epidemiology of Sport-Related Concussion. *Clinics in Sports Medicine*, 40(1), 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2020.08.013>
- Poole, V. N., Abbas, K., Shenk, T. E., Breedlove, E. L., Breedlove, K. M., Robinson, M. E., Leverenz, L. J., Nauman, E. A., Talavage, T. M., & Dydak, U. (2014). MR Spectroscopic Evidence of Brain Injury in the Non-Diagnosed Collision Sport Athlete. *Developmental Neuropsychology*, 39(6), 459-473. <https://doi.org/10.1080/87565641.2014.940619>
- Poole, V. N., Breedlove, E. L., Shenk, T. E., Abbas, K., Robinson, M. E., Leverenz, L. J., Nauman, E. A., Dydak, U., & Talavage, T. M. (2015). Sub-concussive hit characteristics predict deviant brain metabolism in football athletes. *Developmental Neuropsychology*, 40(1), 12-17. <https://doi.org/10.1080/87565641.2014.984810>

- Rabadi, M. H., & Jordan, B. D. (2001). The cumulative effect of repetitive concussion in sports. *Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, 11(3), 194-198. <https://doi.org/10.1097/00042752-200107000-00011>
- Rachel. (2023, mars 21). *Statistics—Brain Injury Canada*.
<https://braininjurycanada.ca/en/statistics/>
- Rawji, V., Latorre, A., Sharma, N., Rothwell, J. C., & Rocchi, L. (2020). On the Use of TMS to Investigate the Pathophysiology of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Neurology*, 11, 584664. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.584664>
- Reis, J., Swayne, O. B., Vandermeeren, Y., Camus, M., Dimyan, M. A., Harris-Love, M., Perez, M. A., Ragert, P., Rothwell, J. C., & Cohen, L. G. (2008). Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *The Journal of Physiology*, 586(2), 325-351.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.144824>
- Robinson, M. E., Shenk, T. E., Breedlove, E. L., Leverenz, L. J., Nauman, E. A., & Talavage, T. M. (2015). The Role of Location of Subconcussive Head Impacts in fMRI Brain Activation Change. *Developmental Neuropsychology*, 40(2), 74-79.
<https://doi.org/10.1080/87565641.2015.1012204>
- Rowson, S., Campoletano, E. T., Duma, S. M., Stemper, B., Shah, A., Harezlak, J., Riggen, L., Mihalik, J. P., Guskiewicz, K. M., Giza, C., Brooks, A., Cameron, K., McAllister, T., Broglio, S. P., & McCrea, M. (2019). Accounting for Variance in Concussion Tolerance Between Individuals : Comparing Head Accelerations Between Concussed and Physically Matched Control Subjects. *Annals of Biomedical Engineering*, 47(10), 2048-2056.
<https://doi.org/10.1007/s10439-019-02329-7>
- Rowson, S., & Duma, S. M. (2013). Brain injury prediction : Assessing the combined probability of concussion using linear and rotational head acceleration. *Annals of Biomedical Engineering*, 41(5), 873-882. <https://doi.org/10.1007/s10439-012-0731-0>
- Rueggsegger, G. N., & Booth, F. W. (2018). Health Benefits of Exercise. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(7), a029694. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029694>
- Schatz, P., Moser, R. S., Covassin, T., & Karpf, R. (2011). Early Indicators of Enduring Symptoms in High School Athletes With Multiple Previous Concussions. *Neurosurgery*, 68(6), 1562-1567. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31820e382e>

- Scheier, L. M. (2019). The Spurious Chicken and the Confounding Egg : Commentary on Cumulative Head Impact Exposure and Youth Football (Re: DOI: 10.1089/neu.2016.4413). *Journal of Neurotrauma*, 36(2), 408-410. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5465>
- Schwab, N., Wennberg, R., Grenier, K., Tartaglia, C., Tator, C., & Hazrati, L.-N. (2021). Association of Position Played and Career Duration and Chronic Traumatic Encephalopathy at Autopsy in Elite Football and Hockey Players. *Neurology*, 96(14), e1835-e1843. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011668>
- Shuttleworth-Edwards, A. B., Noakes, T. D., Radloff, S. E., Whitefield, V. J., Clark, S. B., Roberts, C. O., Essack, F. B., Zoccola, D., Boulind, M. J., Case, S. E., Smith, I. P., & Mitchell, J. L. G. (2008). The Comparative Incidence of Reported Concussions Presenting for Follow-up Management in South African Rugby Union. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 18(5), 403-409. <https://doi.org/10.1097/JSM.0b013e3181895910>
- Silvennoinen, K., Balestrini, S., Rothwell, J. C., & Sisodiya, S. M. (2020). Transcranial magnetic stimulation as a tool to understand genetic conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*, 61(9), 1818-1839. <https://doi.org/10.1111/epi.16634>
- Singh, R., Meier, T. B., Kuplicki, R., Savitz, J., Mukai, I., Cavanagh, L., Allen, T., Teague, T. K., Nerio, C., Polanski, D., & Bellgowan, P. S. F. (2014). Relationship of Collegiate Football Experience and Concussion With Hippocampal Volume and Cognitive Outcomes. *JAMA*, 311(18), 1883. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3313>
- Slobounov, S. M., Walter, A., Breiter, H. C., Zhu, D. C., Bai, X., Bream, T., Seidenberg, P., Mao, X., Johnson, B., & Talavage, T. M. (2017). The effect of repetitive subconcussive collisions on brain integrity in collegiate football players over a single football season : A multi-modal neuroimaging study. *NeuroImage: Clinical*, 14, 708-718. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.03.006>
- Smith, A. E., Goldsworthy, M. R., Garside, T., Wood, F. M., & Ridding, M. C. (2014). The influence of a single bout of aerobic exercise on short-interval intracortical excitability. *Experimental Brain Research*, 232(6), 1875-1882. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-3879-z>
- Stagg, C. J., Bestmann, S., Constantinescu, A. O., Moreno Moreno, L., Allman, C., Mekle, R., Woolrich, M., Near, J., Johansen-Berg, H., & Rothwell, J. C. (2011). Relationship

- between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 589(23), 5845-5855.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.216978>
- Stein, T. D., Alvarez, V. E., & McKee, A. C. (2015). Concussion in Chronic Traumatic Encephalopathy. *Current pain and headache reports*, 19(10), 47.
<https://doi.org/10.1007/s11916-015-0522-z>
- Stenner, B. J., Buckley, J. D., & Mosewich, A. D. (2020). Reasons why older adults play sport : A systematic review. *Journal of Sport and Health Science*, 9(6), 530-541.
<https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.11.003>
- Stern, R. A., Riley, D. O., Daneshvar, D. H., Nowinski, C. J., Cantu, R. C., & McKee, A. C. (2011). Long-term consequences of repetitive brain trauma : Chronic traumatic encephalopathy. *PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation*, 3(10 Suppl 2), S460-467. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.08.008>
- Svaldi, D. O., Joshi, C., Robinson, M. E., Shenk, T. E., Abbas, K., Nauman, E. A., Leverenz, L. J., & Talavage, T. M. (2015). Cerebrovascular Reactivity Alterations in Asymptomatic High School Football Players. *Developmental Neuropsychology*, 40(2), 80-84.
<https://doi.org/10.1080/87565641.2014.973959>
- Svaldi, D. O., McCuen, E. C., Joshi, C., Robinson, M. E., Nho, Y., Hannemann, R., Nauman, E. A., Leverenz, L. J., & Talavage, T. M. (2017). Cerebrovascular reactivity changes in asymptomatic female athletes attributable to high school soccer participation. *Brain Imaging and Behavior*, 11(1), 98-112. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9509-6>
- Tabor, J. B., Brett, B. L., Nelson, L., Meier, T., Penner, L. C., Mayer, A. R., Echemendia, R. J., McAllister, T., Meehan, W. P., Patricios, J., Makdissi, M., Bressan, S., Davis, G. A., Premji, Z., Schneider, K. J., Zetterberg, H., & McCrea, M. (2023). Role of biomarkers and emerging technologies in defining and assessing neurobiological recovery after sport-related concussion : A systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 57(12), 789-797. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106680>
- Tabor, J. B., McCrea, M. A., Meier, T. B., Emery, C. A., & Debert, C. T. (2022). Hiding in Plain Sight : Factors Influencing the Neuroinflammatory Response to Sport-Related Concussion. *Neurotrauma Reports*, 3(1), 200-206.
<https://doi.org/10.1089/neur.2021.0081>

- Talavage, T. M., Nauman, E. A., Breedlove, E. L., Yoruk, U., Dye, A. E., Morigaki, K. E., Feuer, H., & Leverenz, L. J. (2014). Functionally-Detected Cognitive Impairment in High School Football Players without Clinically-Diagnosed Concussion. *Journal of Neurotrauma*, 31(4), 327-338. <https://doi.org/10.1089/neu.2010.1512>
- the CARE Consortium Investigators, Stemper, B. D., Shah, A. S., Harezlak, J., Rowson, S., Mihalik, J. P., Duma, S. M., Riggan, L. D., Brooks, A., Cameron, K. L., Campbell, D., DiFiori, J. P., Giza, C. C., Guskiewicz, K. M., Jackson, J., McGinty, G. T., Svoboda, S. J., McAllister, T. W., Broglio, S. P., & McCrea, M. (2019a). Comparison of Head Impact Exposure Between Concussed Football Athletes and Matched Controls : Evidence for a Possible Second Mechanism of Sport-Related Concussion. *Annals of Biomedical Engineering*, 47(10), 2057-2072. <https://doi.org/10.1007/s10439-018-02136-6>
- the CARE Consortium Investigators, Stemper, B. D., Shah, A. S., Harezlak, J., Rowson, S., Mihalik, J. P., Duma, S. M., Riggan, L. D., Brooks, A., Cameron, K. L., Campbell, D., DiFiori, J. P., Giza, C. C., Guskiewicz, K. M., Jackson, J., McGinty, G. T., Svoboda, S. J., McAllister, T. W., Broglio, S. P., & McCrea, M. (2019b). Comparison of Head Impact Exposure Between Concussed Football Athletes and Matched Controls : Evidence for a Possible Second Mechanism of Sport-Related Concussion. *Annals of Biomedical Engineering*, 47(10), 2057-2072. <https://doi.org/10.1007/s10439-018-02136-6>
- Tremblay, S., Beaulé, V., Proulx, S., Tremblay, S., Marjańska, M., Doyon, J., Lassonde, M., & Théoret, H. (2014). Multimodal assessment of primary motor cortex integrity following sport concussion in asymptomatic athletes. *Clinical Neurophysiology*, 125(7), 1371-1379. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.11.040>
- Tremblay, S., de Beaumont, L., Lassonde, M., & Théoret, H. (2011). Evidence for the Specificity of Intracortical Inhibitory Dysfunction in Asymptomatic Concussed Athletes. *Journal of Neurotrauma*, 28(4), 493-502. <https://doi.org/10.1089/neu.2010.1615>
- Valovich McLeod, T. C., Bay, R. C., Heil, J., & McVeigh, S. D. (2008). Identification of sport and recreational activity concussion history through the preparticipation screening and a symptom survey in young athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, 18(3), 235-240. <https://doi.org/10.1097/JSM.0b013e3181705756>

- Wallace, J., Covassin, T., Nogle, S., Gould, D., & Kovan, J. (2017). Knowledge of Concussion and Reporting Behaviors in High School Athletes With or Without Access to an Athletic Trainer. *Journal of Athletic Training, 52*(3), 228-235. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-52.1.07>
- Waltzman, D., Sarmiento, K., Devine, O., Zhang, X., DePadilla, L., Kresnow, M., Borradaile, K., Hurwitz, A., Jones, D., Goyal, R., & Breiding, M. J. (2021). Head Impact Exposures Among Youth Tackle and Flag American Football Athletes. *Sports Health: A Multidisciplinary Approach, 13*(5), 454-462. <https://doi.org/10.1177/1941738121992324>
- Witcher, K. G., Eiferman, D. S., & Godbout, J. P. (2015). Priming the inflammatory pump of the CNS after traumatic brain injury. *Trends in Neurosciences, 38*(10), 609-620. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.08.002>
- Wofford, K. L., Loane, D. J., & Cullen, D. K. (2019). Acute drivers of neuroinflammation in traumatic brain injury. *Neural Regeneration Research, 14*(9), 1481-1489. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.255958>
- Wu, L. C., Nangia, V., Bui, K., Hammor, B., Kurt, M., Hernandez, F., Kuo, C., & Camarillo, D. B. (2016). In Vivo Evaluation of Wearable Head Impact Sensors. *Annals of Biomedical Engineering, 44*(4), 1234-1245. <https://doi.org/10.1007/s10439-015-1423-3>
- Yang, J., Peek-Asa, C., Covassin, T., & Torner, J. C. (2015). Post-Concussion Symptoms of Depression and Anxiety in Division I Collegiate Athletes. *Developmental Neuropsychology, 40*(1), 18-23. <https://doi.org/10.1080/87565641.2014.973499>
- Yasen, A. L., Howell, D. R., Chou, L.-S., Pazzaglia, A. M., & Christie, A. D. (2017). Cortical and Physical Function after Mild Traumatic Brain Injury. *Medicine & Science in Sports & Exercise, 49*(6), 1066-1071. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001217>
- Yilmaz, C., Karali, K., Fodelianaki, G., Gravanis, A., Chavakis, T., Charalampopoulos, I., & Alexaki, V. I. (2019). Neurosteroids as regulators of neuroinflammation. *Frontiers in Neuroendocrinology, 55*, 100788. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100788>
- Zemek, R., Barrowman, N., Freedman, S. B., Gravel, J., Gagnon, I., McGahern, C., Aglipay, M., Sangha, G., Boutis, K., Beer, D., Craig, W., Burns, E., Farion, K. J., Mikrogianakis, A., Barlow, K., Dubrovsky, A. S., Meeuwisse, W., Gioia, G., Meehan, W. P., ... Pediatric Emergency Research Canada (PERC) Concussion Team. (2016). Clinical Risk Score for

- Persistent Postconcussion Symptoms Among Children With Acute Concussion in the ED. *JAMA*, 315(10), 1014-1025. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1203>
- Zhang, L., Yang, K. H., & King, A. I. (2004). A proposed injury threshold for mild traumatic brain injury. *Journal of Biomechanical Engineering*, 126(2), 226-236. <https://doi.org/10.1115/1.1691446>
- Ziemann, U. (2011). *Studying the Human Cortex Transcranial Magnetic Stimulation at the Interface with Other Techniques : A Powerful Tool for*. <https://www.semanticscholar.org/paper/a0ff087e9d6e45eae6207148aefee0e509dd6944>
- Ziemann, U., Rothwell, J. C., & Ridding, M. C. (1996). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 496 (Pt 3)(Pt 3), 873-881. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021734>
- Zuckerman, S. L., Tang, A. R., Richard, K. E., Grisham, C. J., Kuhn, A. W., Bonfield, C. M., & Yengo-Kahn, A. M. (2021). The behavioral, psychological, and social impacts of team sports : A systematic review and meta-analysis. *The Physician and Sportsmedicine*, 49(3), 246-261. <https://doi.org/10.1080/00913847.2020.1850152>

Annexe

Position de football des participants de l'étude.

	Joueurs de ligne	<i>Skill players</i>
Ensemble des participants (n=49)	19	30
Protocol 1 (n=29)	12	17
Protocol 2 (n=20)	7	13

Note : La catégorie *Joueurs de ligne* englobe les positions de ligne offensive et ligne défensive, alors que celle appelée *Skill players* regroupe toutes les autres positions de joueur (receveurs, demi-défensif, porteur de ballon, ect.).