

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 06 janvier 2026
Par M. François-Guillaume LE CRAS**

Commotions cérébrales liées au sport : mécanisme d'action, dépistage et traitement

Membres du jury :

Président : Docteur Marie-Bénédicte ROMOND, PU, UFR3S-Pharmacie,
Université de Lille

Assesseur(s), Directeur de thèse : Docteur Philippe GERVOIS, MCU, HDR,
UFR3S-Pharmacie, Université de Lille, conseiller de thèse :

Assesseurs : Docteur Thomas SOHIER, Pharmacien Biologiste à Tourcoing

Faculté de Pharmacie de Lille**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille****03 20 96 40 40****<https://pharmacie.univ-lille.fr>****Université de Lille**

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	

M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	

Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais

Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

I. iv.	II. Nom	III. Prénom	IV. Service d'enseignement	V. Section VI. CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	
-----	------	-------	-------------	--

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S- Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs



Remerciements

Avant toute chose, je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur le Professeur Gervois, pour m'avoir accompagné dans l'élaboration de cette thèse.

Merci d'avoir consacré une partie de votre temps à me guider avec rigueur, bienveillance et disponibilité. Vos conseils ont été essentiels à l'aboutissement de ce travail.

J'adresse également mes sincères remerciements à Madame la Professeure Marie-Bénédicte Romond, pour l'honneur qu'elle me fait d'accepter de présider et d'évaluer cette thèse. Votre expertise et l'attention portée à ce travail me touche profondément. Je vous exprime toute ma gratitude et mon respect.

Un grand merci à Monsieur le Docteur Thomas Sohier, qui endosse pour la première fois le rôle de membre du jury. Merci pour tes conseils avisés, ton soutien et surtout ton amitié fidèle.

Je souhaite également remercier ma famille, pour son soutien indéfectible, sa patience et sa confiance tout au long de ces années d'études. Vous m'avez transmis des valeurs précieuses qui m'ont permis d'aller au bout de ce parcours.

Enfin, merci à tous mes amis, pour leur présence constante, leurs encouragements, leur aide et les nombreux moments de légèreté qui ont accompagné la rédaction de ce travail.

Sommaire

Remerciements	12
Sommaire.....	13
Liste des figures	15
Liste des abréviations.....	16
I. Introduction	18
II. Contexte médical des commotions cérébrales	20
A. Définitions générales des commotions cérébrales	20
B. Epidémiologie des commotions cérébrales	22
C. Facteurs de risques	23
1. Sport pratiqué	23
2. Niveau de la pratique sportive (Pratique professionnelle vs Pratique au niveau amateur).....	25
3. Incidence de l'âge sur le risque de commotion cérébrale	27
4. Incidence du genre	28
III. Mécanismes des commotions cérébrales	30
A. Mécanisme de l'impact et de l'accélération-décélération.....	30
B. Cascade Neurochimique : Excitotoxicité	31
1. Libération de Glutamate et Activation des Récepteurs NMDA.....	31
2. Conséquences de l'Excès de Calcium Intracellulaire	31
C. Dysfonctionnement de la barrière Hémato-Encéphalique	34
1. Structure et fonction de la Barrière Hémato-Encéphalique	34
2. Mécanismes du dysfonctionnement de la BHE	34
3. Conséquences du dysfonctionnement de la BHE.....	35
D. Inflammation et Dysfonctionnement Neurogénétique	36
E. Perturbation de l'homéostasie énergétique	38
F. Apoptose Neuronale	39
G. Neurodégénérescence chronique	41
IV. Manifestations cliniques des commotions cérébrales	43
A. Symptômes physiques.....	43
1. Céphalées persistantes.....	43
2. Troubles de l'équilibre et vertiges	44
3. Sensibilité à la lumière et au bruit (photophobie, phonophobie)	44
4. Nausées et vomissements	45
5. Fatigue chronique et troubles du sommeil.....	45
B. Symptômes cognitifs.....	46
1. Trouble de la mémoire	46
2. Difficultés de concentration	47

3.	Ralentissement cognitif	48
4.	Confusion et désorientation	48
C.	Symptômes émotionnels.....	49
1.	Irritabilité et changement d'humeur	49
2.	Dépression et pensées suicidaires à long terme	50
3.	Anxiété.....	51
V.	Outils cliniques et biologiques de détection des commotions cérébrales	53
A.	Dépistage via des protocoles cliniques standardisés	53
B.	Dépistage par biomarqueurs sanguins et cérébrospinaux.....	55
1.	Utilisation de biomarqueurs astrogliales pour les commotions cérébrales	56
2.	Utilisation de biomarqueurs neuronaux pour les commotions cérébrales	57
3.	Biomarqueurs liés à l'altération axonale	58
4.	Biomarqueurs inflammatoires et neurotrophiques	61
C.	Vers une médecine de précision et l'usage combiné des biomarqueurs et des protocoles cliniques	62
VI.	Approches thérapeutiques.....	64
A.	Prise en charge initiale des commotions cérébrales et traitement symptomatiques ..	64
1.	Repos physique et cognitif	64
2.	Adaptation comportementale	65
3.	Traitement symptomatiques médicamenteux actuels	66
B.	Approches thérapeutiques innovantes ciblant les mécanismes pathophysiologiques. 68	
1.	Ciblage de la dérégulation calcique.....	68
2.	Antioxydants	69
3.	Inhibiteurs des Métalloprotéinases matricielles (Minocycline).....	75
4.	Cannabinoïdes.....	76
VII.	Conclusion	79
VIII.	Bibliographie	81
IX.	Annexe.....	89
	Annexe I : Formulaire SCAT6	89

Liste des figures

Figure 1: Hiérarchisation des sports pratiqués selon le niveau de risque.....	25
Figure 2: Illustration du mécanisme de la lésion axonale diffuse.....	30
Figure 3: Schéma récapitulatif des mécanismes conduisant à l'apoptose neuronale dans les mTbi	41
Figure 4: Schéma représentant le mécanisme physiopathologique des commotions cérébrales.....	42
Figure 5: Mappage des symptômes selon leur gravité et leur temporalité.....	52
Figure 6 :Représentation graphique des différents biomarqueurs	62

Liste des abréviations

AEA: Anandamide (endocannabinoïde)
AE: Athlete Exposure (exposition-athlète)
ACRM: American Congress of Rehabilitation Medicine
ARE: Antioxidant Response Element
BHE: Barrière hémato-encéphalique
CBD: Cannabidiol
CB1 / CB2: Cannabinoid Receptor Type 1 / Type 2
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
CREB: cAMP response element-binding protein
CTE: Chronic Traumatic Encephalopathy (encéphalopathie traumatique chronique)
DHA: Docosahexaenoic Acid (acide docosahexaénoïque)
ETC: Electron Transport Chain (chaîne de transport d'électrons)
FAAH: Fatty Acid Amide Hydrolase
GCEE: γ -glutamylcystéine éthyl ester
GPx: Glutathione Peroxidase
GRIA1: Glutamate Ionotropic Receptor AMPA Type Subunit 1
GSH: Glutathion
IKK: I κ B Kinase
IL-1 β / IL-6 / IL-10 / IL-12: Interleukines (cytokines)
IRMF: Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle
ISRS: Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
IRSNa: Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
mTBI: Mild Traumatic Brain Injury (traumatisme crânien léger)
MCI: Mild Cognitive Impairment (déficience cognitive légère)
MMA: Mixed Martial Arts
NFL: Neurofilament Light chain
NMDA: N-Méthyl-D-Aspartate (récepteur glutamatergique)
Nrf2: Nuclear Factor Erythroid 2–Related Factor 2
NHL: National Hockey League
NCAA: National Collegiate Athletic Association
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
PPAR- γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
ROS / RNS: Reactive Oxygen Species / Reactive Nitrogen Species

SCAT6 / CRT6 / SCOAT6 : Outils d'évaluation clinique standardisés pour commotion (Sport Concussion Assessment Tool, etc.)

SRC : Sport-Related Concussion (commotion cérébrale liée au sport)

SNTF : Spectrin N-Terminal Fragment

SOD : Superoxyde Dismutase

TPP+ : Triphénylphosphonium

TBI : Traumatic Brain Injury (traumatisme crânien)

TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha (facteur de nécrose tumorale α)

VGCC : Voltage-Gated Calcium Channel (canal calcique voltage-dépendant)

ZO-1 : Zonula Occludens-1 (protéine de jonction serrée)

I. Introduction

Sujet longtemps tabou dans le milieu sportif, la commotion cérébrale n'est pourtant pas une découverte récente. Dès 1928, le médecin américain Harrison S. Martland décrivait chez des boxeurs professionnels un tableau clinique qu'il nommait alors le "*punch drunk syndrome*". Reléguée au second plan par la culture de la performance et les enjeux financiers, cette pathologie et ses conséquences furent longtemps ignorées.

Cependant, depuis le début des années 2000, la parole des athlètes s'est libérée et de nombreuses légendes du sport témoignent. Sous cette nouvelle impulsion, l'intérêt scientifique et médiatique a conduit de nombreux chercheurs à réétudier le phénomène.

Par ailleurs, les commotions cérébrales liées au sport ne concernent plus uniquement quelques athlètes professionnelles isolés, mais deviennent un véritable enjeu de santé publique. Avec la démocratisation du sport, des millions d'individus sont aujourd'hui concernés, au point de considérer cette pathologie comme une véritable épidémie avec un impact sanitaire et financier considérable.

Dans ce travail de thèse, plusieurs problématiques seront étudiées : Quel est le contexte médical actuel des commotions cérébrales liées au sport ? Quelle est l'épidémiologie de la maladie de nos jours et quels sont ses facteurs de risques associés ? Comment fonctionne le mécanisme pathophysiologique sous-jacent ? Quels sont les symptômes cliniquement observables ? Quels moyens de dépistage sont actuellement disponibles, et quelles sont les perspectives de dépistage pour l'avenir ? Enfin, quelles sont les approches thérapeutiques actuelles et quels traitements expérimentaux sont en cours d'exploration ?

Pour répondre à ces questions, une recherche approfondie dans la littérature scientifique a été menée.

La première étape était de définir les commotions cérébrales liées au sport ainsi que de dresser l'état des lieux de l'épidémiologie de la pathologie, en identifiant les facteurs de risques pouvant augmenter l'incidence des commotions. Ensuite, le fonctionnement physiopathologique sera détaillé. Nous examinerons ensuite le tableau clinique, avec ses symptômes variés, tant sur le plan de la gravité que de la

temporalité. Par ailleurs nous verrons comment les commotions sont actuellement détectées et comment elles pourraient être détectées à l'avenir. Et enfin nous verrons la prise en charge actuelle des commotions cérébrales pour ensuite se diriger vers des traitements expérimentaux mais prometteurs.

II. Contexte médical des commotions cérébrales

A. Définitions générales des commotions cérébrales

Les commotions cérébrales font parties de la famille des traumatismes crâniens et sont également appelée traumatisme crânien léger ou « mild traumatic brain injury » dans la littérature (mTBI). Les traumatismes crâniens sont classés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) selon trois niveaux de gravité, léger, modéré et sévère en fonction de l'intensité de l'impact et des manifestations neurologiques associées (1,2).

Toutefois, malgré sa fréquence élevée, le mTBI demeure difficile à définir de manière consensuelle de part des symptômes assez variable. Une revue de Gardner et Yaffe (2015) a recensé plus de cinquante définitions différentes dans la littérature (3).

Un groupe de travail de l'OMS a proposé une définition opérationnelle de référence du mTBI en se basant sur celle du American Congress of rehabilitation Medicine. (ACRM). Un mTBI est donc défini comme un traumatisme cérébral aigu consécutif à l'application d'une énergie mécanique externe sur la tête

De plus des critères d'identification viennent s'ajouter à cette définition. Ces critères peuvent être présent individuellement ou de manière conjointe et sont les suivants : confusion ou désorientation, perte de conscience inférieure ou égale à 30 minutes, amnésie post-traumatique de moins de 24 heures, signes neurologiques transitoires (crise comitiale, signes focaux, lésion intracrânienne ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale), et un score de Glasgow entre 13 et 15 au-delà de 30 minutes post-impact.

Ces signes ne doivent pas être attribuables à l'alcool, à des drogues, à d'autres traitements, ni à des conditions médicales concomitantes (1,2).

Les termes mTBI et commotion cérébrale sont souvent utilisés de manière interchangeable. Toutefois, certains auteurs considèrent que la commotion cérébrale constitue un sous-type particulier du mTBI, caractérisé par un dysfonctionnement neurologique transitoire, sans lésion structurale visible à l'imagerie conventionnelle(4).

Plus spécifiquement la commotion cérébrale survenant dans un cadre sportif est considérée comme un sous-type de mTBI. On parle alors de commotion cérébrale liée au sport (en anglais : sport-related concussion ou SRC) (4,5).

La commotion cérébrale liée au sport est définie comme un processus physiopathologique complexe induit par des forces biomécaniques externes — directes ou indirectes — appliquées à la tête, entraînant une altération fonctionnelle du cerveau. Ce processus peut survenir même en l'absence de traumatisme crânien direct, par simple transmission des forces à travers le tronc ou les membres lors de la pratique d'une activité sportive.

Cliniquement, les symptômes sont variés et rejoignent ceux des traumatismes crâniens légers. Ces symptômes peuvent être somatiques (céphalées, troubles de l'équilibre, troubles visuels, nausées), cognitifs (ralentissement, confusion, troubles de la mémoire ou de l'attention), émotionnels (irritabilité, labilité, apathie, dépression), et liées sommeil. Néanmoins, la grande diversité de ces manifestations rend parfois le diagnostic difficile, d'autant plus quand les symptômes se résolvent spontanément et ne sont pas reportés (6).

Par ailleurs, il est essentiel de différencier la commotion cérébrale du phénomène des traumatismes sous-commotionnels (sub-concussive injuries), qui désignent des impacts à la tête qui ne s'accompagnent d'aucun symptôme clinique immédiat, mais dont les effets cumulatifs sur le long terme sont de plus en plus mis en évidence par la recherche (7).

Enfin, il existe d'importants effets de cohorte selon les populations et les contextes : les mécanismes lésionnels et les conséquences neurobiologiques d'un mTBI diffèrent selon qu'il survient dans un contexte sportif (ex. football américain), militaire (ex. exposition à une explosion). Des travaux récents montrent que ces contextes influencent non seulement la présentation clinique initiale, mais également les séquelles à long terme, telles que l'apparition de troubles moteurs de type parkinsonien ou des syndromes démentiels progressifs (8).

B. Épidémiologie des commotions cérébrales

Les commotions cérébrales sportives constituent aujourd'hui un véritable problème de santé publique, affectant toutes les catégories d'âge, de genre et de niveau de compétition. Les SRC représentent une composante majeure du traumatisme crânien léger (mTBI), affectant des millions de pratiquants chaque année dans le monde. Aux États-Unis, leur incidence est estimée entre 1,6 et 3,8 millions de cas annuels dans le cadre des activités sportives (5,6,9,10).

Cette incidence, bien que déjà élevée, est probablement sous-estimée, en raison d'une importante sous-déclaration des épisodes commotionnels. En effet, jusqu'à 50 % de ces commotions passeraient inaperçues ou ne seraient pas rapportées (5,6,10).

L'incidence des commotions déclarées est en constante augmentation au cours des deux dernières décennies (5,10). Bien que cette hausse des déclarations soit multifactorielle, il semblerait que cela soit dû à une amélioration de la sensibilisation, une meilleure reconnaissance clinique, et par la mise en place de protocoles de détection plus stricts, notamment à travers des campagnes de prévention comme "Heads Up" des CDC (6). Ainsi, le taux de commotion rapporté chez les athlètes universitaires nord-américains, passant de 1,7 pour 10 000 athlètes exposés en 1988–1989 à 3,4 en 2003–2004, puis à 4,47 entre 2009 et 2014 (10).

Cependant, la réalité épidémiologique demeure difficile à cerner avec précision. L'absence de biomarqueurs standardisés, la nature transitoire des symptômes, et les diverses pressions subies par les athlètes (sociales, financières, compétitives) participent encore à une sous-reconnaissance significative des épisodes commotionnels, notamment dans les milieux amateurs ou scolaires (6,10).

De plus, certaines études soulignent que les professionnels de santé, les entraîneurs et les athlètes eux-mêmes n'appliquent pas toujours les protocoles cliniques standardisés, ce qui compromet la qualité des données recueillies (6).

Enfin, bien que la majorité des SRC soient considérées comme bénignes sur le plan clinique initial, leur prévalence élevée et leur potentiel cumulatif en font un enjeu de santé publique majeur, à la fois en termes de prévention, de prise en charge immédiate, et d'évaluation des risques neurocognitifs à long terme (9–11).

Les facteurs de risques épidémiologiques sont approfondis dans la section suivante.

C. Facteurs de risques

Les données épidémiologiques recueillies indiquent une prévalence variable des commotions cérébrales selon le sport pratiqué, le niveau de la pratique sportive, l'âge et le genre.

1. Sport pratiqué

L'incidence des commotions cérébrales selon le sport pratiqué a été largement documentée dans la littérature afin de déterminer dans quelle mesure cette variable constitue un facteur de risque. Les disciplines sportives peuvent être classées selon différents niveaux de risque, en tenant compte de la fréquence et de la nature des contacts physiques (Voir Figure 1). L'usage de mesures standardisées comme les expositions-athlètes (AEs) ou les heures de jeu est fondamental pour comparer les risques entre disciplines. Ces unités tiennent compte du temps réel d'exposition au risque, et permettent une évaluation objective entre sports aux dynamiques très différentes. Une AE (athlète exposure) est définie comme la participation d'un athlète à une séance d'entraînement ou à une compétition, pendant laquelle il est exposé à un risque de blessure (12,13).

Dans un premier temps vient les sports à fort risque de commotions qui sont le football américain, le hockey sur glace, les sports de combats et le rugby.

Le football américain est caractérisé par des collisions fréquentes et violentes, impliquant des forces linéaires et rotationnelles importantes. En raison de la nature physique du jeu, les joueurs professionnels subissent souvent plusieurs commotions au cours de leur carrière. Les données de Guskiewicz *et al.* (2005) indiquent que 30 % des joueurs de la NFL rapportent au moins trois commotions au cours de leur carrière, avec un risque accru de troubles cognitifs persistants et de maladies neurodégénératives (encéphalopathie traumatique chronique, CTE, par exemple) (8).

Dans les ligues universitaires (NCAA), l'incidence varie de 6,71 à 10,40 commotions pour 10 000 AEs selon les années étudiées (12,13).

Le hockey sur glace, notamment en ligue universitaire ou professionnelle, présente un risque élevé en raison des collisions à haute vitesse, des chutes sur la glace et des contacts avec les parois. L'incidence des commotions oscille aux alentours des 7,50 pour 10000 AEs dans ligues universitaires.

Les sports de combat (boxe, arts martiaux mixtes) intègrent la commotion comme un objectif implicite de performance. L'incidence varie selon la discipline, allant de 1,9 KO pour 100 AEs en kickboxing à 6,4 KO pour 100 AEs en MMA professionnel. Cependant ce nombre est sous-estimé, car il peut y avoir des commotions sans KO direct et donc l'incidence globale peut atteindre jusqu'à 15,9 pour 100 AEs.

Le rugby à XV et le rugby à XIII présentent des risques modérés à élevés. Une étude combinant les données de clubs professionnels et d'équipes nationales de rugby à XV a révélé une augmentation de l'incidence des commotions, passant de 7,9 à 21,5 blessures pour 1 000 heures-match-joueur sur quatre saisons. Côté universitaire, on atteint 6,9 commotions pour 1000h de pratique en NCAA (14,15).

L'absence de casque ou de protection rigide dans le rugby expose les joueurs à des forces d'impact directes, bien que certaines études suggèrent que cela peut encourager une meilleure technique de plaquage, réduisant potentiellement le risque de commotions (11).

Dans un second temps viennent les sports à risques de commotions plus modérés tels que le football européen ou les sports équestres.

Bien que considéré comme un sport sans-contact, le football présente un risque notable, en particulier lors des duels aériens et des coups de tête. Une étude rétrospective montre 62,7% des joueurs de football ont rapporté eux-mêmes des symptômes évocateurs de commotions en 1998 (17). L'incidence des commotions se situe aux alentours des 3,44 pour 10000 AEs dans ligues universitaires pour la section masculine, mais peut atteindre jusqu'à 8,19 chez les femmes.(12,13).

Bien qu'il s'agisse d'un sport non-contact, les accidents impliquant des chutes de cheval génèrent des forces d'impact importantes. L'incidence varie de 0,1 à 4,2 pour 1000 séances d'équitation, selon les études.

Enfin, les sports sans contact comme la natation ou le baseball représentent un faible risque commotionnel mais non nul.

Ces sports présentent des risques faibles, avec des incidences inférieures à 1 pour 10000 AEs. Cependant, des commotions peuvent survenir lors de collisions accidentelles ou de chutes, soulignant la nécessité d'une vigilance même dans ces disciplines.

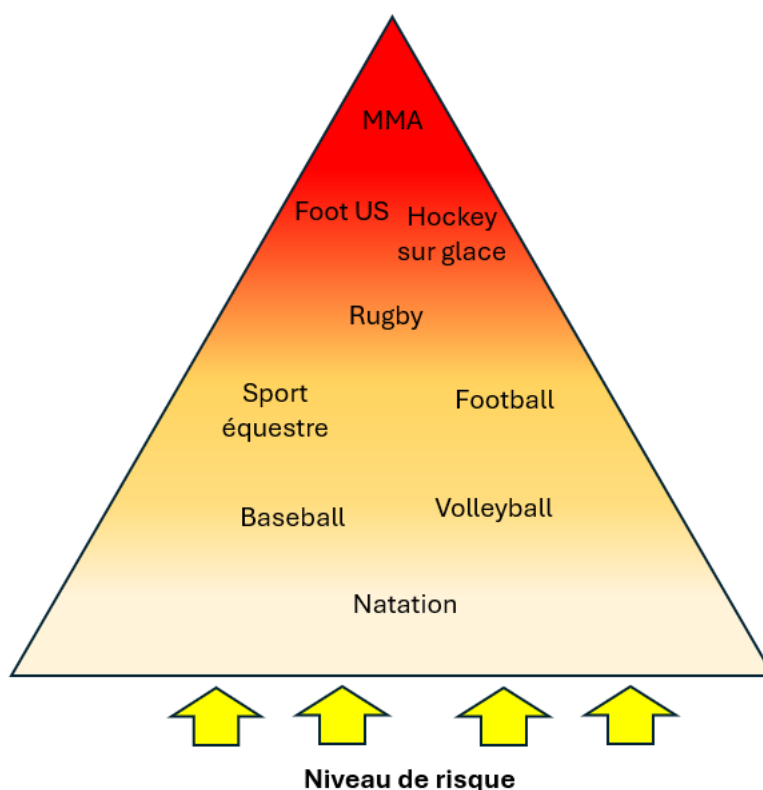


Figure 1: Hiérarchisation des sports pratiqués selon le niveau de risque

2. Niveau de la pratique sportive (Pratique professionnelle vs Pratique au niveau amateur)

Le niveau de pratique sportive, notamment la distinction entre pratique professionnelle et amateur, apparaît comme un facteur central dans l'épidémiologie des traumatismes.

L'incidence pourrait paraître à première vue plus importante au plus haut niveau en raison de l'intensité des contacts, de la fréquence de jeu et surtout de l'exposition à la pratique en compétition.

En effet, un des éléments majeurs expliquant la différence de risque de faire une commotion cérébrale entre professionnels et amateurs est le nombre plus élevé

d'expositions aux compétitions chez les athlètes professionnels. Les données issues d'un large panel d'athlètes scolaires américains révèlent que 63,7 % des commotions survenues entre 2013 et 2018 ont eu lieu en compétition, contre 36,3 % lors des entraînements. De plus, les taux de commotion sont cinq fois plus élevés en compétition qu'à l'entraînement (10,37 vs 2,04 pour 10 000 AEs) (12).

En termes de conséquences neurologiques à long terme, les données disponibles distinguent nettement les anciens professionnels des amateurs. Plusieurs études indiquent que les anciens athlètes amateurs ne présentent pas un risque accru de développer des troubles cognitifs, psychiatriques ou neurodégénératifs (Alzheimer, Parkinson, SLA), comparés à la population générale. Cependant, chez les anciens joueurs professionnels de football américain ou de soccer, une surmortalité liée aux maladies neurologiques telles que la démence et la sclérose latérale amyotrophique (SLA) a été rapportée (2).

Une étude comparative entre des anciens rugbymen professionnels (ER), amateurs (AR) et non sportifs (NC) révèle que les professionnels rapportent un nombre significativement plus élevé de commotions sportives ($5,9 \pm 6,3$ pour ER vs $3,7 \pm 6,3$ pour AR ; $p = 0,022$). Ce cumul est associé à une augmentation des symptômes dépressifs, de l'anxiété, des troubles du sommeil et de la concentration, avec des effets plus marqués au-delà de cinq commotions déclarées (18).

Cependant, cette tendance n'est pas uniforme. Une revue systématique révèle que dans certains contextes (rugby, hockey sur glace), les différences de risque entre les niveaux de pratique ne sont pas toujours significatives, voire parfois inversées (11). Deux études ont montré que le risque de commotion était plus élevé dans les divisions inférieures du football universitaire américain par rapport à la meilleure division, probablement en raison d'un niveau de jeu moins technique, de protections de moindre qualité, et du cumul des rôles offensifs et défensifs par les mêmes joueurs (19).

En conclusion, les sportifs professionnels semblent plus à risque de subir des commotions cérébrales et leurs conséquences défavorables mais cela est à nuancer devant le moins bon niveau de déclaration des commotions au niveau amateur. En effet, le nombre de TBI a tendance à être sous-évalué chez les amateurs, à cause de l'accès limité au soin ou à une méconnaissance des symptômes et de la maladie (20).

3. Incidence de l'âge sur le risque de commotion cérébrale

L'âge est un autre facteur de risque souvent reconnu mais complexe dans l'épidémiologie des commotions cérébrales. La littérature rapporte des résultats contradictoires selon les disciplines et le niveau de pratique et les tranches d'âge étudiées.

Plusieurs études montrent une augmentation du risque de commotion avec l'âge chez les jeunes athlètes. Une étude portant sur les joueurs de football américain dans les youths leagues montre une hausse du taux de commotions de 0,93 pour 1 000 expositions athlétiques (EA) chez les 8–10 ans à 2,53 pour 1 000 EA chez les 11–12 ans (19). De même, dans une étude sur plus de 3 700 commotions, les athlètes de 10–14 ans et 15–18 ans présentent un risque plus élevé que les enfants de 5–10 ans. Cette tendance est partiellement attribuée à l'introduction de contacts physiques à partir d'une limite d'âge selon le sport en question, avec des contacts plus rudes (11).

Par ailleurs, d'autres données corroborent cette influence de l'âge. Une plus grande fréquence d'antécédents de commotion est retrouvée chez des athlètes universitaires par rapport à des athlètes de niveau lycéen : 36 % des athlètes universitaires ont un historique de commotions multiples contre 7,7 % des lycéens (21).

Certaines revues modèrent cette relation en ne trouvant aucune différence significative de risque entre les groupes d'âge dans certaines disciplines. Une méta-analyse menée sur le football et le hockey féminin entre jeunes et adolescentes ne révèle pas de différence d'incidence entre les groupes (<15 ans vs >15 ans) (22). De même, plusieurs études ne retrouvent pas de lien entre l'âge et le risque de commotion dans le rugby amateur, le hockey ou le lacrosse (11).

Bien que l'incidence des commotions selon l'âge des athlètes ne sont pas clairement établie, les jeunes athlètes présentent une vulnérabilité physiologique accrue en raison du développement incomplet de leur système nerveux central et musculaire. Le déséquilibre entre la taille de la tête et la faiblesse musculaire cervicale chez les enfants pourrait aussi contribuer à une instabilité accrue lors des impacts (23). Cela explique en partie les délais de récupération plus longs observés et le risque de lésion plus grave chez les jeunes athlètes (5,23).

Cependant, le niveau de jeu et l'intensité augmentent avec l'âge, entraînant des impacts potentiellement plus violents. Dans une étude comparative entre lycéens et athlète universitaires, ces derniers présentaient un taux plus élevé de perte de connaissance (34 % vs 11 %) (21).

Pour résumer, l'âge semble influencer à la fois la fréquence et la sévérité des commotions cérébrales, mais de manière non linéaire. Les adolescents et adultes sont plus souvent exposés en raison de l'intensification des contacts, alors que les enfants plus jeunes présentent une fragilité biologique accrue. Il n'y a donc pas de consensus clair sur l'incidence de l'âge sur les commotions cérébrales chez les sportifs.

4. Incidence du genre

L'ensemble des données épidémiologiques issues de la littérature converge vers une incidence plus élevée des commotions cérébrales chez les femmes que chez les hommes dans des sports similaires, au même niveau de jeu.

Les athlètes féminines présentent un risque relatif plus important que leurs homologues masculins dans certains sports comme le football et le basketball. Ces sports présentent un surrisque relatif (RR, Risque Relatif) accru de 1,5 à 2,5 fois chez les femmes (11,13,24). Ces différences de taux apparaissent dans des sports où les règles sont identiques entre sexes et où aucun équipement protecteur spécifique (ex. : casque) n'est imposé, renforçant l'hypothèse d'une vulnérabilité intrinsèque (13,25). Ce phénomène est largement documenté dans la littérature, bien que certaines disciplines comme le hockey sur glace ou le lacrosse ne montrent pas systématiquement de différences de risque significatives entre les sexes, ce qui peut s'expliquer par des variations dans les règlements et le port de protections (11,13,25).

Plusieurs hypothèses physiologiques et biomécaniques ont été proposées pour expliquer cette sur-incidence féminine. Un développement musculaire cervical plus faible, une plus grande accélération angulaire de la tête après impact, ainsi qu'un rapport tête/ballon défavorable en football, rendent les athlètes féminines plus vulnérables aux mécanismes d'accélération-décélération impliqués dans les commotions (11,13,25,26).

L'incidence pourrait être amplifiée par la tendance qu'ont les femmes à déclarer plus fréquemment leurs symptômes. Bien que ce facteur soit évoqué, les preuves demeurent hétérogènes et parfois contradictoires (11,13,19,25).

De plus, les données de résultats aux tests neurocognitifs suggèrent aussi une divergence entre les genres. Une étude comparant les performances cognitives post-traumatiques chez 131 athlètes a montré que 57 % des femmes présentaient un déclin cognitif significatif contre seulement 33 % des hommes ($p = 0.012$), malgré une sévérité clinique initiale comparable entre les sexes (24). Les femmes déclaraient aussi un nombre plus élevé de symptômes (fatigue, troubles de concentration, vertiges) (24).

Lorsque l'analyse est restreinte aux sports comparables et à exposition équivalente, le sexe féminin ressort comme un facteur de risque significatif de subir une commotion cérébrale avec des effets cognitifs post-traumatiques plus marqués.(26) Bien que certaines études nuancent cette conclusion en raison de limites statistiques (faible taille d'échantillon ou étude rétrospective) (11,25).

Ces éléments justifient l'adoption de stratégies de prévention, de diagnostic et de réhabilitation sensibles au genre (26).

III. Mécanismes des commotions cérébrales

A. Mécanisme de l'impact et de l'accélération-décélération

Lorsque la tête, voire le corps, subit un impact. Une accélération et décélération brusque se produit sur le cerveau, entraînant des forces de cisaillement linéaires ou rotationnelles. Ces forces de cisaillement affectent les neurones, et plus particulièrement les axones longs et fragiles de la zone sous-corticale pouvant aller jusqu'à une déconnexion de ces axones (27,28).

Ce phénomène génère une lésion axonale diffuse (LAD) qui est caractérisée par un étirement et une déformation des axones (Voir Figure 2). Cette déformation mécanique des axones peut perturber le transport axonal, essentiel pour la communication entre les neurones (29).

Cette LAD va avoir un impact sur la biochimie neurologique.

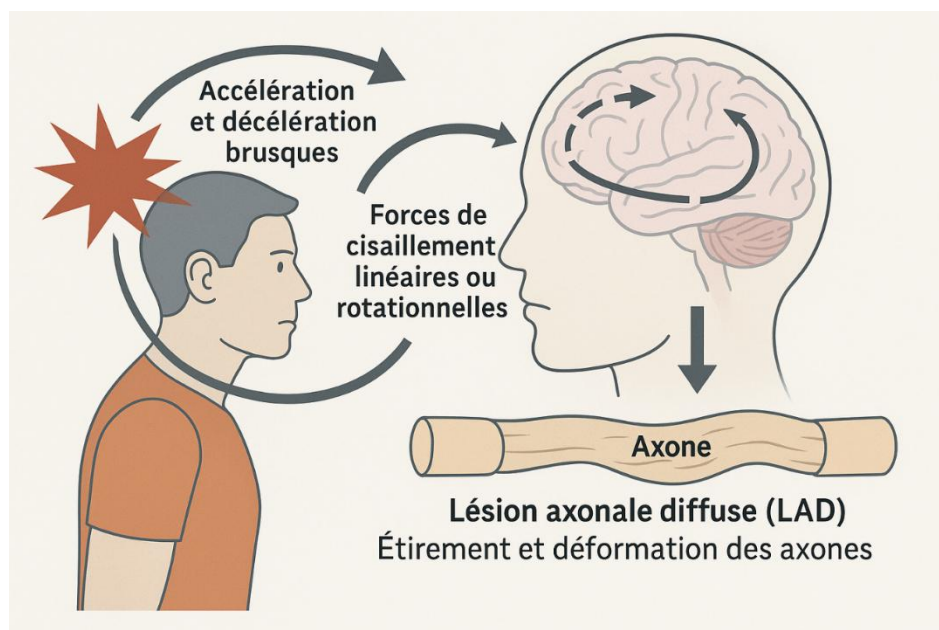


Figure 2: Illustration du mécanisme de la lésion axonale diffuse

B. Cascade Neurochimique : Excitotoxicité

Le traumatisme mécanique se traduit par un traumatisme chimique complexe en déclenchant une cascade neurochimique via une perturbation des membranes cellulaires neuronales. Dans cette partie, nous verrons comment la libération de glutamate et l'activation des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), provoquent un excès de calcium intracellulaire. Cet excès de calcium intracellulaire conduit à une réaction en chaîne avec l'activation d'enzymes dégradatives et un dysfonctionnement mitochondrial. Ce phénomène cumulatif s'appelle la cascade excitotoxique. Cette cascade neurochimique peut provoquer des dommages neuronaux pouvant aller jusqu'à l'apoptose neuronale. Voici un approfondissement des principaux processus impliqués (27,28).

1. Libération de Glutamate et Activation des Récepteurs NMDA

Lorsque les neurones subissent un stress mécanique comme le phénomène d'accélération-décélération, ils relarguent une grande quantité de glutamate dans les synapses via un mécanisme de mécanoporation de la membrane lipidique (28,30). Cette mécanoporation permet l'efflux de potassium et l'influx de sodium et de calcium menant à une hyperactivation des canaux ioniques voltage-dépendants. Le glutamate est le principal neurotransmetteur responsable de l'excitation du système nerveux central. Il est habituellement régulé pour éviter une suractivation neuronale.

Le glutamate se lie aux récepteurs ionotropes NMDA, AMPA et kainate sur les neurones post-synaptiques. Cette libération excessive de glutamate suite à la commotion cérébrale entraîne une suractivation des récepteurs NMDA, favorisant une entrée massive de calcium intracellulaire (27,28).

2. Conséquences de l'Excès de Calcium Intracellulaire

Le calcium est un second messager intracellulaire crucial dans la régulation du système nerveux central. Par conséquent, un excès de calcium peut entraîner plusieurs effets néfastes :

a) Activation des Enzymes Dégradatives

L'excès de calcium intracellulaire induit un déséquilibre calcique causé par l'activation des récepteurs NMDA. Ce déséquilibre calcique provoque l'activation d'enzymes dégradatives

Les calpaïnes, protéases dépendantes du calcium, sont activées par l'élévation de la concentration de calcium intracellulaire. L'activation de la calpaïne-2 entraîne la dégradation de protéines cytosquelettiques, l'accumulation de la protéine tau hyperphosphorylée et l'activation des astrocytes et des microglies. Cela contribue à l'inflammation et à la dégénérescence neuronale (29).

Parallèlement, le surplus de calcium intracellulaire conduit à l'activation de la protéine kinase II dépendante du couple calcium/calmoduline (CaMKII) (31). Cette activation conduit à la phosphorylation des sous-unités des récepteurs AMPA et des facteurs de transcription. L'activation persistante de la CaMKII est associée à une difficulté dans la région de l'hippocampe et entraîne une perte de souvenir et des troubles de la mémoire (32).

L'excès de calcium intracellulaire après un traumatisme crânien stimule l'activation des phospholipases, en particulier la phospholipase A2 (PLA2G4A), ce qui conduit à l'hydrolyse des phospholipides membranaires. Cette hydrolyse mène à la libération d'acide arachidonique, un précurseur des éicosanoïdes tels que les prostaglandines (PG) et leucotriènes (LT) via les enzymes cyclooxygénase (COX) et lipoxygénase (LOX). Ces métabolites exercent une influence pro-inflammatoire majeure, amplifiant la peroxydation lipidique entraînant une augmentation significative du stress oxydatif (30,32).

Ainsi, l'excès de calcium intracellulaire constitue un moteur essentiel de la cascade biochimique pathologique provoquée par la commotion cérébrale. L'activation des calpaïnes, des kinases et des métalloprotéinases, contribue à la dégradation des structures neuronales, à l'inflammation et à la mort cellulaire. Ces mécanismes seront détaillés plus tard.

b) Dysfonctionnement mitochondrial

L'excès de calcium intracellulaire suite à un traumatisme crânien provoque un dysfonctionnement mitochondrial profond, un processus central dans la physiopathologie des lésions cérébrales traumatiques.

Ce dysfonctionnement résulte de mécanismes multiples, parfois synergiques.

L'influx de calcium dans les mitochondries induit par l'activation prolongée des récepteurs NMDA, provoque une surcharge calcique mitochondriale. Cette surcharge perturbe le transport des électrons, réduisant la production d'ATP et augmentant la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Les ROS, en retour, altèrent les protéines mitochondriales, les lipides membranaires et l'ADN mitochondrial, initiant un cycle d'endommagement progressif et irréversible des mitochondries (28,33).

Par ailleurs, l'activation des phospholipases et la production de métabolites inflammatoires augmentent la perméabilité mitochondriale et déclenchent la libération de cytochrome c dans le cytosol, activant ainsi la cascade apoptotique (34).

Enfin, une mTBI perturbe également les processus de fission et fusion mitochondriale, nécessaires à la réplication, via une atteinte des protéines mitochondriales telles que Drp1 (dynamin-related protein 1) et OPA1 entraînant un morcellement mitochondrial (35).

Les résultats d'études corroborent une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) au sein des mitochondries neuronales, accompagnée d'une dépolarisation du potentiel membranaire mitochondrial ($\Delta\Psi_m$), d'un gonflement des mitochondries et d'une réduction significative de la synthèse d'ATP (36,37).

En somme, le dysfonctionnement mitochondrial dans les mTBI, résultant de l'excès de calcium intracellulaire, entraîne une perte de production d'énergie, une accumulation de ROS, une altération de la dynamique mitochondriale et une induction de l'apoptose neuronale. Ces mécanismes interdépendants causent une perturbation de l'homéostasie énergétique.

C. Dysfonctionnement de la barrière Hémato-Encéphalique

Outre la cascade excitotoxique, un autre mécanisme va accentuer le stress oxydatif et participer à la neuro-inflammation. En effet, en cas de commotion cérébrale ou de traumatisme crânien, la barrière hémato-encéphalique (BHE) peut être compromise, ce qui entraîne plusieurs conséquences néfastes sur le fonctionnement neuronal et la santé cérébrale globale.

1. Structure et fonction de la Barrière Hémato-Encéphalique

La BHE est une interface multicellulaire qui préserve l'homéostasie du microenvironnement cérébral en régulant de manière sélective le passage des molécules, cellules et agents pathogènes entre la circulation sanguine et le parenchyme cérébral.

La BHE, composée de cellules endothéliales capillaires, jointes par des jonctions serrées (tight junctions), est soutenue par les péricytes, les astrocytes et une lame basale extracellulaire.

Les cellules endothéliales de la BHE expriment des protéines de jonction telles que la claudine-5, l'occludine et la ZO-1, qui assurent son imperméabilité aux grosses molécules hydrophiles et aux composés neurotoxiques. Les astrocytes, en particulier, régulent l'expression de ces protéines via des signaux trophiques, tandis que les péricytes interviennent dans le contrôle de la perméabilité et de la réparation vasculaire (38–40).

2. Mécanismes du dysfonctionnement de la BHE

Lors d'une commotion cérébrale, plusieurs mécanismes contribuent à l'altération de la BHE.

Le traumatisme initial exerce un stress mécanique direct sur les cellules endothéliales et les jonctions serrées (occludine, claudine-5, ZO-1), perturbant l'intégrité de la BHE. Cette atteinte mécanique est rapidement suivie d'une réponse inflammatoire aiguë avec libération de cytokines pro-inflammatoires telles que

l'interleukine-1 β (IL-1 β) et le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α). Ces médiateurs augmentent la perméabilité parenchymateuse en altérant les structures des jonctions serrées.

De plus la production de radicaux libres post-TBI, conséquence du dysfonctionnement mitochondrial, vient aussi activer les MMPs (métalloprotéinases matricielles) (38).

Les métalloprotéinases matricielles (MMP-2, MMP-3 et MMP-9) ont aussi une incidence sur la BHE. Ces enzymes dégradent les composants de la matrice extracellulaire (collagène) et les protéines des jonctions serrées de la barrière hémato-encéphalique (BHE), favorisant sa dégradation et l'augmentation de sa perméabilité. (41).

Par ailleurs, les aquaporines, en particulier l'AQP4, exprimées sur les pieds astrocytaires sont impliquées dans la régulation de l'eau au niveau de la BHE. AQP4 est surexprimée suite à une mTBI et vient perturber l'homéostasie hydrique, contribuant à l'œdème vasogénique, aggravant l'impact du traumatisme sur la BHE (43).

En somme, la rupture de la BHE résulte d'une interaction complexe entre altération mécanique initiale et stress oxydatif se traduisant par une dégradation de la BHE et une perméabilité excessive.

3. Conséquences du dysfonctionnement de la BHE

La perméabilité accrue de la BHE vient amplifier les cascades inflammatoires, immunologiques et dégénératives via plusieurs phénomènes.

Premièrement, l'atteinte de la BHE impacte la clairance du glutamate dans le système nerveux central. Le transport actif et le recyclage du glutamate s'effectue par des transporteurs astrocytaires GLT-1 (EAAT2) et GLAST (EAAT1), responsables de plus de 90 % de l'élimination du glutamate dans le cortex cérébral. Ces transporteurs voient leur expression diminuée à cause de l'atteinte de la BHE engendrant un déficit de recapture. Par conséquent, la cascade excitotoxique est prolongée par une suractivation prolongée des récepteurs glutamatergiques (32).

La perméabilité accrue de la BHE favorise également l'infiltration de leucocytes et la persistance d'une neuro-inflammation. Les cytokines pro-inflammatoires comme

l'IL-6, le TNF- α et l'IL-1 β s'accumulent dans le parenchyme cérébral, contribuant à une activation prolongée des cellules microgliales et astrocytaires (40,44).

De plus, des études ont mis en évidence que la perturbation de la BHE engendre le passage de fer dans le cerveau. L'accumulation excessive du fer dans le cerveau, fréquente dans les mTBI, aggrave le stress oxydatif mitochondrial via la réaction de Fenton (45). Cette surcharge en fer est également corrélée à des troubles cognitifs, en particulier à une altération de la plasticité synaptique, comme démontré dans des modèles pré-cliniques (44).

La dégradation de la BHE par les métalloprotéinases matricielles (MMP) contribue à l'œdème vasogénique qui facilite le passage des protéines plasmatiques et liquides dans le tissu cérébral, induisant une élévation de la pression intracrânienne. Cette action accentue la pénétration d'agents pro-inflammatoires et contribue aux lésions neuronales (38,41).

La restauration de l'intégrité de la BHE est un processus complexe et souvent prolongé après une commotion cérébrale. Les mécanismes de réparation incluent une réduction de l'inflammation par la modulation de la réponse inflammatoire et une diminution du stress oxydatif.

D. Inflammation et Dysfonctionnement Neurogénétique

L'activation des enzymes dégradatives, le stress oxydatif ainsi que la perméabilité de la BHE engendrent une réaction neuro-inflammatoire complexe.

Dès les premières heures suivant le traumatisme, une libération massive de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 β (IL-1 β), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interleukine-6 (IL-6) est observée (28,41,44,46).

Cette libération est initiée par des signaux de danger intracellulaires associés aux mitochondries (mtDAMPs) en conséquence de l'atteinte mitochondriale tels que l'ADN mitochondrial (mtDNA) et l'ATP. Ces mtDAMPs vont activer l'inflammasome NLRP3, qui convertit la pro-caspase-1 en sa forme active. La caspase-1 active ainsi formée permet la maturation des cytokines inflammatoires, notamment l'IL-1 β et l'IL-18, amplifiant la réponse inflammatoire (33).

Les microglies, activées dès les premières heures, adoptent un comportement pro-inflammatoire caractérisé par l'expression accrue de CD32, TNF- α , IL-1 β (47). Ce phénotype évolue au cours du temps vers une expression mixte pro- et anti-inflammatoire (Lgals3, IGF-1), atteignant un pic à 3 jours post-traumatiques avant de revenir à la normale vers 7 jours (47). Les astrocytes participent également à la production locale de cytokines inflammatoires et interagissent de manière synergique avec les microglies, amplifiant la neuroinflammation (33,46).

Parallèlement, la production de ROS et de mtDAMPs active la voie NF- κ B. Cela permet au facteur de transcription NF- κ B de se transloquer dans le noyau, où il stimule l'expression de gènes pro-inflammatoires, incluant des cytokines, chimiokines et molécules d'adhésion. De plus, NF- κ B augmente l'expression de l'inflammasome NLRP3, établissant une boucle de rétroactivation qui entretient une inflammation chronique (33).

L'IL-1 β , produite par les cellules gliales, joue un rôle central dans l'activation de la réponse immunitaire locale, la perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BHE), prolongeant l'activation des microglies et la formation d'œdèmes cérébraux (38,41,44,46). Cette cytokine, dont la production est dépendante de la caspase-1 mais également modulée par les métalloprotéinases matricielles (MMP-2, MMP-3, MMP-9), persiste plusieurs jours post-traumatiques et participe activement à la cascade inflammatoire (33,38,41,44).

Le TNF- α , un médiateur précoce de la neuro-inflammation, est détecté rapidement après une commotion, avec un pic dans les heures suivant l'impact. Son action dépend de l'activation différentielle de ses récepteurs TNFR1 et TNFR2, conférant respectivement des propriétés neurotoxiques (activation de caspases, voie NF- κ B) et neuroprotectrices (41,44,46). TNF- α contribue à l'augmentation de la perméabilité de la BHE, à la progression de l'œdème et à l'infiltration de leucocytes périphériques. Cette cytokine est elle aussi régulée par l'activité des MMPs, qui participent à son activation depuis sa forme précurseur (38).

Les MMPs (MMP-9, MMP-7) exercent également un contrôle indirect via leur effet sur le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Bien que le VEGF favorise normalement l'angiogenèse, une surexpression post-traumatique induite par les MMPs entraîne la dégradation de son propre récepteur, VEGFR-2, via clivage protéolytique. Cette sur- disponibilité de VEGF non seulement compromet la

réparation vasculaire, mais stimule la caspase-1, favorisant l'apoptose cellulaire. La caspase-1 transforme également le pro-IL-1 β en IL-1 β actif, ce qui renforce la neuroinflammation (38,42).

L'IL-6, dont la production est stimulée par le TNF- α via la voie NF- κ B, exerce des effets ambivalents. Bien qu'elle soit capable d'amorcer des réponses neuroprotectrices via la production de facteurs neurotrophiques tels que NGF, une surexpression prolongée est associée à des dysfonctionnements neurologiques chroniques (33,41,46).

Enfin, les cytokines anti-inflammatoires, en particulier le TGF- β , sont également impliquées. Le TGF- β , produit par les cellules gliales et régulé par les MMPs, exerce un rétrocontrôle négatif sur la réponse inflammatoire en inhibant IL-1, IL-6 et TNF- α . Cependant, sa surexpression prolongée pourrait favoriser une immunosuppression délétère. (38,41,46)

E. Perturbation de l'homéostasie énergétique

L'homéostasie énergétique est perturbée par le dysfonctionnement mitochondrial et la neuro-inflammation

Tout d'abord : l'efflux de potassium et l'influx de calcium stimulent de manière excessive les pompes ioniques ATP-dépendantes, provoquant une consommation accrue d'ATP (27,28).

Parallèlement à la stimulation excessive des pompes ioniques ATP-dépendantes, le flux sanguin cérébral est souvent réduit après une commotion cérébrale, un phénomène connu sous le nom de "hypoperfusion cérébrale". Cette diminution de l'apport en glucose et en oxygène exacerbe le besoin énergétique cérébral (41).

La demande énergétique est exacerbée via une autre voie : l'activation de la protéine kinase IV dépendante du calcium/calmoduline (CaMKIV). Une heure après un TBI, l'activation de CaMKIV dans l'hippocampe entraîne une phosphorylation accrue des protéines synaptiques, augmentant les besoins énergétiques neuronaux (18).

Ensuite, l'activation des MMPs (MMP-2, MMP-3 et MMP9) lors des TBI conduit à une dégradation de la matrice extracellulaire par augmentation de la perméabilité, favorisant l'inflammation et augmentant la demande énergétique des cellules (38,41).

Avec l'ensemble de ces mécanismes, la demande énergétique est conséquente et le cerveau n'est pas en mesure de produire suffisamment d'ATP pour répondre à cette demande accrue induit par le dysfonctionnement mitochondrial. Cela crée un déficit énergétique sévère, connu sous le nom de "crise énergétique". Ce déséquilibre énergétique perturbe les fonctions synaptiques et favorise la neurodégénérescence.

Le rétablissement de l'homéostasie ionique par la pompe Na⁺/K⁺-ATPase consomme beaucoup d'ATP et de glucose. Une hyperglycolyse ainsi qu'une augmentation de l'ADP se produit. Pendant cette période de vulnérabilité métabolique, qui peut durer de quelques heures à plusieurs jours, le cerveau est particulièrement sensible à tout nouveau traumatisme (27).

Ainsi, la perturbation de l'homéostasie énergétique dans les TBI est principalement causée par une surcharge calcique mitochondriale, une augmentation du stress oxydatif et une altération de la chaîne respiratoire.

F. Apoptose Neuronale

Si les niveaux de calcium restent élevés de manière prolongée, cela active les voies apoptotiques, impliquant des protéases telles que les calpaïnes, caspases, et phospholipases.

D'une part, la surcharge calcique déclenche l'ouverture des pores de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP), favorisant la libération de cytochrome c dans le cytosol. Cette libération active la caspase-9, une protéase initiatrice, qui à son tour active la caspase-3, une exécutrice clé de l'apoptose. Ce processus est accompagné de la fragmentation de l'ADN, de la condensation de la chromatine et du démantèlement des composants cellulaires essentiels (28).

Ensuite l'accumulation excessive de fer, vu précédemment, exacerbe l'apoptose neuronale via le stress oxydatif mitochondrial. Des modèles murins exposés à une surcharge en fer montrent une augmentation significative de l'expression de Bax, une protéine pro-apoptotique, et une diminution de Bcl-2, une protéine anti-apoptotique, favorisant ainsi l'activation de la voie mitochondriale de l'apoptose (45).

Parallèlement, l'activation de CaMKIV, consécutive à l'influx calcique, module cet équilibre pro/anti-apoptotique en régulant l'expression de Bax et la diminution de Bcl-2 dans l'hippocampe (31).

La calpaïne-2, activée par l'influx calcique, joue un rôle majeur dans l'apoptose neuronale en dégradant des protéines synaptiques essentielles comme la spectrine et la synapsine, compromettant ainsi la transmission synaptique et perturbant l'intégrité structurelle des neurones (29).

Par ailleurs l'activation des métalloprotéinases matricielles (MMPs), en particulier MMP-2 et MMP-9, induit la dégradation des protéines de la matrice extracellulaire et des jonctions serrées de la barrière hémato-encéphalique. Ce processus facilite l'infiltration de cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 β et le TNF- α , qui activent les caspases et intensifient l'apoptose neuronale (38).

De plus, l'excès de calcium stimule la phospholipase A2 (PLA2), produisant des métabolites lipidiques neurotoxiques, tels que l'acide arachidonique, qui aggravent l'endommagement membranaire et déclenchent la mort neuronale par apoptose (30,32).

Ainsi, l'apoptose neuronale dans les TBI résulte d'un complexe réseau de signaux déclenchés par l'excès de calcium intracellulaire, impliquant des perturbations mitochondriales, l'activation de protéases et l'expression de gènes pro-apoptotiques (voir Figure 3). Ce processus conduit à la perte irréversible de neurones et aux déficits neurologiques post-traumatiques de manière significative (27).

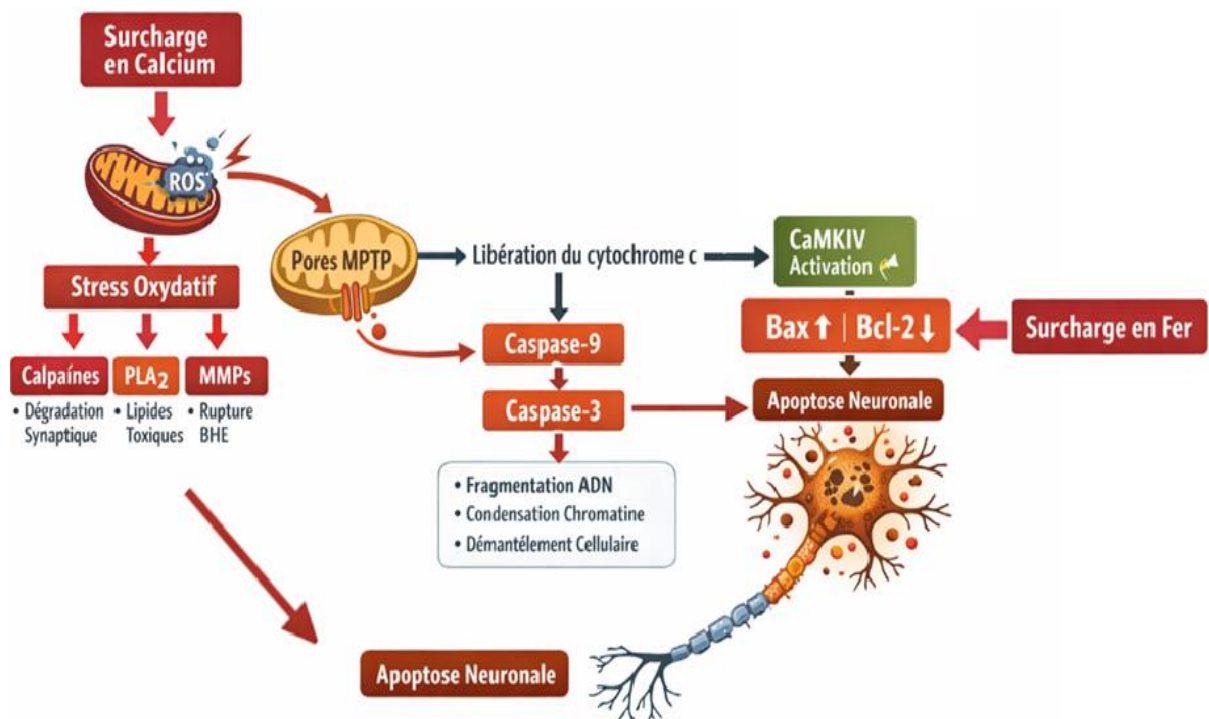


Figure 3: Schéma récapitulatif des mécanismes conduisant à l'apoptose neuronale dans les mTbi

G. Neurodégénérescence chronique

L'accumulation de commotions cérébrales liées au sport peut engendrer des mécanismes inflammatoires persistants et un stress oxydatif chronique.

La surcharge en fer, prolongée jusqu'à 12 mois après le premier impact, contribue à une toxicité chronique. Les anomalies retrouvées sur les protéines régulatrices du fer (transferrine, ferritine, ferroportine) engendrent la génération de ROS et l'exacerbation de l'apoptose neuronale qui peut devenir durable (37).

L'activation persistante de la microglie, via les voies inflammatoires NF- κ B et NLRP3, favorise la production de cytokines pro-inflammatoires et d'espèces réactives de l'oxygène, induisant une neurotoxicité progressive. Cette inflammation chronique non résolue compromet la plasticité synaptique. Plusieurs facteurs de susceptibilité génétique, notamment *APOE- ϵ 4* et *TREM2*, exprimés par les cellules gliales, ont été identifiés comme amplificateurs de la réponse inflammatoire et du risque de neurodégénérescence (48).

Par ailleurs, un dysfonctionnement du système ubiquitine-protéasome, exacerbé par le stress oxydatif post-commotionnel, compromet la dégradation des protéines endommagées et favorise leur agrégation (28). Cela est particulièrement

marqué pour les agrégats de protéines tau et amyloïde- β , deux biomarqueurs clés associés à la dégénérescence synaptique et cognitive. Ce phénomène, associé à une perturbation de l'homéostasie calcique et énergétique, altère durablement les réseaux neuronaux conduisant à une réduction de la plasticité cérébrale et à des troubles de la mémoire chroniques observés chez les patients (27,28).

Ces mécanismes peuvent persister bien au-delà de la phase aiguë de la blessure, entraînant une inflammation non résolue, une atteinte des synapses, et une neurodégénérescence progressive pouvant découler vers des pathologies neurodégénératives chroniques comme l'encéphalopathie traumatique chronique (CTE) ou la maladie d'Alzheimer (AD), surtout lorsque la fréquence des impacts empêche une récupération métabolique adéquate entre chaque blessure (voir Figure 4) (27,28,49).

Figure 4: Schéma représentant le mécanisme physiopathologique des commotions cérébrales

IV. Manifestations cliniques des commotions cérébrales

Les commotions cérébrales, également appelées traumatismes crâniens légers (TCL), se caractérisent par une variété de manifestations cliniques, reflétant les altérations fonctionnelles transitoires voire persistantes (voir Figure 5). Ces manifestations peuvent être regroupées en plusieurs catégories : symptômes physiques, cognitifs, émotionnels. Les symptômes cliniques peuvent varier d'une personne à l'autre, mais certains symptômes sont plus fréquemment observés (27,28,50).

A. Symptômes physiques

1. Céphalées persistantes

Les céphalées constituent l'un des symptômes physiques les plus fréquents et évidents après une commotion cérébrale, survenant chez plus de 90 % des patients dans les heures suivant le traumatisme crânien léger. La majorité des patients voient ces douleurs régresser dans les 7 à 14 jours. Cependant, environ 15 à 25 % d'entre eux développent des céphalées post-traumatiques persistantes (chronic post-traumatic headache, ou CPTH) qui peuvent durer plusieurs mois, voire devenir chroniques au-delà de 3 mois. Ce pourcentage augmente significativement chez les sujets ayant subi des commotions cérébrales à répétition comme les athlètes de sports de contact (51).

Les céphalées post-traumatiques chroniques miment souvent des formes primaires de céphalée comme la migraine (dans près de 70 % des cas) ou les céphalées de tension, mais leur origine est neuropathique ou neurovasculaire, liée à des altérations du métabolisme cérébral et/ou de l'inflammation neurogénique. Les imageries cérébrales (IRM fonctionnelle, DTI) révèlent des anomalies dans les régions frontales ou temporales corrélées aux circuits nociceptifs et à la modulation de la douleur (52).

2. Troubles de l'équilibre et vertiges

Les troubles de l'équilibre et les sensations de vertige constituent l'un des symptômes fréquents dans le cadre des commotions cérébrales.

Chez les athlètes ayant subi plusieurs épisodes de commotion légère (mTBI), les troubles de l'équilibre peuvent persister au-delà de la phase aiguë et devenir chroniques (53). La persistance des troubles de l'équilibre semble également corrélée avec la présence de dysfonctionnements vestibulo-oculaires, notamment des altérations du réflexe vestibulo-oculaire (VOR)

Ces perturbations vestibulaires traduisent une atteinte des structures cérébrales impliquées dans le contrôle postural, comme le cervelet, le tronc cérébral ou les voies vestibulaires corticales. Cette dégradation progressive peut être observée cliniquement par une instabilité prolongée, une peur de tomber, et une altération de la performance motrice lors d'activités complexes comme la marche sur terrain irrégulier ou la course avec changements de direction (54,55).

3. Sensibilité à la lumière et au bruit (photophobie, phonophobie)

La photophobie et la phonophobie constituent deux symptômes sensoriels fréquemment rapportés dans le tableau clinique des commotions cérébrales légères (5). Dans les cas de traumatismes uniques, la photophobie et la phonophobie tendent à régresser dans un délai de deux à trois semaines, en fonction de la sévérité initiale et du profil neurologique du patient.

Des études d'imagerie cérébrale fonctionnelle ont mis en évidence une suractivation de régions thalamiques et corticales impliquées dans la modulation des signaux visuels, confirmant l'existence de circuits sensoriels désinhibés après traumatisme.

Ces troubles peuvent devenir persistants dans le syndrome post-commotionnel qui est aggravé en cas de commotions répétées chez les sportifs (56–58).

Ces symptômes, bien que parfois considérés comme mineurs, traduisent une altération significative de l'intégration sensorielle au niveau central, et peuvent avoir un impact fonctionnel notable sur la qualité de vie des patients.

4. Nausées et vomissements

Les nausées et vomissements font partie des symptômes précoces les plus fréquemment rencontrés après une commotion cérébrale légère, en particulier au cours des premières heures suivant le traumatisme. Leur survenue est classiquement interprétée comme le reflet d'une activation du centre du vomissement (27).

Chez les individus ayant subi une commotion cérébrale isolée, les symptômes tendent à se résorber dans les jours suivants. Toutefois, leur intensité et leur durée peuvent être majorées par d'autres facteurs comme des facteurs génétiques ou épigénétiques. De plus, il pourrait exister une relation entre le nombre de commotions cérébrales antérieures et le développement du syndrome post-commotionnel (PCS) engendrant des nausées persistantes. Des données indiquent que les athlètes ayant subi des commotions précédentes présentent des schémas de récupération plus longs que ceux n'ayant jamais eu de commotion stress post-traumatiques (58).

5. Fatigue chronique et troubles du sommeil

La fatigue chronique et les perturbations du sommeil sont des symptômes fréquents et invalidants des suites des SRC.

Les troubles du sommeil post-commotionnels sont courants mais souvent négligés lors de l'évaluation clinique initiale. Une étude antérieure avait montré que jusqu'à 70 % des athlètes commotionnés déclaraient des troubles du sommeil à court et à long terme au cours de la récupération. Ces troubles incluent : difficulté d'endormissement, agitation nocturne, hypersomnie, insomnie, réveils nocturnes et fatigue. Ces troubles peuvent persister plusieurs semaines, voire devenir chroniques, même en l'absence d'anomalies objectivables à l'imagerie cérébrale conventionnelle (59).

Ces troubles ont des effets délétères sur la récupération : ils affectent les fonctions physiques, neurocognitives et comportementales. Ils sont associés à une sévérité accrue des céphalées et à des troubles de l'humeur (40,44).

La distinction entre commotions cérébrales isolées et répétées s'avère donc essentielle : alors que la majorité des patients récupèrent un cycle veille-sommeil normal dans les semaines suivant une première commotion, ceux exposés à des impacts répétés présentent une vulnérabilité accrue aux troubles chroniques du

sommeil. Cette susceptibilité peut être exacerbée par d'autres facteurs de risque comme l'anxiété, la douleur persistante ou les comorbidités psychiatriques (60).

B. Symptômes cognitifs

Les commotions cérébrales, même légères, peuvent provoquer des altérations temporaires des fonctions cognitives. Ces symptômes sont souvent les plus handicapants pour les patients, car ils affectent leur capacité à effectuer des tâches quotidiennes et à fonctionner normalement dans leur vie personnelle et professionnelle. Les troubles cognitifs associés aux commotions cérébrales peuvent persister plusieurs jours à plusieurs semaines, voire plus longtemps dans certains cas.

1. Trouble de la mémoire

Les troubles mnésiques constituent l'un des signes cognitifs les plus fréquemment observés à la suite d'une commotion cérébrale, qu'elle soit isolée ou répétée. Ces altérations de la mémoire se classent en deux catégories, les troubles mnésiques à court terme et les troubles de la mémoire à long terme.

Ces perturbations mnésiques sont bien documentées dans la littérature et font d'ailleurs partie des critères diagnostiques cliniques de la commotion, tels que définis dans les recommandations du consensus international de Berlin (45).

Les patients peuvent présenter des amnésies rétrogrades (oubli des événements précédant le traumatisme) ou antérogrades (difficulté à créer de nouveaux souvenirs). La mémoire de travail peut aussi être affectée (5).

Ces troubles de la mémoire résultent de perturbations dans le fonctionnement de l'hippocampe et d'autres structures cérébrales impliquées dans le traitement et le stockage des informations. Ces symptômes peuvent durer de plusieurs jours à plusieurs semaines avant de s'estomper (28).

Les commotions multiples ont été associées à des effets cumulatifs sur le fonctionnement cérébral et les capacités cognitives, incluant l'apparition précoce de troubles de la mémoire voire de démence (27).

Les troubles mnésiques, bien qu'initialement réversibles, peuvent devenir récurrents. Il est possible que les effets cumulatifs des commotions et micro-

commotions chez les joueurs de football favorisent une expression plus précoce de la maladie d'Alzheimer, mais que l'âge reste un facteur dominant, empêchant ces commotions de devenir un prédicteur indépendant de l'apparition de la maladie d'Alzheimer (8).

En résumé, les troubles de la mémoire dans le contexte des commotions cérébrales, bien qu'initialement réversibles dans la majorité des cas isolés, doivent faire l'objet d'une attention particulière lorsqu'ils persistent ou s'amplifient après des épisodes traumatiques répétés. Leur présence traduit une altération fonctionnelle durable des systèmes mnésiques et constitue un marqueur pertinent de la vulnérabilité cérébrale post-traumatique.

2. Difficultés de concentration

Des difficultés de concentration sont un autre symptôme cognitif fréquent dans le tableau clinique des commotions cérébrales liées au sport. Ces difficultés sont souvent rapportées dès la phase aiguë post-traumatique, mais peuvent persister bien au-delà, notamment en cas de traumatismes répétés dans le syndrome post-commotionnel (60).

Il a été rapporté que 40 à 60 % des patients souffrant d'un traumatisme crânien présentent ces troubles de la concentration 1 à 3 mois après la blessure, ce qui peut entraîner une baisse des performances scolaires ou professionnelles (40,42).

Les troubles d'apprentissage et de l'attention ont des caractéristiques communes avec les commotions cérébrales, telles que des difficultés de mémoire, d'attention et de concentration. Les résultats de base des tests neuropsychologiques sont plus faibles chez les personnes souffrant de troubles de l'apprentissage et de l'attention, indépendamment des antécédents de commotion cérébrale, ce qui rend les tests de base plus importants chez les personnes souffrant de troubles de l'apprentissage ou de l'attention (5).

En somme, les troubles de la concentration post-commotion ne doivent pas être sous-estimés : ils peuvent refléter une atteinte durable des circuits attentionnels et constituer un indicateur utile de récupération cérébrale incomplète.

3. Ralentissement cognitif

Les patients atteints de commotions cérébrales peuvent ressentir une sensation de "brouillard mental" ou de ralentissement des processus de pensée, ce qui impacte la prise de décision et le temps de réaction (50). Le temps de réaction peut être augmenté et le traitement de l'information peut sembler plus lent et plus complexe

Sur le plan neurophysiologique, le ralentissement cognitif post-commotionnel est lié à une perturbation du fonctionnement des réseaux neuronaux avec la déconnexion axonale et l'apoptose neuronal responsables de l'intégration rapide et efficace de l'information (28).

De la même manière que pour les difficultés de concentration, le ralentissement cognitif des patients peut durer 1 à 3 mois après la blessure ce qui peut entraîner une baisse des performances scolaires ou professionnelles, puis revenir par la suite à la normal (42). La persistance de ces symptômes est possible dans le cas du syndrome post-commotionnel (56).

De plus les patients peuvent avoir du mal à planifier des activités, organiser leurs pensées ou hiérarchiser les tâches, ce qui peut affecter leur productivité.

Dans les cas de commotions légères répétées, la capacité à reconnaître les erreurs est significativement affaiblie et le ralentissement cognitif pourrait devenir chronique avec des altérations électrophysiologiques persistantes (9).

4. Confusion et désorientation

Après une commotion cérébrale, les patients décrivent souvent un sentiment de détachement de la réalité ou de confusion appelé déréalisation. Si la déréalisation peut être un symptôme psychologique, l'étiologie sous-jacente est probablement vestibulaire. Il a été démontré que la stimulation de l'utricule provoque des sensations de déréalisation (56).

La confusion mentale est une manifestation fréquente, jusqu'à 60% des athlètes ressentant ce symptôme après une commotion (55). Elle est souvent immédiate, transitoire et se résorbe au bout de 14 jours (62). La confusion peut inclure une désorientation temporelle et spatiale, des problèmes de perception et une perception altérée de l'environnement (1). Leur survenue est particulièrement typique de la phase

aiguë post-traumatique et constitue un critère diagnostique reconnu dans les différentes classifications internationales, notamment celles issues du consensus de Berlin (50).

C. Symptômes émotionnels

Les commotions cérébrales peuvent provoquer des altérations significatives de l'humeur et du comportement. Les symptômes émotionnels qui en résultent varient en fonction de la personne, de ses comorbidités, de ses facteurs de risques et de la gravité du traumatisme, mais peuvent inclure une palette large de symptômes tels que l'irritabilité, la dépression, l'anxiété, et une instabilité émotionnelle accrue. Ces symptômes sont parfois sous-estimés, mais ils peuvent avoir un impact profond sur la qualité de vie et le bien-être des individus touchés.

1. Irritabilité et changement d'humeur

Les personnes ayant subi une SRC rapportent souvent des épisodes d'irritabilité inhabituelle ou accrue en phase aiguë de la crise. Ces épisodes d'irritabilité sont fréquents et font partie du diagnostic des commotions cérébrales (4). Elles peuvent se montrer plus réactives ou agressives face à des situations normalement anodines. Cette irritabilité peut être exacerbée par la photophobie, phonophobie (lumière, bruit) ou des efforts cognitifs qui augmentent la fatigue mentale.

Les données cliniques montrent que, dans le cadre d'une commotion cérébrale isolée, les symptômes émotionnels tels que l'irritabilité, les sautes d'humeur ou l'intolérance à la frustration sont fréquents mais généralement transitoires (6).

En revanche, les patients atteints de syndrome post-commotionnel présentent une hyper-irritabilité marquée et une régulation émotionnel limitée. Ces fluctuations émotionnelles peuvent être perturbantes, tant pour le patient que pour son entourage et sont souvent source de conflits interpersonnels (56).

Les athlètes retraités exposés à des mTBI multiples (2 ou plus) présentent une moins bonne maîtrise de soi et des scores d'impulsivité plus élevés par rapport à des groupes témoins.

Les systèmes fronto-limbiques et sous-corticaux pourraient être altérés après un traumatisme crânien. Des études en IRMf (imagerie par résonance magnétique

fonctionnelle) montrent une activation réduite du cortex préfrontal dorsolatéral et du striatum, ainsi qu'une désactivation moins marquée dans les régions frontales et temporales médianes (56).

En somme, bien que l'irritabilité et les changements d'humeur puissent apparaître dans toute forme de commotion cérébrale, leur présentation, leur durée et leur sévérité sont significativement amplifiées en cas d'exposition répétée. Ce profil symptomatique particulier renforce la nécessité d'un dépistage systématique et d'un suivi neuropsychologique spécialisé, notamment chez les sujets à haut risque.

Enfin, il est important de souligner que ces changements d'humeur peuvent également être amplifiés par des facteurs tel qu'une sensibilité génétique, autre comorbidité ou comportement à risque.

2. Dépression et pensées suicidaires à long terme

La relation entre les commotions cérébrales légères répétées et l'émergence de comportements dépressifs incluant les idées suicidaires est aujourd'hui assez bien établie dans la littérature neuroscientifique (62,63).

Alors que la plupart des individus récupèrent sans séquelles notables d'un traumatisme crânien léger isolé, plusieurs études de cohorte et transversales suggèrent un lien significatif entre antécédents de commotions cérébrales répétées, surtout en cas de nombre de commotions supérieur ou égal à 3 (8,62). Le délai de rapprochement entre deux commotions pourraient aussi augmenter la probabilité d'avoir des idées suicidaires (64).

Des mécanismes physiopathologiques ont été proposés pour expliquer ce lien. L'altération de la matière blanche avec la déconnection axonale pourrait être une des raisons (28). Une réduction de l'activité dans le cortex préfrontal dorsolatéral et le striatum et une réduction de la désactivation dans les régions frontales et temporales médianes seraient retrouvées dans les cas de dépression liés aux commotions (56).

Enfin, il est important de souligner que la dépression peut persister, ou émerger, bien après la résolution des autres symptômes post-commotionnels rendant son dépistage essentiel dans le suivi à long terme des athlètes (50).

Cependant, beaucoup d'études s'appuient sur des données rétrospectives et peuvent être sujettes à des biais de mémoire et à des autodiagnostic inexact. En outre, il s'est souvent écoulé de longs intervalles entre l'exposition à la commotion et la déclaration des symptômes de dépression, qui peuvent être influencés par d'autres facteurs qui ne sont pas contrôlés de manière fiable, tels que les événements négatifs de la vie, la consommation d'alcool et de drogues et l'absence de soutien (62).

3. Anxiété

Il existe un lien établi entre les athlètes ayant subi des commotions cérébrales et les symptômes d'anxiété et de dépression de manière concomitante. Les symptômes d'anxiété seuls sont moins fréquents mais restent très représentés (65).

Dans une cohorte de 797 anciens athlètes universitaires, dont environ 39 % avaient un antécédent de commotion, 16,2 % ont rapporté des symptômes anxieux, comparativement à 10,4 % pour la dépression, 5,8 % pour la dépendance à l'alcool, et 3,8 % pour des troubles cognitifs (7).

De nombreux facteurs contribuent à l'anxiété notamment la perception de ses propres déficits cognitifs, la mauvaise performance au travail et la peur des situations sociales. Jusqu'à 80 % des patients atteints de syndrome post-commotionnel présentent une anxiété clinique, et leurs niveaux d'anxiété sont corrélés à la gravité du syndrome post-commotionnel à différents intervalles de temps après un traumatisme crânien (56). De plus l'anxiété post-commotion est un facteur de risque de prolongation du syndrome post-commotionnel.

La dysfonction du système vestibulaire et oculomoteur pourrait être une cause du syndrome post-commotionnel et donc un facteur de risque de développement d'un profil anxieux après la blessure (58) (66).

Par rapport aux symptômes de dépression, les études portant sur les symptômes d'anxiété ont donné des résultats moins cohérents. Compte tenu du nombre relativement faible d'études, il est prématuré de tirer des conclusions sur le lien entre l'exposition aux commotions cérébrales et les symptômes d'anxiété. D'autres études sont nécessaires pour déterminer le type d'anxiété qui peut être associé à la commotion cérébrale (par exemple, attaques/symptômes de panique, anxiété généralisée ou anxiété liée à la santé, cette dernière incluant la crainte de ne pas

retrouver les fonctions antérieures à la commotion, ou la susceptibilité à d'autres blessures ou déficiences (62).

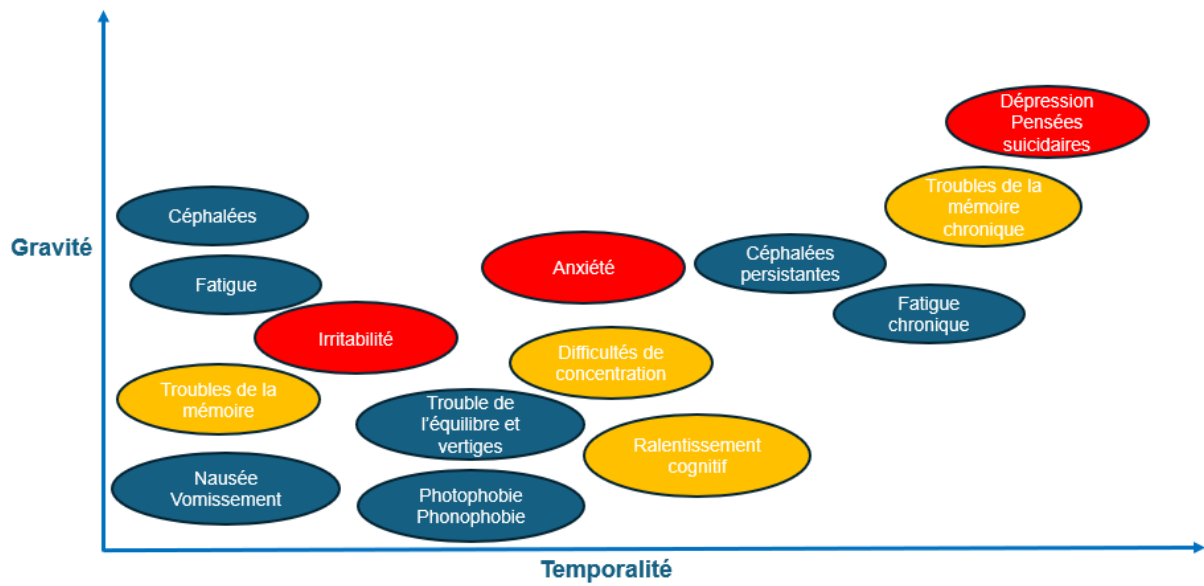


Figure 5: Mappage des symptômes selon leur gravité et leur temporalité

V. Outils cliniques et biologiques de détection des commotions cérébrales

Après avoir vu le mécanisme pathophysiologique de la commotion cérébrale et les symptômes cliniques qu'elle peut engendrer, les moyens de dépister les commotions cérébrales liées au sport seront étudiés.

A. Dépistage via des protocoles cliniques standardisés

La commotion cérébrale engendre son lot de symptômes fluctuant selon la puissance de l'impact, l'accumulation de commotions et le moment du diagnostic. Au vu des données concernant la dégénérescence cérébrale en cas de commotions répétées surtout dans de courts intervalles de temps, il est nécessaire de les dépister le plus rapidement possible.

Le dépistage des commotions cérébrales en contexte sportif repose essentiellement sur l'application de protocoles cliniques standardisés visant à détecter rapidement et efficacement les signes évocateurs de traumatisme crânien léger. En cas de suspicion de commotions, il est nécessaire de retirer l'athlète du jeu immédiatement et de lui faire passer des protocoles de dépistages cliniques (2,67–69).

Parmi les outils les plus largement validés et recommandés, le SCAT6 (Sport Concussion Assessment Tool, 6^e version) constitue actuellement le gold standard clinique selon le dernier consensus en vigueur sur la commotion cérébrale dans le sport (voir Annexe I)

Ce SCAT6 consiste en une évaluation en bord de terrain puis en dehors reposant sur des tests neuropsychologiques rapides, et effectué par un professionnel de santé formé, qui inclut des questions de mémoire contextuelle (questions de Maddocks), le SAC (Standardized Assessment of Concussion), le score de l'échelle de Glasgow (mesure de l'état de conscience) ainsi que des évaluations de la coordination ou dépistage de trouble oculomoteur.

Les outils du SCAT sont les plus efficaces pour distinguer les athlètes commotionnés des athlètes non commotionnés dans les 72 heures suivant la blessure et jusqu'à 7 jours après la blessure, bien que leur utilité clinique semble diminuer après 72 heures (67).

Le Concussion Recognition Tool -6 (CRT6) est une variante simplifiée du SCAT-6 qui permet aux non-professionnels de santé — comme les entraîneurs, parents ou coéquipiers — de reconnaître les signes précoces d'une commotion cérébrale et de décider rapidement du retrait d'un athlète du jeu. Le CRT vise une utilisation immédiate et accessible sur le terrain, en particulier dans les contextes où aucun professionnel de santé n'est disponible.

En raison de sa simplicité, le CRT ne doit jamais être utilisé pour autoriser un retour au jeu : tout joueur suspecté d'une commotion, sur la base du CRT, doit être évalué par un professionnel.

Dans la continuité des outils standardisés de détection et de suivi des commotions cérébrales, le Sport Concussion Office Assessment Tool (SCOAT) est utilisé pour l'évaluation de la commotion cérébrale après la phase aiguë, de 72h à quelques semaines après la blessure.

Il offre une évaluation multidimensionnelle plus approfondie, englobant les symptômes rapportés, l'état neurocognitif, les fonctions vestibulaires, oculomotrices, le sommeil, ainsi que les troubles de l'humeur ou de la régulation émotionnelle. Il repose notamment sur des questionnaires validés comme le Post-Concussion Symptom Scale (PCSS), des tests d'équilibre, et des épreuves de mémoire et d'attention ciblées.

Cet outil permet de compléter le SCAT en cas de symptômes non recensés en plus, de personnaliser la prise en charge selon les profils symptomatiques, en intégrant des dimensions psychosociales et neuro-vestibulaires souvent négligées. Le SCOAT est particulièrement recommandé dans les protocoles de suivi longitudinal, notamment pour orienter le retour progressif à l'activité physique, mais aussi pour identifier les patients à risque de persistance des symptômes post-commotionnels. L'intégration du SCOAT dans les parcours de soins permet ainsi de combler un vide important entre le diagnostic initial et le suivi thérapeutique, renforçant la précision clinique et la sécurité

des décisions de retour au jeu (2,67–69). Des protocoles cliniques complémentaires sont aussi utilisés selon la spécificité des symptômes à approfondir.

Pour les symptômes neurologiques, l'ImPACT (*Immediate Post-Concussion Assessment and Cognitive Testing*) est un test neurocognitif informatisé, qui évalue les fonctions attentionnelles, la mémoire visuelle et verbale, la vitesse de traitement de l'information ainsi que le temps de réaction (70). Sa validité a tendance à être contesté (71).

Pour les symptômes liés à la perte d'équilibre et la désorientation, Le BESS (*Balance Error Scoring System*), est un outil d'évaluation posturale simple, basé sur l'identification d'erreurs de stabilité en différentes positions statiques. Bien qu'il présente une bonne sensibilité jusqu'à 3 jours post-commotion sa fiabilité inter-examineur peut varier, nécessitant une meilleure standardisation (54,67).

Enfin, le VOMS (*Vestibular/Ocular Motor Screening*) permet de dépister les troubles oculomoteurs et vestibulaires fréquemment retrouvés après une commotion, tels que les vertiges, les troubles du regard ou la sensibilité au mouvement. Son utilisation est recommandée au SCOAT depuis le dernier consensus sur les commotions cérébrales (2,72).

B. Dépistage par biomarqueurs sanguins et cérébrospinaux

Les outils de dépistage cliniques vus précédemment, bien que validés, souffrent d'un manque de sensibilité dans certaines situations cliniques, notamment en cas de symptômes atténués, retardés ou volontairement minimisés par l'athlète.

L'utilisation de biomarqueurs sanguins et du liquide cébrospinal (LCS) constitue une voie prometteuse pour améliorer le dépistage précoce des commotions cérébrales liées au sport. Contrairement aux approches symptomatiques, les biomarqueurs pourraient détecter des modifications biochimiques précoces, souvent invisibles aux examens cliniques standards, en lien avec la cascade excitotoxique, la neuro-inflammation et la dégénérescence axonale. L'intérêt de ces biomarqueurs serait aussi pronostique pour évaluer une évolution des troubles vers des symptômes persistants.

1. Utilisation de biomarqueurs astrogliales pour les commotions cérébrales

L'altération astrocytaire consécutive à des dommages de la barrière hémato-encéphalique engendre la libération dans la circulation sanguine de deux biomarqueurs potentiels : LA GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) et la S100B (73).

a) La GFAP

La GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) est une protéine intermédiaire monomérique exprimée par les astrocytes. Elle est libérée dans le sang lors d'une atteinte gliale ou d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Sa concentration augmente dès les premières heures suivant un TBI et reste détectable pendant plusieurs jours (voir Figure 6) (74). Cependant la performance de la GFAP a été bien meilleure (plus précise dans la détection des lésions) chez les patients traumatisés se présentant aux urgences avec un traumatisme crânien léger que dans les études réalisées jusqu'à présent chez les athlètes. Cette différence semble liée au moment des prélèvements sanguins par rapport au traumatisme crânien (73,75).

b) La S100B

La S100-B est une protéine de liaison au calcium exprimée dans les astrocytes, qui a été largement examinée en tant que biomarqueur sérique de la TBI. En revanche, les recherches portant sur la S100-B dans le LCR sont rares.

L'augmentation de la S100B a été décrite comme plus importante en réponse au nombre de contacts dans de nombreux sports tels que le hockey, le football américain ou le rugby que dans d'autres sports sans commotions déclarées, l'augmentation de la S100B serait probablement liée à des chocs sub-commotionnels à la tête (76).

Bien que des changements dans les concentrations sériques de S100-B et de GFAP aient été rapportées pour détecter des lésions intracrâniennes visibles à l'imagerie, les données concernant l'élévation de la GFAP suggèrent une meilleure précision diagnostique que la S100-B. L'utilisation de la S100-B en tant que biomarqueur reste controversée : dans un vaste échantillon de patients adultes

traumatisés, les taux sériques de S100-B 4 heures après le traumatisme ne permettaient pas de prédire avec précision les lésions intracrâniennes confirmées par tomodensitométrie (73).

2. Utilisation de biomarqueurs neuronaux pour les commotions cérébrales

Plusieurs biomarqueurs neuronaux ont été étudiés dans le contexte des commotions cérébrales mais seulement deux semblent plus prometteurs que les autres concernant l'intégrité neuronale : UCH-L1 (Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase L1) et NSE (Neuron Specific Enolase). Ces deux protéines sont fortement exprimées dans les neurones et leur présence dans le sang reflète directement une atteinte neuronale secondaire à un stress mécanique.

a) Ubiquitine carboxy-terminal hydrolase

UCH-L1 (Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase L1) est une enzyme neuronale intervenant dans le métabolisme des protéines. Elle n'est pas spécifique du SNC, car également présente dans d'autres cellules (système neuro-endocrinien, cellules musculaires, ect.) (73).

UCH-L1 est libérée dans le sang suite à un TBI. Une augmentation significative des taux sériques d'UCH-L1 est constatée dès la première heure après une commotion cérébrale sportive, bien que cette élévation ne persiste pas au-delà de 24–48 heures. Ces résultats suggèrent une fenêtre temporelle restreinte pour l'utilisation diagnostique optimale de ce biomarqueur (74).

Un certain nombre d'articles ont examiné le sérum UCH-L1 en tant que biomarqueur potentiel pour les traumatismes légers, mais les études étaient de petite taille et les résultats incohérents. Une autre étude a rapporté que les concentrations sériques d'UCH-L1 dans des échantillons obtenus dans les 24 heures suivant le traumatisme pouvaient distinguer les patients ayant subi un traumatisme léger et présentant des lésions intracrâniennes de ceux qui n'en présentaient pas. Cependant ces résultats nécessitent encore des études à grande échelle pour être pleinement confirmés (73).

Un test sanguin qui utilise conjointement le dosage de UCH-L1 et GFAP a été commercialisé et approuvé par la FDA (Brain Trauma indicator). Les niveaux de ces

biomarqueurs dans le sang après un traumatisme crânien léger peuvent prédire la présence de lésions intracrâniennes chez les patients visibles par tomodensitométrie. En conséquence, les professionnels de la santé peuvent décider si un scanner est nécessaire ou non (77).

b) Neuron Specific Enolase

La Neuron Specific Enolase (NSE) est une isoenzyme de l'énolase exprimée presque exclusivement dans les neurones du système nerveux central et périphérique.

De nombreuses études ont examiné la NSE sérique comme biomarqueur potentiel du TBI léger. Bien que les premiers résultats aient été prometteurs, montrant une augmentation de la concentration de NSE dans le sérum au cours des premières heures suivant le traumatisme (voir Figure 6). Toutefois, une analyse plus poussée des données a révélé un chevauchement important avec les témoins non commotionnés, remettant en question l'utilité diagnostique de ce marqueur (73).

Le principal inconvénient de l'utilisation de la NSE comme outil diagnostique du TBI réside dans sa forte concentration dans les érythrocytes. En conséquence, son taux peut aussi s'élever en l'absence de TBI, par exemple en cas d'hémolyse ou de polytraumatismes. L'hémolyse des échantillons sanguins, les blessures extracrâniennes ou encore l'exercice physique peuvent ainsi générer des faux positifs (78).

3. Biomarqueurs liés à l'altération axonale

L'atteinte axonale est une caractéristique centrale des traumatismes crâniens, notamment des commotions cérébrales sportives (SRC). Parmi les biomarqueurs sanguins étudiés, la protéine tau, les neurofilaments légers (NfL) et les produits de dégradation de la spectrine sont les plus représentatifs des lésions axonales.

a) La protéine Tau

La protéine Tau est une protéine associée aux microtubules (MAP) exprimée principalement dans les neurones pour stabiliser les microtubules axonaux. Dans le contexte du TBI, les microtubules libèrent la protéine tau en réponse au stress mécanique, au clivage protéolytique par les calpaïnes et les caspases, et à l'activation de la protéine kinase dépendante du calcium, ce qui entraîne une diminution de la

liaison des microtubules et une augmentation de la phosphorylation de la protéine tau (75,78).

Bien que la libération de tau dans le LCR soit corrélée avec les troubles crâniens sévères, certaines études ont rapporté que la protéine tau sérique n'est pas corrélée aux lésions tomodensitométriques et ne peut pas prédire le syndrome post-commotionnel. Le LCR est donc un outil de diagnostic et de pronostic plus précis que la protéine tau sérique. Cependant, la présence d'isoformes périphériques et la libération induite par l'exercice physique peuvent limiter l'utilité de la protéine tau dans le contexte d'un mTBI lié au sport (66,69).

En revanche, la quantification de la protéine T-tau a également donné récemment des résultats encourageants dans un contexte aigu mais pas sur le long terme. En effet, chez des joueurs professionnels de hockey sur glace, le taux plasmatique de T-tau augmentait dès 1 h post-commotion, et ces niveaux précoces prédisaient avec précision le temps de retour au jeu. D'autres études ont montré une bonne capacité discriminative de la protéine tau dans les 24 h post-TBI, en particulier pour identifier les formes légères mais compliquées de TBI (79). De plus, les fragments sériques de tau atteignaient un pic à 12 h, les plus hauts niveaux étant observés chez ceux dont la récupération dépassait 10 jours. En revanche, aucune corrélation n'a été trouvée avec les symptômes post-commotionnels 3 mois plus tard, suggérant que ces fragments ne sont pas de bons marqueurs tardifs (73).

Par ailleurs, les fragments clivés de tau (notamment les isoformes A et C) ont été associés à des temps de récupération prolongés après SRC. Une étude suédoise chez des joueurs de hockey a montré que les niveaux de tau C restaient élevés jusqu'à 144 h post-SRC, alors que l'isoforme tau A ne présentait pas de variation significative (74).

Malgré ces données, la valeur diagnostique et pronostique de la protéine tau reste controversée. Les résultats discordants observés entre les concentrations de tau dans le plasma et dans le LCR, ainsi que l'impact des facteurs pré-analytiques (moment du prélèvement, type de dosage), limitent encore aujourd'hui son utilisation de routine (78).

b) Neurofilament léger (NfL) ou Neurofilament light chain

Le neurofilament léger est une protéine structurelle du cytosquelette axonal, présente principalement dans les axones de gros calibre myélinisés, en particulier ceux à projection sous-corticale (73). À la suite d'une lésion axonale, notamment lors de traumatismes crâniens, le NfL est libéré dans le liquide extracellulaire, puis détectable dans le LCR et le sérum. Le NfL constitue un biomarqueur sanguin prometteur pour les traumatismes crâniens légers (mTBI) (78).

Dans le liquide céphalorachidien (LCR), le NF-L a montré une corrélation significative avec le nombre de commotions subies, la sévérité des symptômes post-commotionnels, et la durée de récupération tandis que dans le sérum, les taux de NF-L augmentent de manière précoce et peuvent rester élevés plusieurs jours voire semaines après la blessure (voir Figure 6). Une méta-analyse regroupant 14 études a montré une augmentation significative des taux sériques de NfL chez les patients ayant subi une commotion ou un impact crânien, comparée à ceux des témoins (80).

De plus, il pourrait également avoir une valeur prédictive avec l'identification de cas qui évolueraient vers un syndrome post-commotionnel prolongé (>1an) (74).

Cependant, toutes les études ne retrouvent pas systématiquement cette augmentation. Par exemple, une étude sur des footballeurs professionnels n'a montré aucune variation significative du NF-L entre les mesures pré-saison et post-impact, en l'absence de commotion clinique (74,80).

Des facteurs contextuels (type de sport, nature de l'impact, moment du prélèvement) peuvent influencer les résultats, nécessitant des protocoles standardisés pour une utilisation clinique fiable. Sa spécificité axonale et sa forte association avec la gravité et le pronostic du TBI font du NfL un candidat très prometteur pour le diagnostic des lésions cérébrales traumatiques.

c) Produits de la dégradation de la spectrine

Parmi les avancées récentes dans le domaine des biomarqueurs du traumatisme crânien, les produits de dégradation enzymatique générés par la calpaïne-2 suscitent un intérêt croissant.

Un fragments protéique issu de l'activité de la calpaïne-2 a été identifié comme biomarqueur potentiel : le Spectrin N-terminal Fragment (SNTF).

Le SNTF est un produit de clivage du cytosquelette neuronal induit spécifiquement par la calpaïne-2. Chez l'humain, les niveaux plasmatiques de SNTF étaient détectables dans les 24 h suivant un mTBI et correspondaient à des anomalies microstructurales de la substance blanche (corpus callosum, faisceau unciné) en imagerie DTI (81).

De plus, dans une étude portant sur les joueurs professionnels de hockey, les niveaux élevés de SNTF étaient associés à l'apparition de symptômes post-commotionnels.

Comparés aux joueurs non commotionnés ou ayant récupéré rapidement, ceux présentant des symptômes persistants affichaient une élévation du SNTF de 1h à 144h post-commotion (voir Figure 6). Ces valeurs pourraient permettre de prédire les dysfonctions cognitives et sensorimotrices évaluées à 90 jours post-traumatisme (29,74,81).

Malgré des résultats préliminaires intéressants, notamment chez des athlètes professionnels dans un contexte de commotion cérébrale légère, les études disponibles sont encore peu nombreuses, fondées sur de petits effectifs, souvent non répliquées, et avec des méthodologies variables (plateformes de dosage, temps de prélèvement, définitions cliniques du SRC). Par conséquent le SNTF ne peut être considéré comme un biomarqueur validé du SRC à ce jour.

4. Biomarqueurs inflammatoires et neurotrophiques

Les réponses inflammatoires consécutives à une commotion liée au sport, suscitent un intérêt croissant en tant que sources potentielles de biomarqueurs sanguins. En effet la neuro-inflammation provoquée par la commotion induit une libération de cytokines pro-inflammatoires.

Parmi ces cytokines, l'interleukine-6 (IL-6) semble être le biomarqueur le plus prometteur et le plus étudié. Les études convergent pour montrer une élévation précoce de l'IL-6 dans les premières heures suivant le traumatisme, en particulier dans les populations sportives. Cette augmentation, détectée dans les 6 à 8 premières

heures post-SRC ou mTBI, tend à revenir à la normale en 48 heures, traduisant une réponse inflammatoire transitoire mais marquée (74,78,82).

Ensuite, l'interleukine-10 (IL-10), présente un profil plus tardif et potentiellement complémentaire. Un taux élevé d'IL-10 à 6 mois correspondrait à une intensité plus marquée des symptômes dépressifs et de stress post-traumatique. Certaines données suggèrent que l'IL-10 pourrait aider à prioriser les indications de neuro-imagerie (82).

En conclusion, les études suggèrent que les biomarqueurs inflammatoires pourraient constituer des cibles diagnostiques et thérapeutiques prometteuses dans le mTBI. Il est nécessaire de poursuivre les recherches pour mieux comprendre leur rôle dans la physiopathologie du mTBI et explorer leur potentiel en tant qu'outils diagnostiques ou thérapeutiques (73,74,78,82).

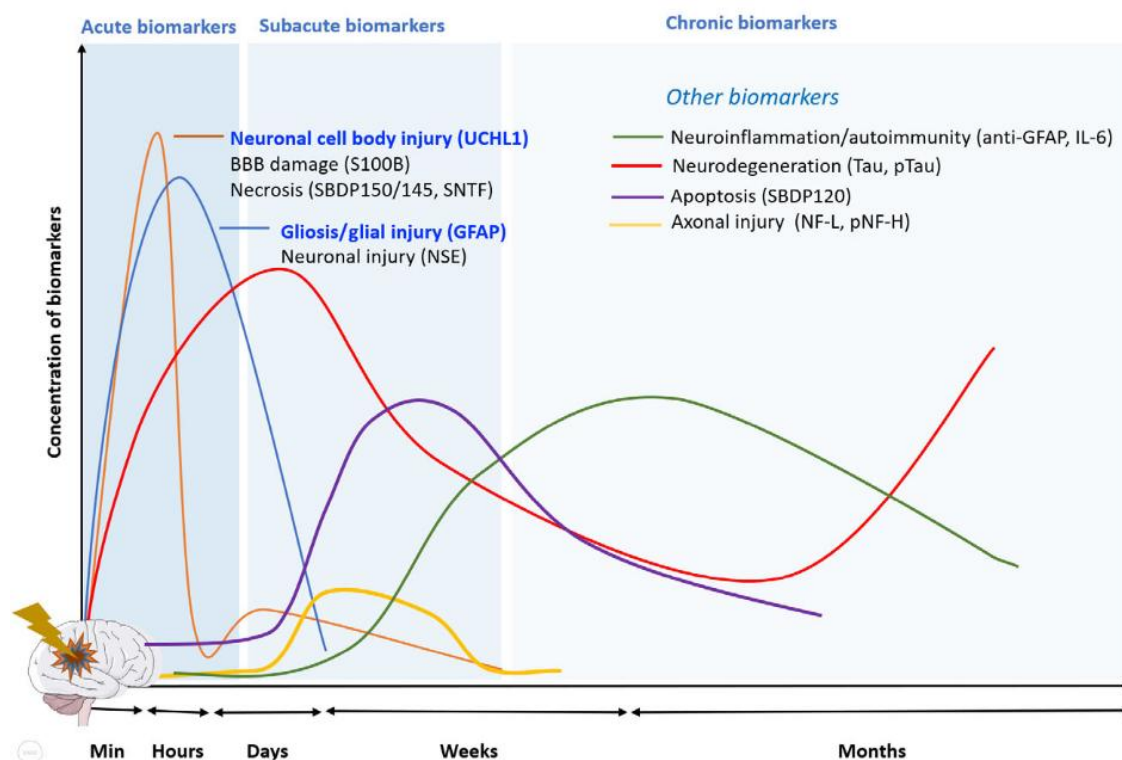


Figure 6 :Représentation graphique des différents biomarqueurs (77)

C. Vers une médecine de précision et l'usage combiné des biomarqueurs et des protocoles cliniques

Les outils cliniques actuellement recommandés — SCAT6, CRT6, SCOAT6, ect. permettent une évaluation fonctionnelle standardisée, utile pour guider la prise de décision immédiate, le suivi post-commotion et le retour au jeu. Toutefois, leur

sensibilité reste limitée dans certaines situations : symptômes atténués ou volontairement dissimulés, début retardé, ou encore chez les patients asymptomatiques mais à haut risque d'atteinte structurelle (2).

Dans ce cadre, l'intérêt pour une approche complémentaire par biomarqueurs, capable de détecter précocement des perturbations biologiques invisibles à l'examen clinique ne cesse de croître. En combinant les outils cliniques validés à des signatures biologiques spécifiques (astrogliales, neuronales, axonales, inflammatoires), il serait possible d'améliorer la précision diagnostique, d'individualiser la prise en charge et de réduire les délais d'identification des cas à risque de complications. Cette stratégie, résolument tournée vers une médecine de précision, apparaît comme une évolution incontournable pour répondre aux défis cliniques posés par les commotions cérébrales dans le sport.

VI. Approches thérapeutiques

A. Prise en charge initiale des commotions cérébrales et traitement symptomatique

La reconnaissance précoce d'une commotion cérébrale sur le terrain constitue l'étape fondamentale de la prise en charge, conditionnant tant la sécurité immédiate de l'athlète que le pronostic neurologique à court et long terme. Selon le consensus international le plus récent de l'« International Conference on Concussion in Sport » (Amsterdam, 2022), tout joueur suspecté d'une commotion cérébrale doit être immédiatement retiré du jeu, sans possibilité de retour le jour même, sauf si un professionnel de santé expérimenté écarte formellement le diagnostic après une évaluation multimodale complète. Cette évaluation se fait à l'aide des protocoles cliniques préalablement décrits. Une fois la commotion déclarée, il y a d'abord une prise en charge initiale se basant sur une approche de repos et une thérapie comportementale (2).

1. Repos physique et cognitif

Un repos physique et cognitif complet est essentiel à la prévention et au traitement du syndrome post-commotionnel. Le repos peut soulager les symptômes à court terme, limiter la dépense énergétique durant la phase de récupération métabolique, et réduire le risque de nouvelle commotion (83,84).

La durée du repos nécessaire après une commotion varie selon les individus, mais un repos de 48 heures après le traumatisme crânien est généralement recommandé (56).

Toutefois, au-delà de quelques jours, l'inactivité stricte pourrait être contre-productive et retarder la récupération, surtout chez les athlètes. Il est donc recommandé de reprendre progressivement les activités quotidiennes non sportives, tant que cela ne déclenche pas de symptômes pour prévenir le déconditionnement physique (2,56,83,84).

De plus, des approches actives adaptées comme des exercices aérobiques sous le seuil des symptômes et de la physiothérapie vestibulaire et cervicale favorisent la récupération, améliore les performances cognitives et réduit les symptômes à long terme (56,66,83,85). Une étude utilisant l'imagerie fonctionnelle (IRMf) a même montré une activation cérébrale plus efficace après ce type de rééducation (83).

L'idéal est de commencer par 5 à 10 minutes d'activité cardiovasculaire au cours de la première semaine, en ajustant selon la tolérance de chaque individu. Il est important de prendre en compte des facteurs tels que l'âge, la condition physique et les paramètres psychologiques.

Le cerveau se régénère grâce à un repos suffisant, notamment pendant les phases profondes du sommeil. Pourtant, la qualité du sommeil est souvent altérée chez les patients souffrant de symptômes post-commotionnels (56,66).

2. Adaptation comportementale

En dehors d'une phase de repos, et d'une reprise d'activité physique légère, plusieurs recommandations comportementales de base peuvent aider à la gestion des symptômes, tout en étant centrées sur la récupération et la rééducation.

Un plan comportemental structuré doit être mis en place pour les athlètes après une commotion liée au sport (SRC). Ainsi certaines habitudes doivent être évitées telles que la consommation de stimulants, l'alcool et les dépresseurs du système nerveux central, de même pour l'exposition aux écrans et environnements sonores intenses. En revanche certaines mesures sont recommandées telles qu'une alimentation adéquate, des activités calmes et un sommeil de qualité (56,66).

Dans un essai contrôlé randomisé, les chercheurs ont constaté que des adolescents à qui l'on avait fourni un plan de gestion comportementale clair et détaillé ont présenté moins de symptômes post-commotionnels que ceux ayant reçu des consignes de repos strictes. Ces mêmes stratégies comportementales sont souvent recommandées par les professionnels de santé dans la prise en charge de céphalées ou migraines non liées à une commotion (66).

Cependant, bien qu'il soit établi que ce plan comportemental soit bénéfique pour les athlètes, la mise en application reste limitée (84).

3. Traitement symptomatique médicamenteux actuels

Les options médicamenteuses actuelles dans la prise en charge des commotions cérébrales visent essentiellement à soulager les symptômes aigus ou prolongés, sans cibler les mécanismes biologiques sous-jacents.

a) Traitement des céphalées post-commotionnelles

Comme vu précédemment, les céphalées constituent un des symptômes les plus fréquents après une commotion cérébrale. Il convient d'envisager les médicaments sur prescription lorsque les céphalées post-traumatiques sont réfractaires aux interventions sur le mode de vie et à l'utilisation occasionnelle d'antalgiques en vente libre (paracétamol, AINS) (56,86,87).

Le choix du traitement médicamenteux doit être basé sur le type de céphalée primaire auquel la céphalée post-traumatique ressemble le plus, classé par la Société internationale des céphalées. Une consommation excessive de médicaments antalgiques peut entretenir les céphalées post-traumatiques et provoquer des effets de rebond. On considère qu'il y a surconsommation si les antalgiques de secours (opiacés ou triptans) sont pris plus de 10 jours par mois, ou les analgésiques simples sont utilisés plus de 15 jours par mois, et cela pendant une période prolongée (86,87).

Les antidépresseurs sont couramment utilisés avec un succès documenté dans le but de réduire les céphalées. L'amitriptyline est particulièrement utile pour les céphalées non catégorisées, avec des effets sédatifs bénéfiques pour les troubles du sommeil associés (56,86).

b) Traitement des troubles émotionnels

Les troubles émotionnels (dépression, anxiété) consécutifs à la commotion peuvent aussi être traités via traitements médicamenteux, surtout dans le cadre du syndrome post-commotionnel.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), comme la sertraline, la fluoxétine ou le citalopram, sont les molécules les plus recommandées (86–88). Les ISRS sont également utilisés pour l'anxiété post-traumatique, bien que les données de haute qualité soient encore limitées (88). Les inhibiteurs de la

recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa), tels que la venlafaxine, peuvent être envisagés en cas d'échec des ISRS ou en présence de douleurs chroniques et d'insomnie associée (87,88).

Les antidépresseurs tricycliques, tels que l'amitriptyline, présentent un intérêt particulier du fait de leurs effets anxiolytiques, antalgiques et sédatifs, et peuvent être utilisés en cas de troubles mixtes(56,87,88). Ils sont à considérer si la symptomatologie est associée à des troubles du sommeil et des douleurs diffuses.

Les troubles du sommeil peuvent aussi aggraver les autres symptômes. La mélatonine, hormone naturelle régulant les cycles veille-sommeil, est le traitement de première intention, en particulier chez les adolescents et jeunes adultes (86). Elle est bien tolérée, non toxique et a montré de potentiels effets neuroprotecteurs en post-traumatisme crânien

En revanche, les benzodiazépines sont contre-indiquées en post-commotion, en raison de leurs effets indésirables cognitifs, du risque de dépendance et d'un possible effet paradoxal d'agitation chez ces patients (86–88).

c) Traitement des troubles cognitifs

Certains traitements médicamenteux ont montré des effets positifs dans les troubles cognitifs persistants.

Le méthylphénidate est l'un des médicaments les plus étudiés dans ce domaine. Plusieurs études ont montré une amélioration significative de la fatigue mentale, de la vitesse de traitement, de l'attention et de la mémoire de travail. Ces bénéfices ont été observés à court terme, mais aussi à long terme après 6 mois, bien qu'ils soient réversibles en cas d'arrêt du traitement (88,89).

Les agonistes dopaminergiques sont fréquemment utilisés pour traiter les troubles cognitifs après un traumatisme crânien. L'amantadine, un agent dopaminergique, a été associé à une amélioration des fonctions exécutives, de la motivation et du métabolisme préfrontal dans plusieurs études (58,86).

L'amantadine agit en augmentant la concentration de dopamine dans la fente synaptique, par des mécanismes d'actions pré- et post-synaptiques. Elle exerce

également un effet antagoniste sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du glutamate, ce qui pourrait lui conférer des propriétés neuroprotectrices (58).

Cependant, les résultats sont mitigés : une étude randomisée en double aveugle n'a montré aucune différence significative par rapport au placebo, mais les auteurs reconnaissent un manque de puissance statistique (86).

Malgré ces stratégies symptomatiques, ces traitements ne permettent pas encore de cibler directement les mécanismes pathophysiologiques des commotions cérébrales afin de prévenir l'apparition de conséquences néfastes.

B. Approches thérapeutiques innovantes ciblant les mécanismes pathophysiologiques.

1. Ciblage de la dérégulation calcique

La dérégulation du calcium intracellulaire constitue l'un des événements majeurs dans la cascade physiopathologique de la commotion cérébrale, notamment en contribuant à l'excitotoxicité, au stress mitochondrial et à l'apoptose neuronale.

a) Blocage des canaux calciques

Parmi les approches thérapeutiques étudiées, le blocage des canaux calciques voltage-dépendants (VGCCs) est une piste intéressante.

Plusieurs molécules sont prometteuses en pré-clinique, en effet le SNX-111 (ziconotide), un inhibiteur des canaux calciques, a permis de réduire l'accumulation de calcium induite par le traumatisme dans les régions ipsilatérales (90).

L'inhibiteur calcique (S)-emopamil a également montré une capacité à réduire le débit sanguin cérébral et l'œdème cérébral. Par ailleurs, la nimodipine, un antagoniste des canaux calciques voltage-dépendants de type L, a démontré un effet bénéfique sur les troubles de la mémoire chez le rat (44,90).

D'autres inhibiteurs de canaux calciques actuellement utilisés en pratique clinique, comme l'isradipine, le vérapamil et le diltiazem doivent également être envisagés (91).

A l'heure actuelle, une revue Cochrane antérieure avait conclu à un manque de

preuves pour soutenir l'usage des bloqueurs calciques dans les TBI aigus (92).

b) Inhibiteurs de la calpaïne

Si l'intervention au niveau des canaux calciques semble pour le moment prometteuse mais avec un faible niveau de preuve, l'inhibition des calpaïnes, suractivés par l'afflux massif de calcium intracellulaire, est une autre voie d'intérêt. Les inhibiteurs de la calpaïne disposent d'essais cliniques en phase plus avancée, et plusieurs molécules sont en cours d'expérimentation (29,93,94).

Le C2I, inhibiteur relativement sélectif de la calpaïne-2, offre un degré significatif de protection contre les altérations pathologiques dans le modèle murin de traumatisme crânien contrôlé.

Des réductions des symptômes dépressifs, des comportements de prise de risque et des troubles cognitifs ont été retrouvés, ainsi qu'une diminution de l'activation astrogliale et microgliale (94).

Le NA-184, un α -cétoamide peptidique, est un inhibiteur covalent réversible et sélectif de la calpaïne-2. L'efficacité de NA-184 à traverser la barrière hémato-encéphalique a été vérifiée in vivo par l'inhibition de la calpaïne-2 endogène, et un effet neuroprotecteur significatif dans le modèle murin a été démontré. Des essais cliniques plus avancés sont prévus (29).

En conclusion, bien que le blocage des canaux calciques voltage-dépendants, ainsi que l'inhibition de la calpaïne-2 présentent un intérêt pharmacologique croissant, le niveau de preuve clinique reste encore limité.

2. Antioxydants

Les antioxydants représentent une stratégie thérapeutique prometteuse pour les commotions cérébrales liées au sport, en ciblant les dommages causés par le stress oxydatif post-traumatique. Les mécanismes biochimiques consécutifs au stress oxydatif exacerbent les lésions secondaires et retardent la récupération cognitive et fonctionnelle. La neutralisation des ROS offrirait une protection neuronale essentielle et limiterait les effets à long terme des traumatismes crâniens légers.

a) Antioxydants classiques

Dans cette partie, nous verrons la plupart des antioxydants « classiques » qui ont été étudiés dans le cadre de la prise en charge des commotions cérébrales liées au sport

(1) Acides gras oméga-3

Les acides gras polyinsaturés oméga-3, en particulier l'acide docosahexaénoïque (DHA), sont des composants structuraux essentiels des membranes neuronales. Dans des modèles animaux de traumatisme crânien (TBI), la supplémentation en DHA, administrée en amont ou immédiatement après l'impact, réduit l'oxydation des protéines, et diminue le nombre d'axones endommagés (95–97). L'acide docosahexaénoïque contribue à la protection des neurofilaments et de la myélinisation, ce qui pourrait atténuer les déficits moteurs et cognitifs dans des modèles précliniques (95,97,98).

Toutefois, la transposition des résultats pré-cliniques aux résultats cliniques reste limitée. Une étude menée sur des athlètes de football américain exposés à des impacts répétés a montré une atténuation modérée des biomarqueurs de lésion axonale (notamment neurofilament light chain, Nf-L) mais non dose-dépendante avec la supplémentation en DHA (97). De plus, une étude sur l'humain n'a montré aucune amélioration de l'état mental des patients souffrant d'un TBI léger (98).

Néanmoins, les propriétés neuroprotectrices multimécaniques et les résultats précliniques positifs associés à la supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3 justifient des essais cliniques supplémentaires à l'avenir pour déterminer si la supplémentation peut améliorer les résultats après un traumatisme crânien léger

(2) N-acétylcystéine

Le potentiel thérapeutique de la N-acétylcystéine (NAC) est de plus en plus reconnu dans les études précliniques et cliniques en raison de son rôle direct en tant qu'agent de piégeage des ROS et des RNS et de la synthèse du glutathion (96,98,99).

Plusieurs études précliniques ont démontré une réduction significative des niveaux de glutathion réduit (glutathione sulfhydryl, GSH) après traumatisme crânien, particulièrement dans l'hippocampe (98). L'administration de NAC, ou de son dérivé γ -

glutamylcystéine éthyl ester (GCEE), après l'impact (entre 10 et 15 minutes), a permis de restaurer partiellement les niveaux de GSH, de diminuer la peroxydation lipidique (MDA), et de préserver l'intégrité neuronale (96,98).

En plus de son action antioxydante, la NAC aurait potentiellement un rôle neuromodulateur en interagissant avec les récepteurs NMDA et AMPA via la resynthèse de GSH (96).

De plus, la NAC inhibe indirectement l'activation de NF- κ B (facteurs de transcription des cytokines), limitant ainsi les cascades inflammatoires post-TBI. Ce double rôle, antioxydant et anti-inflammatoire, lui confère une action multiple qui a été validée dans divers modèles précliniques de TBI avec des effets observés sur les marqueurs histologiques, biochimiques et cognitifs. La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique joue un rôle clé dans l'efficacité de la NAC, cette dernière étant faiblement lipophile. Son efficacité est donc accrue en contexte de perturbation vasculaire post-traumatique (99).

L'utilisation de la NAC dans le contexte des commotions cérébrales liées au sport est prometteuse mais nécessite des essais cliniques pour confirmer ou infirmer son utilité dans ce contexte précis.

(3) Resvératrol

Le resvératrol est un polyphénol naturellement présent dans plusieurs sources alimentaires, notamment le vin rouge, le raisin et les arachides (95,96,98). C'est un antioxydant présentant une solubilité modérée mais significative dans l'eau et une bonne solubilité dans les solvants organiques, ce qui reflète sa nature majoritairement hydrophobe (96).

Des études précliniques ont également exploré les effets thérapeutiques du resvératrol dans des modèles expérimentaux de TBI. Elles ont montré que l'administration post-traumatique a permis de réduire la concentration en oxyde nitrique (NO, Nitric Oxide) et xanthine oxydase (XO) et d'augmenter le niveau de glutathion. Ce traitement a permis de diminuer l'étendue des lésions tissulaires (96,98).

Dans des modèles murins, le traitement au resvératrol a aussi permis d'améliorer les comportements locomoteurs, anxieux et de mémoire de reconnaissance d'objets (95).

Le resvératrol a aussi une action réductrice de la neuro-inflammation via la réduction de l'activation microgliale dans plusieurs régions cérébrales. En outre, on a observé une diminution de l'expression des cytokines IL-6 et IL-12, suggérant un affaiblissement global de la neuro-inflammation (96,98).

Il n'existe à ce jour pas d'étude clinique sur les effets du resvératrol chez l'homme dans un contexte de commotion cérébrale liée au sport mais son action sur les espèces réactives de l'oxygène et neuroprotectrice en font un candidat prometteur.

(4) α -tocophérol

Parmi les composés antioxydants les plus étudiés en contexte de traumatisme crânien, la vitamine E, et plus particulièrement l' α -tocophérol, occupe une place centrale (95,96,98).

La chaîne latérale hydrophobe des tocophérols permet à ces composés de se localiser dans la bicouche phospholipidique des membranes biologiques, où ils agissent comme interrupteurs des chaînes de peroxydation lipidique en recapturant les ROS libres (98).

Plusieurs études pré-cliniques montrent qu'une supplémentation avant TBI ou après TBI a plusieurs effets positifs tels que moins d'œdème, d'inflammation et de nécrose ainsi qu'une diminution de la peroxydation lipidique (95,96,98).

Cependant, malgré un potentiel considérable démontré dans de nombreux modèles animaux, les résultats cliniques chez l'humain restent contradictoires.

Bien qu'une étude clinique ait montré que l'administration intramusculaire de tocophérol (400 UI pendant 7 jours) a été associée à une réduction du taux de mortalité et à une amélioration des résultats cliniques (96,98), d'autres études cliniques menées chez des patients atteints de déficience cognitive légère (MCI) ou de maladie d'Alzheimer ont montré que la supplémentation en vitamine E était largement inefficace (95).

Les raisons évoquées sont des doses insuffisantes, ou des productions de radicaux libres trop élevés pour le tocophérol seul. Pour maintenir son efficacité antioxydante, la vitamine E devrait être administrée en combinaison avec d'autres antioxydants, comme la vitamine C ou les flavonoïdes (95,98).

Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité individuelle de la vitamine E (ou synergique avec la vitamine C) dans l'amélioration du pronostic après un TBI.

(5) Curcumine

La curcumine, principal curcuminoïde du curcuma (*Curcuma longa*), suscite un intérêt croissant en raison de ses potentiels effets thérapeutiques, largement attribués à ses puissantes propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Plus spécifiquement, dans le contexte du traumatisme crânien (TBI), une série d'études précliniques ont suggéré que la supplémentation en curcumine, avant ou après le traumatisme, pourrait réduire les déficits cognitifs post-traumatiques, limiter l'œdème cérébral, préserver la plasticité synaptique et à réduire les cascades neuro-inflammatoires et oxydatives (95,97,100).

Les résultats montrent que la curcumine agit en inhibant le complexe de signalisation de l'I κ B kinase (IKK), empêchant ainsi l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B). Cette inhibition atténue significativement la libération des cytokines inflammatoires telles que IL-1 β , IL-6 et TNF- α . (97,100).

Elle augmente également l'activité de plusieurs facteurs antioxydants tels que la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase ainsi que le facteur de transcription Nrf2, tout en réduisant la peroxydation lipidique oxydatif (97,100).

Concernant la fonction neurologique, la curcumine réduit l'œdème cérébral en limitant l'expression de l'aquaporine 4 (AQP4) De plus, elle a aussi une action positive sur l'expression de Synapsin I, BDNF (brain-derived neurotrophic factor) et CREB, ce qui pourrait avoir un effet bénéfique sur la plasticité cérébrale (95,97).

Malgré ces résultats précliniques très prometteurs, aucune étude clinique directe n'a encore évalué les effets de la curcumine dans le contexte des commotions cérébrales chez l'humain. Sa faible biodisponibilité reste un obstacle majeur à son utilisation thérapeutique, bien que des formulations améliorées (nano-émulsions,

liposomes) aient montré une meilleure absorption (97). L'efficacité future de la curcumine pourrait ainsi dépendre du développement de ces nouvelles formulations et d'une meilleure caractérisation de sa fenêtre thérapeutique.

b) Antioxydants mitochondriaux ciblés

Si les antioxydants classiques tels que la vitamine E, la NAC, le resvératrol ou la curcumine ont démontré un potentiel thérapeutique global en neutralisant les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et en modulant les voies inflammatoires post-traumatiques, leur efficacité reste limitée par leur diffusion non spécifique, leur faible biodisponibilité ou leur incapacité à cibler les organites intracellulaires directement impliqués dans les dommages secondaires. Or, parmi ces structures, la mitochondrie joue un rôle central dans l'amplification du stress oxydatif après un traumatisme crânien léger (mTBI), en tant que principale source de production de ROS.

Face à cette limitation, une nouvelle génération de composés antioxydants a été développée pour cibler spécifiquement les mitochondries.

(1) Mitoquinone (MitoQ)

La Mitoquinone (MitoQ) est un antioxydant ciblant spécifiquement les mitochondries et largement étudié dans le cadre des traumatismes crâniens (33,101–103).

Le MitoQ est formé par liaison covalente entre l'ubiquinone (ou coenzyme Q), un antioxydant endogène et composant de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale (ETC), et le cation lipophile triphénylphosphonium (TPP⁺). Le couplage au cation lui permet de traverser efficacement la barrière hémato-encéphalique et de s'accumuler dans la matrice mitochondriale (101,102).

La forme active du MitoQ, à savoir l'ubiquinol, est capable de neutraliser les ROS. Une fois oxydée, elle est convertie en sa forme inactive : l'ubiquinone. Laquelle est ensuite régénérée en ubiquinol par le complexe II mitochondrial (succinate déshydrogénase) (101,102).

Les études précliniques portant sur des modèles murins convergent vers un effet neuroprotecteur avec une réduction des déficits neurologiques, de l'œdème cérébral, et de l'apoptose neuronale. Une réduction de la peroxydation lipidique et la

restauration des niveaux d'enzymes antioxydantes telles que SOD et GPx ont également été observées (101,103).

Les effets neuroprotecteurs du MitoQ semblent fortement médiés par l'activation de la voie Nrf2/ARE (Antioxidant Response Element). Après un TBI, l'activation du Nrf2 est essentielle pour induire l'expression de gènes cibles antioxydants, et le MitoQ stimule la translocation nucléaire de Nrf2, tout en favorisant la dégradation de son inhibiteur cytoplasmique (101,103).

Bien que le MitoQ confère une protection neurobiologique importante dans les modèles murins de TBI, peu d'essais cliniques ont été réalisés chez l'humain. Un essai clinique randomisé de phase II en double aveugle a montré une bonne tolérance à l'administration en dépit de son inefficacité dans les conditions de l'étude (101).

Devant la relative innocuité du traitement et son potentiel rôle protecteur dans les commotions, de futurs essais sont à venir sur la mitoquinone.

3. Inhibiteurs des Métalloprotéinases matricielles (Minocycline)

La minocycline est un antibiotique de la classe des tétracyclines, qui a démontré des propriétés neuroprotectrices et anti-inflammatoires dans le cadre des TBI.

Elle aurait plusieurs effets notables : inhibition de l'activation microgliale, réduction de l'excitotoxicité glutamatergique, protection de la BHE et enfin réduction de la dégénérescence axonale (43,104,105).

Dans un modèle expérimental sur des modèles murins, son mécanisme d'action a été identifié. Elle agit en régulant négativement l'expression d'Aquaporine 4 au niveau du pied astrocytaire (43,104). De plus, elle pourrait également restaurer aussi les protéines des jonctions serrées (ZO-1, Occludine et Claudine-5) ainsi que le recouvrement endothélial de ZO-1. Cette action sur la BHE permet d'atténuer sa dégradation et de diminuer l'œdème cérébral induit par le TBI (43).

Dans une étude portant spécifiquement sur des modèles murins subissant des commotions répétées, d'autres effets ont aussi été démontrés.

Premièrement, un effet stabilisateur sur la régulation du glutamate a été mis en

évidence. Chez les souris étudiées, la minocycline empêchait l'élévation de l'ARNm du récepteur NMDA GluA1 (GRIA1) dans l'hippocampe, suggérant une atténuation de l'excitotoxicité liée à l'accumulation synaptique de glutamate (104).

Ensuite, l'inhibition de l'activation microgliale réduit la libération de cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNF. L'activation microgliale a été mesurée par l'expression de AIF1, augmentée dans le groupe témoin. Une réduction significative de AIF1 a été observée dans l'hippocampe à 3 mois après traitement (104).

Cette inhibition microgliale a aussi été documentée via d'autres études mais pourrait aussi avoir des effets délétères. Une augmentation de la neurodégénérescence a été retrouvée avec une hausse des neurofilament light chain (NfL) (105).

En conclusion, la minocycline réduit le déclin cognitif, la neurodégénérescence, et les processus inflammatoires chroniques dans plusieurs modèles cliniques dont spécifiquement un modèle murin de mTBI répété. Bien que les effets aigus sur la cognition et l'inflammation ne soient pas significatifs, les effets chroniques bénéfiques sont marqués. La minocycline utilisée seule ou en association (avec NAC/GPE) représente donc une piste prometteuse pour la neuroprotection post-commotionnelle, sous réserve de validation clinique (105,106).

4. Cannabinoïdes

Le CBD est un phytocannabinoïde présent dans la plante *Cannabis sativa* et dans le chanvre, connu pour son potentiel thérapeutique mais dépourvu d'effets psychotiques. Le cannabidiol (CBD) suscite un intérêt croissant dans la gestion des commotions cérébrales. Son intérêt repose sur sa capacité à cibler plusieurs mécanismes physiopathologiques déclenchés par un traumatisme crânien léger. Il aurait une action dans la régulation de l'excitotoxicité, de la neuro-inflammation, sur la perméabilité de la BHE et anti-inflammatoire neuronal (107–109).

Tout d'abord, des modèles précliniques montrent que le CBD peut contribuer à restaurer l'équilibre excitation/inhibition et améliorer potentiellement les troubles cognitifs et algiques post-TBI(107,108). Le mécanisme d'action de la molécule serait une stimulation des récepteurs adénosine A2a, réduisant la libération de glutamate sans pour autant inhiber les récepteurs AMPA, NMDA ou kainates. L'efficacité

observée varie selon les doses administrées dans les modèles murins (107).

Par ailleurs, les effets neuroprotecteurs du cannabidiol semblent reposer sur des cibles à la fois liées au système endocannabinoïde (ECS) et hors ECS.

Le CBD active indirectement les récepteurs CB1 et CB2 (récepteurs du système endocannabinoïdes) en agissant comme substrat compétitif de l'enzyme FAAH, responsable de l'hydrolyse principale de l'endocannabinoïde anandamide (AEA). L'élévation des taux d'AEA permet une activation prolongée des récepteurs CB2, réduisant la neuro-inflammation secondaire au traumatisme (107,109,110).

La neuro-inflammation est également modulée par l'action directe de la molécule sur les récepteurs PPAR- γ et 5-HT1A entraînant l'inhibition de la libération des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α et IL-1 β (109,110).

L'activation de ces mêmes récepteurs induirait une préservation de la BHE en régulant le débit sanguin cérébrale. Le CBD a aussi un autre rôle sur la BHE en permettant l'expression des protéines de jonction serrée (claudine-5, occludine), limitant ainsi la perméabilité cérébrale (107,109).

Enfin, la capacité du cannabidiol à moduler l'activité des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A confère des effets anxiolytiques, analgésiques et antidépresseurs pertinents dans le contexte des séquelles des commotions telles que les troubles de l'humeur et les céphalées post-commotionnelles (109,110).

L'efficacité du CBD est fortement influencée par plusieurs variables : le mode d'administration, la posologie, la fenêtre d'administration, ainsi que des facteurs biologiques individuels.

En termes de tolérance, cette molécule présente un excellent profil de sécurité, y compris à forte dose (jusqu'à 6 000 mg/j chez l'adulte), bien que des interactions médicamenteuses via les enzymes du cytochrome P450 doivent être surveillées (107).

Bien que les études cliniques chez l'humain dans le contexte des commotions cérébrales restent limitées, plusieurs essais précliniques démontrent un effet bénéfique du CBD sur la plasticité neuronale, la fonction cognitive et le comportement émotionnel post-traumatique. Plusieurs études cliniques sont en cours, notamment dans le cadre de la NFL et de la NHL, pour évaluer les effets du CBD, seul ou en

combinaison avec le THC, chez des anciens athlètes ayant subi des commotions répétées (107,108).

VII. Conclusion

Les commotions cérébrales liées au sport, bien qu'historiquement qualifiées de traumatismes « mineurs », représentent un véritable enjeu de santé publique. Elles s'inscrivent aujourd'hui dans un cadre clinique et scientifique bien plus complexe, où les effets neurobiologiques peuvent être persistants, voire cumulatifs. Leur incidence croissante dans le contexte sportif, amateur comme professionnel, souligne la nécessité d'une meilleure reconnaissance, d'une prise en charge précoce, et d'un suivi structuré.

Le parcours de cette thèse a permis d'explorer les multiples facettes du traumatisme crânien léger, depuis les mécanismes physiopathologiques initiaux (excès de glutamate, dérégulation calcique, dysfonctionnement mitochondrial, atteinte de la barrière hémato-encéphalique) jusqu'aux conséquences cliniques multiformes (cognitives, physiques, émotionnelles). Il a également été mis en évidence que la cascade secondaire post-commotionnelle implique des processus complexes tels que l'inflammation, le stress oxydatif, ou la démyélinisation, qui ouvrent la voie à de potentielles complications à long terme, y compris des troubles neurodégénératifs.

Sur le plan du diagnostic, le diagnostic des commotions cérébrales repose principalement sur l'application de protocoles cliniques standardisés tels que le SCAT6 ou le VOMS, qui constituent les outils de référence sur le terrain. Toutefois, l'évolution vers une médecine de précision tend à intégrer progressivement l'usage de biomarqueurs biologiques, encore en phase d'évaluation. Les marqueurs neuronaux (UCH-L1, NSE) et axonaux (NfL, protéine tau, SNTF) offrent des perspectives intéressantes pour objectiver les lésions, en préciser la sévérité et affiner les décisions thérapeutiques. Leur intégration en pratique clinique reste cependant dépendante de la standardisation des dosages et de la validation de leur fiabilité à grande échelle.

Les approches thérapeutiques actuelles sont essentiellement symptomatiques et adaptatives, centrées sur le repos cognitif, la gestion comportementale et le traitement des symptômes dominants. Mais les avancées en neurosciences ont permis d'identifier plusieurs cibles pharmacologiques innovantes. L'usage d'antioxydants, d'agents anti-inflammatoires, et certains modulateurs des récepteurs NMDA sont à l'étude. Bien que la majorité des résultats proviennent encore de modèles précliniques,

ces stratégies montrent un réel potentiel à condition d'être traduites avec rigueur dans des essais contrôlés chez l'humain.

Pour finir, cette thèse souligne la complexité de la commotion cérébrale liées au sport, une pathologie multifactorielle encore largement sous-estimée et insuffisamment comprise. Sa prise en charge nécessite une approche véritablement multidisciplinaire, articulant expertise clinique, neurosciences fondamentales et santé publique. Il est indispensable de poursuivre les efforts de recherche visant à mieux caractériser les mécanismes impliqués et à traduire les avancées fondamentales en outils cliniques concrets. Des travaux supplémentaires seront essentiels pour affiner la stratification des risques, améliorer les stratégies diagnostiques et, à terme, prévenir les complications à long terme.

VIII. Bibliographie

1. Kristman VL, Borg J, Godbolt AK, Salmi LR, Cancelliere C, Carroll LJ, et al. Methodological Issues and Research Recommendations for Prognosis After Mild Traumatic Brain Injury: Results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil.* mars 2014;95(3):S265-77.
2. Patricios JS, Schneider KJ, Dvorak J, Ahmed OH, Blauwet C, Cantu RC, et al. Consensus statement on concussion in sport: the 6th International Conference on Concussion in Sport–Amsterdam, October 2022. *Br J Sports Med.* juin 2023;57(11):695-711.
3. Gardner RC, Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Mol Cell Neurosci.* mai 2015;66:75-80.
4. McCrory P, Meeuwisse WH, Aubry M, Cantu B, Dvořák J, Echemendia RJ, et al. Consensus statement on concussion in sport: the 4th International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2012. *Br J Sports Med.* avr 2013;47(5):250-8.
5. Harmon KG, Drezner JA, Gammons M, Guskiewicz KM, Halstead M, Herring SA, et al. American Medical Society for Sports Medicine position statement: concussion in sport. *Br J Sports Med.* janv 2013;47(1):15-26.
6. Daneshvar DH, Nowinski CJ, McKee AC, Cantu RC. The Epidemiology of Sport-Related Concussion. *Clin Sports Med.* janv 2011;30(1):1-17.
7. Manley G, Gardner AJ, Schneider KJ, Guskiewicz KM, Bailes J, Cantu RC, et al. A systematic review of potential long-term effects of sport-related concussion. *Br J Sports Med.* juin 2017;51(12):969-77.
8. Guskiewicz KM, Marshall SW, Bailes J, McCrea M, Cantu RC, Randolph C, et al. Association between Recurrent Concussion and Late-Life Cognitive Impairment in Retired Professional Football Players. *Neurosurgery.* oct 2005;57(4):719-26.
9. Broglio SP, Eckner JT, Paulson HL, Kutcher JS. Cognitive Decline and Aging: The Role of Concussive and Subconcussive Impacts. *Exerc Sport Sci Rev.* juill 2012;40(3):138-44.
10. Hallock H, Mantwill M, Vajkoczy P, Wolfarth B, Reinsberger C, Lampit A, et al. Sport-Related Concussion: A Cognitive Perspective. *Neurol Clin Pract.* avr 2023;13(2):e200123.
11. Abrahams S, Fie SM, Patricios J, Posthumus M, September AV. Risk factors for sports concussion: an evidence-based systematic review. *Br J Sports Med.* janv 2014;48(2):91-7.
12. Kerr ZY, Chandran A, Nedimyer AK, Arakkal A, Pierpoint LA, Zuckerman SL. Concussion Incidence and Trends in 20 High School Sports. *Pediatrics.* 1 nov 2019;144(5):e20192180.
13. Zuckerman SL, Kerr ZY, Yengo-Kahn A, Wasserman E, Covassin T, Solomon GS. Epidemiology of Sports-Related Concussion in NCAA Athletes From 2009-2010 to 2013-2014: Incidence, Recurrence, and Mechanisms. *Am J Sports Med.* nov 2015;43(11):2654-62.
14. Rafferty J, Ranson C, Oatley G, Mostafa M, Mathema P, Crick T, et al. On average, a professional rugby union player is more likely than not to sustain a concussion after 25 matches. *Br J Sports Med.* août 2019;53(15):969-73.

15. McIntosh AS, Andersen TE, Bahr R, Greenwald R, Kleiven S, Turner M, et al. Sports helmets now and in the future. *Br J Sports Med.* déc 2011;45(16):1258-65.
16. Tierney GJ, Denvir K, Farrell G, Simms CK. The Effect of Tackler Technique on Head Injury Assessment Risk in Elite Rugby Union. *Med Sci Sports Exerc.* mars 2018;50(3):603-8.
17. Delaney JS, Lacroix VJ, Leclerc S, Johnston KM. Concussions Among University Football and Soccer Players: *Clin J Sport Med.* nov 2002;12(6):331-8.
18. Hind K, Konerth N, Entwistle I, Hume P, Theadom A, Lewis G, et al. Mental Health and Wellbeing of Retired Elite and Amateur Rugby Players and Non-contact Athletes and Associations with Sports-Related Concussion: The UK Rugby Health Project. *Sports Med.* juin 2022;52(6):1419-31.
19. Noble JM, Hesdorffer DC. Sport-Related Concussions: A Review of Epidemiology, Challenges in Diagnosis, and Potential Risk Factors. *Neuropsychol Rev.* déc 2013;23(4):273-84.
20. Dean E, Jarvis H. Concussion awareness fails to translate into safe behaviour in amateur rugby [Internet]. 2024 [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://sportrxiv.org/index.php/server/preprint/view/494/version/634>
21. Field M, Collins MW, Lovell MR, Maroon J. Does age play a role in recovery from sports-related concussion? A comparison of high school and collegiate athletes. *J Pediatr.* mai 2003;142(5):546-53.
22. Ernst L, Farley J, Milne N. Incidence and Risk Factors for Sport-Related Concussion in Female Youth Athletes Participating in Contact and Collision Invasion Sports: A Systematic Review. *Sports Med.* févr 2025;55(2):393-418.
23. Kerr HA. Concussion Risk Factors and Strategies for Prevention. *Pediatr Ann* [Internet]. déc 2014 [cité 25 juin 2025];43(12). Disponible sur: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/00904481-20141124-10>
24. Broshek DK, Erlanger D. Sex differences in outcome following sports-related concussion. *J Neurosurg.* 2005;102.
25. Cheng J, Ammerman B, Santiago K, Jivanelli B, Lin E, Casey E, et al. Sex-Based Differences in the Incidence of Sports-Related Concussion: Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Health Multidiscip Approach.* nov 2019;11(6):486-91.
26. Tooth C, Kaux JF, Leclerc S. Épidémiologie des commotions cérébrales dans le sport. *J Traumatol Sport.* sept 2024;41(3):200-4.
27. Barkhoudarian G, Hovda DA, Giza CC. The Molecular Pathophysiology of Concussive Brain Injury. *Clin Sports Med.* janv 2011;30(1):33-48.
28. Giza CC, Hovda DA. The New Neurometabolic Cascade of Concussion. *Neurosurgery.* oct 2014;75(Supplement 4):S24-33.
29. Baudry M, Luo YL, Bi X. Calpain-2 Inhibitors as Therapy for Traumatic Brain Injury. *Neurotherapeutics.* oct 2023;20(6):1592-602.
30. Sarkar C, Jones JW, Hegdekar N, Thayer JA, Kumar A, Faden AI, et al. PLA2G4A/cPLA2-mediated lysosomal membrane damage leads to inhibition of autophagy and neurodegeneration after brain trauma. *Autophagy.* 3 mars 2020;16(3):466-85.

31. Atkins CM, Chen S, Alonso OF, Dietrich WD, Hu BR. Activation of Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinases after Traumatic Brain Injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* déc 2006;26(12):1507-18.
32. Yi JH, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochem Int.* avr 2006;48(5):394-403.
33. Tabassum S, Wu S, Lee CH, Yang BSK, Gusdon AM, Choi HA, et al. Mitochondrial-targeted therapies in traumatic brain injury: From bench to bedside. *Neurotherapeutics.* janv 2025;22(1):e00515.
34. Cheng G, Kong R, Zhang L, Zhang J. Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-targeted multipotential therapeutic strategies. *Br J Pharmacol.* oct 2012;167(4):699-719.
35. Fischer TD, Hylin MJ, Zhao J, Moore AN, Waxham MN, Dash PK. Altered Mitochondrial Dynamics and TBI Pathophysiology. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 30 mars 2016 [cité 6 juin 2025];10. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnsys.2016.00029/abstract>
36. Zhang L, Wang H, Zhou X, Mao L, Ding K, Hu Z. Role of mitochondrial calcium uniporter-mediated Ca^{2+} and iron accumulation in traumatic brain injury. *J Cell Mol Med.* avr 2019;23(4):2995-3009.
37. Juan SMA, Daglas M, Truong PH, Mawal C, Adlard PA. Alterations in iron content, iron-regulatory proteins and behaviour without tau pathology at one year following repetitive mild traumatic brain injury. *Acta Neuropathol Commun.* 18 juill 2023;11(1):118.
38. Muneer PMA, Pfister BJ, Haorah J, Chandra N. Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Traumatic Brain Injury. *Mol Neurobiol.* nov 2016;53(9):6106-23.
39. Alipio P, Fabián LC, Jorge G. Editorial: Neuroinflammatory aspects in neurological disorders. *Front Mol Med.* 11 févr 2025;5:1557546.
40. Kempuraj D, Ceruti S. Editorial: 15 years of frontiers in cellular neuroscience: blood brain barrier modulation and dysfunction in brain diseases. *Front Cell Neurosci.* 29 oct 2024;18:1511314.
41. Muneer PMA, Chandra N, Haorah J. Interactions of Oxidative Stress and Neurovascular Inflammation in the Pathogenesis of Traumatic Brain Injury. *Mol Neurobiol.* juin 2015;51(3):966-79.
42. Suehiro E, Fujisawa H, Akimura T, Ishihara H, Kajiwara K, Kato S, et al. Increased Matrix Metalloproteinase-9 in Blood in Association with Activation of Interleukin-6 after Traumatic Brain Injury: Influence of Hypothermic Therapy.
43. Lu Q, Xiong J, Yuan Y, Ruan Z, Zhang Y, Chai B, et al. Minocycline improves the functional recovery after traumatic brain injury via inhibition of aquaporin-4. *Int J Biol Sci.* 2022;18(1):441-58.
44. Thapa K, Khan H, Singh TG, Kaur A. Traumatic Brain Injury: Mechanistic Insight on Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *J Mol Neurosci.* sept 2021;71(9):1725-42.
45. Sripetchwandee J, Pipatpiboon N, Chattipakorn N, Chattipakorn S. Combined Therapy of Iron Chelator and Antioxidant Completely Restores Brain Dysfunction Induced by Iron Toxicity. *Skoulakis EMC, éditeur. PLoS ONE.* 6 janv 2014;9(1):e85115.

46. Patterson ZR, Holahan MR. Understanding the neuroinflammatory response following concussion to develop treatment strategies. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2012 [cité 20 juin 2025];6. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2012.00058/abstract>
47. Taib T, Leconte C, Van Steenwinckel J, Cho AH, Palmier B, Torsello E, et al. Neuroinflammation, myelin and behavior: Temporal patterns following mild traumatic brain injury in mice. Kobeissy FH, éditeur. *PLOS ONE*. 14 sept 2017;12(9):e0184811.
48. Verboon LN, Patel HC, Greenhalgh AD. The Immune System's Role in the Consequences of Mild Traumatic Brain Injury (Concussion). *Front Immunol*. 15 févr 2021;12:620698.
49. McKee AC, Stein TD, Huber BR, Crary JF, Bieniek K, Dickson D, et al. Chronic traumatic encephalopathy (CTE): criteria for neuropathological diagnosis and relationship to repetitive head impacts. *Acta Neuropathol (Berl)*. avr 2023;145(4):371-94.
50. McCrory P, Meeuwisse W, Dvorak J, Aubry M, Bailes J, Broglio S, et al. Consensus statement on concussion in sport—the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *Br J Sports Med*. juin 2017;51(11):838-47.
51. Lucas S. Headache Management in Concussion and Mild Traumatic Brain Injury. *PM&R* [Internet]. oct 2011 [cité 9 juin 2025];3(10S2). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.pmrj.2011.07.016>
52. Schwedt TJ. Structural and Functional Brain Alterations in Post-traumatic Headache Attributed to Mild Traumatic Brain Injury: A Narrative Review. *Front Neurol*. 14 juin 2019;10:615.
53. Fife TD, Kalra D. Persistent vertigo and dizziness after mild traumatic brain injury. *Ann N Y Acad Sci*. avr 2015;1343(1):97-105.
54. Valovich McLeod TC, Hale TD. Vestibular and balance issues following sport-related concussion. *Brain Inj*. 28 janv 2015;29(2):175-84.
55. Guskiewicz KM. Balance Assessment in the Management of Sport-Related Concussion. *Clin Sports Med*. janv 2011;30(1):89-102.
56. Renga V. Clinical Evaluation and Treatment of Patients with Postconcussion Syndrome. De Carvalho M, éditeur. *Neurol Res Int*. 29 mai 2021;2021:1-12.
57. Hoffer ME, Szczupak M, Kiderman A, Crawford J, Murphy S, Marshall K, et al. Neurosensory Symptom Complexes after Acute Mild Traumatic Brain Injury. Kobeissy FH, éditeur. *PLOS ONE*. 4 janv 2016;11(1):e0146039.
58. Miller Phillips M, Reddy CC. Managing Patients with Prolonged Recovery Following Concussion. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. mai 2016;27(2):455-74.
59. DuPrey KM, Char AS, Loose SR, Suffredini MV, Walpole K, Cronholm PF. Effect of Sleep-Related Symptoms on Recovery From a Sport-Related Concussion. *Orthop J Sports Med*. 1 juill 2022;10(7):23259671221105256.
60. Theadom A, Parag V, Dowell T, McPherson K, Starkey N, Barker-Collo S, et al. Persistent problems 1 year after mild traumatic brain injury: a longitudinal population study in New Zealand. *Br J Gen Pract*. janv 2016;66(642):e16-23.

61. Gosselin N, Lassonde M, Petit D, Leclerc S, Mongrain V, Collie A, et al. Sleep following sport-related concussions. *Sleep Med.* janv 2009;10(1):35-46.
62. Rice SM, Parker AG, Rosenbaum S, Bailey A, Mawren D, Purcell R. Sport-Related Concussion and Mental Health Outcomes in Elite Athletes: A Systematic Review. *Sports Med.* févr 2018;48(2):447-65.
63. Finkbeiner NWB, Max JE, Longman S, Debert C. Knowing What We Don't Know: Long-Term Psychiatric Outcomes following Adult Concussion in Sports. *Can J Psychiatry.* mai 2016;61(5):270-6.
64. Kay JJM, Coffman CA, Harrison A, Tavakoli AS, Torres-McGehee TM, Broglio SP, et al. Concussion Exposure and Suicidal Ideation, Planning, and Attempts Among US High School Students. *J Athl Train.* 1 sept 2023;58(9):751-8.
65. Thomas GA, Bradson ML, Riegler KE, Sakamoto MS, Arnett PA. Association Between Co-occurring Anxiety and Depressive Symptoms at Baseline and Risk for Sports-Related Concussion in Collegiate Athletes. *Orthop J Sports Med.* juin 2024;12(6):23259671241255932.
66. Kontos AP, Sufrinko A, Sandel N, Emami K, Collins MW. Sport-related Concussion Clinical Profiles: Clinical Characteristics, Targeted Treatments, and Preliminary Evidence. *Curr Sports Med Rep.* mars 2019;18(3):82-92.
67. Echemendia RJ, Burma JS, Bruce JM, Davis GA, Giza CC, Guskiewicz KM, et al. Acute evaluation of sport-related concussion and implications for the Sport Concussion Assessment Tool (SCAT6) for adults, adolescents and children: a systematic review. *Br J Sports Med.* juin 2023;57(11):722-35.
68. Tooth C, Leclerc S. Le SCAT6® : un outil essentiel pour l'évaluation immédiate des commotions cérébrales dans le sport. *J Traumatol Sport.* sept 2024;41(3):218-9.
69. Beauchamp M, Soligon CA, Frémont P, Leclerc S. Les outils d'évaluation des commotions cérébrales dans le sport : CRT6, SCAT6®, Child SCAT6®, SCOAT6 et Child SCOAT6. *J Traumatol Sport.* sept 2024;41(3):216-7.
70. Alsalaheen B, Stockdale K, Pechumer D, Broglio SP. Validity of the Immediate Post Concussion Assessment and Cognitive Testing (ImPACT). *Sports Med.* oct 2016;46(10):1487-501.
71. Gaudet CE, Weyandt LL. Immediate Post-Concussion and Cognitive Testing (ImPACT): a systematic review of the prevalence and assessment of invalid performance. *Clin Neuropsychol.* 2 janv 2017;31(1):43-58.
72. Anzalone AJ, Blueitt D, Case T, McGuffin T, Pollard K, Garrison JC, et al. A Positive Vestibular/Ocular Motor Screening (VOMS) Is Associated With Increased Recovery Time After Sports-Related Concussion in Youth and Adolescent Athletes. *Am J Sports Med.* févr 2017;45(2):474-9.
73. Zetterberg H, Blennow K. Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions. *Nat Rev Neurol.* oct 2016;12(10):563-74.
74. Senaratne N, Hunt A, Sotsman E, Grey MJ. Biomarkers to aid the return to play decision following sports-related concussion: a systematic review. *J Concussion.* janv 2022;6:20597002211070735.

75. Papa DL, Ramia DMM, Edwards MD, Johnson MBD, Slobounov DS. Systematic Review of Clinical Studies Examining Biomarkers of Brain Injury in Athletes Following Sports-Related Concussion. *J Neurotrauma*.
76. Oris C, Kahouadji S, Durif J, Bouvier D, Sapin V. S100B, Actor and Biomarker of Mild Traumatic Brain Injury. *Int J Mol Sci*. 1 avr 2023;24(7):6602.
77. Wang KKW, Kobeissy FH, Shakkour Z, Tyndall JA. Thorough overview of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein as tandem biomarkers recently cleared by US Food and Drug Administration for the evaluation of intracranial injuries among patients with traumatic brain injury. *Acute Med Surg*. janv 2021;8(1):e622.
78. Tomaiuolo R, Zibetti M, Di Resta C, Banfi G. Challenges of the Effectiveness of Traumatic Brain Injuries Biomarkers in the Sports-Related Context. *J Clin Med*. 29 mars 2023;12(7):2563.
79. Shahim P, Tegner Y, Marklund N, Blennow K, Zetterberg H. Neurofilament light and tau as blood biomarkers for sports-related concussion. *Neurology [Internet]*. 15 mai 2018 [cité 16 juin 2025];90(20). Disponible sur: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000005518>
80. Karantali E, Kazis D, McKenna J, Chatzikonstantinou S, Petridis F, Mavroudis I. Neurofilament light chain in patients with a concussion or head impacts: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. juin 2022;48(3):1555-67.
81. Papa L. Potential Blood-based Biomarkers for Concussion. *Sports Med Arthrosc Rev*. sept 2016;24(3):108-15.
82. Mavroudis I, Ciobica A, Balmus IM, Burlui V, Romila L, Iordache A. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Inflammatory Biomarkers in Mild Traumatic Brain Injury. *Biomedicines*. 26 janv 2024;12(2):293.
83. Schneider KJ, Leddy JJ, Guskiewicz KM, Seifert T, McCrea M, Silverberg ND, et al. Rest and treatment/rehabilitation following sport-related concussion: a systematic review. *Br J Sports Med*. juin 2017;51(12):930-4.
84. McLeod TCV, Lewis JH, Whelihan K, Bacon CEW. Rest and Return to Activity After Sport-Related Concussion: A Systematic Review of the Literature. *J Athl Train*. 1 mars 2017;52(3):262-87.
85. Leddy JJ, Haider MN, Ellis M, Willer BS. Exercise is Medicine for Concussion. *Curr Sports Med Rep*. août 2018;17(8):262-70.
86. Meehan WP. Medical Therapies for Concussion. *Clin Sports Med*. janv 2011;30(1):115-24.
87. Silverberg ND, Iaccarino MA, Panenka WJ, Iverson GL, McCulloch KL, Dams-O'Connor K, et al. Management of Concussion and Mild Traumatic Brain Injury: A Synthesis of Practice Guidelines. *Arch Phys Med Rehabil*. févr 2020;101(2):382-93.
88. Rabinowitz AR, Watanabe TK. Pharmacotherapy for Treatment of Cognitive and Neuropsychiatric Symptoms After mTBI. *J Head Trauma Rehabil*. janv 2020;35(1):76-83.
89. Heslot C, Azouvi P, Perdrieau V, Granger A, Lefèvre-Dognin C, Cogné M. A Systematic Review of Treatments of Post-Concussion Symptoms. *J Clin Med*. 21 oct 2022;11(20):6224.

90. Galgano M, Toshkezi G, Qiu X, Russell T, Chin L, Zhao LR. Traumatic Brain Injury: Current Treatment Strategies and Future Endeavors. *Cell Transplant.* juill 2017;26(7):1118-30.
91. O'Day DH. Calcium and Non-Penetrating Traumatic Brain Injury: A Proposal for the Implementation of an Early Therapeutic Treatment for Initial Head Insults. *Biomolecules.* 15 juill 2024;14(7):853.
92. Wachtler N, O'Brien R, Ehrlich BE, McGuone D. Exploring Calcium Channels as Potential Therapeutic Targets in Blast Traumatic Brain Injury. *Pharmaceuticals.* 6 févr 2025;18(2):223.
93. Rubenstein R, Chang B, Grinkina N, Drummond E, Davies P, Ruditzky M, et al. Tau phosphorylation induced by severe closed head traumatic brain injury is linked to the cellular prion protein. *Acta Neuropathol Commun.* déc 2017;5(1):30.
94. Wang Y, Liu Y, Nham A, Sherbaf A, Quach D, Yahya E, et al. Calpain-2 as a therapeutic target in repeated concussion-induced neuropathy and behavioral impairment. *Sci Adv.* 3 juill 2020;6(27):eaba5547.
95. Petraglia A, Bailes J, Winkler E. Stuck at the bench: Potential natural neuroprotective compounds for concussion. *Surg Neurol Int.* 2011;2(1):146.
96. Fesharaki-Zadeh A. Oxidative Stress in Traumatic Brain Injury. *Int J Mol Sci.* 27 oct 2022;23(21):13000.
97. Oliver JM, Anzalone AJ, Turner SM. Protection Before Impact: the Potential Neuroprotective Role of Nutritional Supplementation in Sports-Related Head Trauma. *Sports Med.* mars 2018;48(S1):39-52.
98. Di Pietro V, Yakoub KM, Caruso G, Lazzarino G, Signoretti S, Barbey AK, et al. Antioxidant Therapies in Traumatic Brain Injury. *Antioxidants.* 22 mars 2020;9(3):260.
99. Eakin K, Baratz-Goldstein R, Pick CG, Zindel O, Balaban CD, Hoffer ME, et al. Efficacy of N-Acetyl Cysteine in Traumatic Brain Injury. *Borlongan CV, éditeur. PLoS ONE.* 16 avr 2014;9(4):e90617.
100. Guo J, Li Z, Yao Y, Fang L, Yu M, Wang Z. Curcumin in the treatment of inflammation and oxidative stress responses in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 10 mai 2024;15:1380353.
101. Ismail H, Shakkour Z, Tabet M, Abdelhady S, Kobaisi A, Abedi R, et al. Traumatic Brain Injury: Oxidative Stress and Novel Anti-Oxidants Such as Mitoquinone and Edaravone. *Antioxidants.* 1 oct 2020;9(10):943.
102. Modi HR, Musyaju S, Ratcliffe M, Shear DA, Scultetus AH, Pandya JD. Mitochondria-Targeted Antioxidant Therapeutics for Traumatic Brain Injury. *Antioxidants.* 29 févr 2024;13(3):303.
103. Zhou J, Wang H, Shen R, Fang J, Yang Y, Dai W, et al. Mitochondrial-targeted antioxidant MitoQ provides neuroprotection and reduces neuronal apoptosis in experimental traumatic brain injury possibly via the Nrf2-ARE pathway.
104. Hiskens MI, Vella RK, Schneiders AG, Fenning AS. Minocycline improves cognition and molecular measures of inflammation and neurodegeneration following repetitive mTBI. *Brain Inj.* 7 juin 2021;35(7):831-41.

105. Ghiam MK, Patel SD, Hoffer A, Selman WR, Hoffer BJ, Hoffer ME. Drug Repurposing in the Treatment of Traumatic Brain Injury. *Front Neurosci.* 23 mars 2021;15:635483.
106. Margulies S, Anderson G, Atif F, Badaut J, Clark R, Empey P, et al. Combination Therapies for Traumatic Brain Injury: Retrospective Considerations. *J Neurotrauma.* janv 2016;33(1):101-12.
107. Aychman MM, Goldman DL, Kaplan JS. Cannabidiol's neuroprotective properties and potential treatment of traumatic brain injuries. *Front Neurol.* 2 févr 2023;14:1087011.
108. Gamelin FX, Cuvelier G, Mendes A, Aucouturier J, Berthoin S, Di Marzo V, et al. Cannabidiol in sport: Ergogenic or else? *Pharmacol Res.* juin 2020;156:104764.
109. Singh J, Neary JP. Neuroprotection Following Concussion: The Potential Role for Cannabidiol. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* mai 2020;47(3):289-300.
110. Elliott MB, Ward SJ, Abood ME, Tuma RF, Jallo JI. Understanding the endocannabinoid system as a modulator of the trigeminal pain response to concussion. *Concussion.* déc 2017;2(4):CNC49.

IX. Annexe

Annexe I : Formulaire SCAT6

SCAT6[®]

Outil d'évaluation des commotions cérébrales dans le sport

Pour Adolescents (13 ans et +) et Adultes

Qu'est-ce que le SCAT6?

La sixième édition de l'outil d'évaluation des commotions cérébrales dans le sport (SCAT6) est un outil standardisé d'évaluation des commotions cérébrales conçu pour une utilisation par les professionnels de santé. Une évaluation adéquate menée à l'aide du SCAT6 ne peut être effectuée en moins de 10 à 15 minutes. À l'exception de la grille des symptômes, le SCAT6 est conçu pour utilisation lors de la phase aiguë, idéalement dans les 72 heures (trois jours) et jusqu'à 7 jours suivant la blessure. Après plus de 7 jours suite à la blessure, il est recommandé d'utiliser le Child SCAT6 ou le SCOAT6.

Le SCAT6 sert à évaluer des athlètes de 13 ans et plus. Le ChildSCAT6 est recommandé pour les athlètes de 12 ans et moins.

Si vous n'êtes pas un professionnel de santé, veuillez utiliser la sixième édition de l'outil de reconnaissance des commotions cérébrales (CRT6).

Bien que ce soit facultatif, établir des valeurs de base avant le début de la saison à l'aide du SCAT6 peut contribuer à l'interprétation des résultats des tests effectués à la suite d'une blessure. Des instructions détaillées concernant l'utilisation du SCAT6 sont également fournies. Veuillez les lire attentivement avant d'évaluer un athlète. De courtes instructions orales pour chaque test sont fournies en *italique bleu*. La personne procédant à l'évaluation n'a besoin que de bande adhésive et d'une montre ou d'un chronomètre.

Le SCAT6 peut être copié sous sa forme actuelle et distribué à des individus, des équipes, des groupes et des organisations. Toutes modifications sans le consentement explicitement écrit du British Journal of Sport Medicine (BJSM) et du Concussion in Sport Group sont interdites, incluant la traduction et le reformatage numérique, tout changement d'image de marque ou toute vente à des fins commerciales

Points Importants

- Tout athlète soupçonné d'avoir une commotion cérébrale doit être **RETIRÉ DU JEU IMMÉDIATEMENT**, examiné et surveillé pour déceler tout signe et symptôme de blessure, comme une détérioration de son état clinique.
- Un athlète à qui on a diagnostiqué une commotion cérébrale ne doit pas retourner au jeu le jour de la blessure.
- Si un athlète est soupçonné d'avoir une commotion cérébrale et qu'aucun personnel médical qualifié n'est disponible, l'athlète doit être envoyé, ou transporté si nécessaire, à un établissement de soins pour être évalué.
- Les athlètes avec une commotion cérébrale soupçonnée ou diagnostiquée ne doivent prendre aucun médicament comme des aspirines, des anti-inflammatoires, des sédatifs ou des opiacés et ne consommer aucun alcool et aucune drogue récréative. Les athlètes ne doivent pas non plus conduire un véhicule motorisé sans l'autorisation d'un professionnel de santé.
- Les symptômes et signes de commotion cérébrale peuvent évoluer. L'athlète doit donc être surveillé afin de noter la continuation, la détérioration ou l'évolution de symptômes de commotion cérébrale.
- Le diagnostic de commotion cérébrale résulte d'une évaluation clinique effectuée par un professionnel de santé.
- Le SCAT6 NE DOIT PAS être utilisé seul afin d'établir ou d'exclure un diagnostic de commotion. Un athlète peut avoir une commotion cérébrale, même si les résultats de l'évaluation SCAT6 sont dans les normes.

Reconnaissance et Retrait du jeu

Un impact direct ou indirect à la tête peut entraîner des conséquences graves et potentiellement mortelles. En cas d'inquiétudes sérieuses, y compris la présentation d'un ou de plusieurs Signaux d'Alarme énumérés dans l'Encadré 1, l'athlète doit recevoir des soins médicaux urgents. Si aucun personnel médical qualifié n'est présent pour effectuer un examen sur place, il faut débiter les procédures d'urgence et organiser un transport d'urgence à l'hôpital ou l'établissement de soins le plus près.

Guide pour la complétion

Orange: Section optionnelle de l'évaluation

Rappels

- Les principes généraux de premiers soins doivent être suivis: évaluation des dangers sur les lieux, réactivité de l'athlète, voies respiratoires, respiration et circulation.
- Hormis les mouvements nécessaires pour la gestion des voies respiratoires, il faut éviter de déplacer un athlète inconscient ou inerte à moins d'être formé à cet effet.
- L'évaluation de la présence de blessure à la colonne vertébrale ou à la moelle épinière est un aspect essentiel de l'évaluation initiale sur place. Il faut éviter d'essayer d'évaluer ce type de blessure à moins d'être formé à cet effet.
- Il ne faut pas retirer le casque ou tout autre équipement à moins d'être formé à cet effet.

Usage réservé exclusivement aux professionnels de santé

SCAT6[®]

Développé par: Concussion in Sport Group (CiSG)

Supporté par:



89



Nom de l'athlète:	No. de dossier:		
Date de naissance:	Date de l'examen:	Date de la blessure:	
Heure de la blessure:	Sexe: Masculin ☐ Féminin ☐ Préfère ne pas répondre ☐ Autre ☐		
Main dominante: Gauche ☐ Droite ☐ Ambidextre ☐	Sport/Équipe/École:		
Niveau scolaire actuel (si applicable):	Nombre d'année d'études terminées:		
Langue maternelle:	Langue de préférence:		
Évaluateur:			

Antécédents de commotion cérébrale

Combien de diagnostic(s) de commotion cérébrale la personne a-t-elle reçue(s) auparavant?:

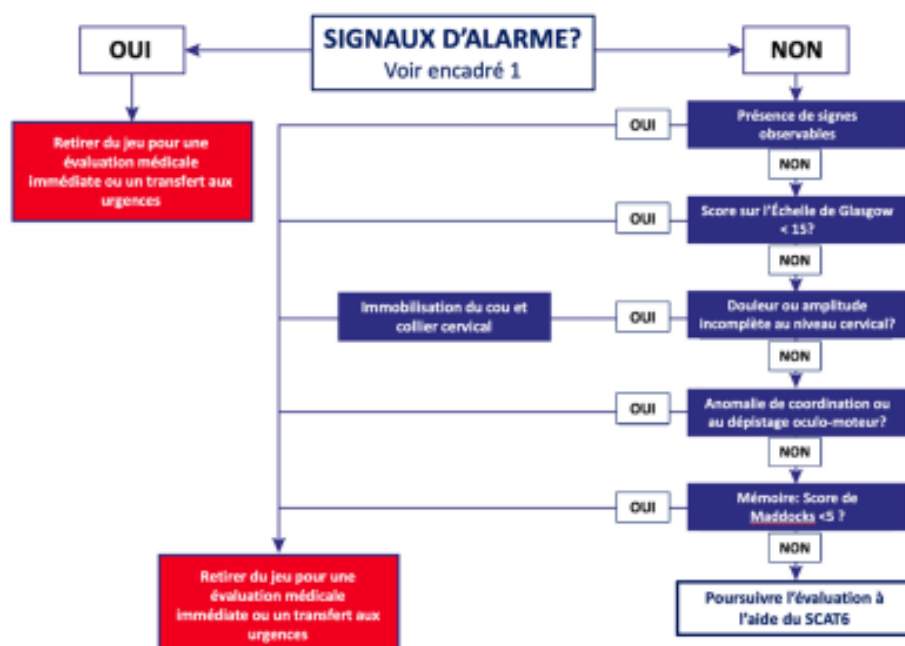
Quand a eu lieu la dernière commotion cérébrale?:

Symptômes principaux:

Quelle a été la durée de récupération suite à la dernière commotion cérébrale (délai avant l'autorisation de retour au jeu)?: (jours)

Évaluation immédiate / Examen neurologique (facultatif lors de l'évaluation de base)

Les éléments suivants doivent être utilisés pour évaluer les athlètes soupçonnés d'une commotion cérébrale, avant l'évaluation cognitive. Cette première évaluation est idéalement effectuée sur le lieu de l'impact, après que les premiers soins, soins d'urgence et secours d'urgence prioritaires aient été prodigués. Si au moins un des signes visibles de commotion cérébrale est observé à la suite d'un impact direct ou indirect à la tête, l'athlète doit être retiré du jeu immédiatement et de façon sécuritaire et être évalué par un professionnel de santé. L'échelle de Glasgow joue un rôle important comme mesure validée chez tous les patients, et elle peut être réutilisée au fil du temps afin de détecter une détérioration de l'état de conscience. Les questions de Maddocks et l'examen de la colonne cervicale sont également des étapes cruciales de l'évaluation immédiate.



Usage réservé exclusivement aux professionnels de santé

Étape 1: Signes Visibles

Constaté en personne ☐ Observé sur vidéo ☐

Couché-e et immobile sur le terrain	O	N
Chute sans protection sur le terrain	O	N
Troubles de l'équilibre et de la démarche, manque de coordination motrice, ataxie (trébuchements, mouvements lents ou laborieux)	O	N
Désorientation ou confusion, regard fixe ou réactivité limitée, ou incapacité à répondre adéquatement aux questions	O	N
Regard vide ou sans expression	O	N
Blessure au visage à la suite de l'impact à la tête	O	N
Convulsions à la suite de l'impact	O	N
Mécanisme de blessure à risques élevés (selon le sport pratiqué)	O	N

Étape 2: Échelle de Glasgow

L'échelle de Glasgow est habituellement utilisée une seule fois. Les colonnes supplémentaires servent à la surveillance au fil du temps, au besoin.

Heure de l'évaluation: _____

Date de l'évaluation: _____

Ouverture des Yeux (Y)

Absente	1	1	1
À la pression (douleur)	2	2	2
À la voix	3	3	3
Spontanée	4	4	4

Réponse Verbale (V)

Absente	1	1	1
Sons incompréhensibles	2	2	2
Mots inappropriés	3	3	3
Confuse	4	4	4
Orientée	5	5	5

Réponse Motrice (M)

Absente	1	1	1
Extension à la douleur	2	2	2
Flexion anormale à la douleur	3	3	3
Flexion ou retrait à la douleur	4	4	4
Localisée au site de douleur	5	5	5
Obéit aux ordres simples	6	6	6

Score à l'échelle de Glasgow (Y + V + M)

Usage réservé exclusivement aux professionnels de santé

Encadré 1: Signaux d'Alarme

- Douleur ou sensibilité au cou
- Crise d'épilepsie ou convulsions
- Vision double
- Perte de connaissance
- Faiblesse, picotement ou sensation de brûlure dans plus d'un bras ou d'une jambe
- Détérioration de l'état de conscience
- Vomissements
- Maux de tête sévères ou s'intensifiant
- Agitation, agressivité ou combativité grandissante
- Échelle de Glasgow <15
- Déformation visible du crâne

Étape 3: Évaluation de la colonne cervicale

Si le patient n'est pas lucide ou entièrement conscient, il faut supposer une blessure à la colonne cervicale et des précautions doivent être prises afin de protéger la colonne vertébrale.

Est-ce que l'athlète ressent de la douleur au cou au repos?	O	N
Y a-t-il de la sensibilité à la palpation?	O	N
S'il N'Y A PAS de douleur au cou et de sensibilité, l'athlète a-t-il une amplitude ACTIVE de mouvement complète et sans douleur?	O	N
La force et la sensation des membres sont-elles normales?	O	N

Étape 4: Coordination et Examen Oculomoteur

Coordination: Les résultats de l'épreuve doigt-nez sont-ils normaux pour les deux mains, avec les yeux ouverts et fermés?	O	N
Oculomoteur: Sans bouger la tête ni le cou, l'athlète peut regarder d'un côté à l'autre et de haut en bas sans voir double?	O	N
Les mouvements extraoculaires observés sont-ils normaux? Sinon, décrire:	O	N

Étape 5: Questionnaire Maddocks et Évaluation de la Mémoire

Dire "Je vais vous poser quelques questions. Écoutez attentivement et répondez du mieux que vous le pouvez. D'abord, pouvez-vous me dire ce qui s'est produit?"

Questionnaire Maddocks modifié (À modifier selon chaque sport; attribuer 1 point pour chaque bonne réponse)

Dans quel stade sommes-nous aujourd'hui?	0	1
À quelle période du jeu sommes-nous?	0	1
Qui a marqué le dernier but de ce match?	0	1
Contre quelle équipe avez-vous joué la semaine dernière/le dernier match?	0	1
Votre équipe a-t-elle gagné le dernier match?	0	1
Résultat au questionnaire Maddocks	/5	

Remarques: Il convient d'adapter les questions selon le sport pratiqué.

Évaluation Hors Surface de Jeu

L'évaluation cognitive doit être effectuée dans un environnement sans distraction avec l'athlète au repos, après avoir réalisé l'évaluation immédiate et l'examen neurologique.

Étape 1: Renseignements sur l'athlète

L'athlète a-t-il/elle déjà:

Été hospitalisé en raison d'une blessure à la tête? (Si oui, décrire ci-dessous)	O	N
Reçu un diagnostic de problèmes de maux de tête ou de migraines ou été traité pour ceux-ci?	O	N
Reçu un diagnostic de trouble d'apprentissage ou de dyslexie?	O	N

Remarques:

Reçu un diagnostic de trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDA/H)?	O	N
Reçu un diagnostic de dépression, d'anxiété ou d'autres troubles psychologiques	O	N

Médications actuelles? Si oui, énumérer:

Étape 2: Évaluation des Symptômes

Valeurs de base: ☐ À la suite d'une blessure/pour une blessure soupçonnée: ☐ Temps écoulé depuis la blessure soupçonnée: min/h/jours (encercler un)

L'athlète doit remplir la grille des symptômes ci-dessous après avoir reçu vos instructions. Il faut noter que les instructions pour l'évaluation des valeurs de base diffèrent de celles de l'évaluation à la suite d'une blessure ou pour une blessure soupçonnée.

Valeurs de base: Dire «Évaluez vos symptômes ci-dessous selon comment vous vous sentez habituellement. "1" est un symptôme très léger et "6" est un symptôme sévère.»

Évaluation à la suite d'une blessure ou pour une blessure soupçonnée: Dire «Évaluez vos symptômes ci-dessous selon comment vous vous sentez maintenant. "1" est un symptôme très léger et "6" est un symptôme sévère.»

REMETTRE LE FORMULAIRE À L'ATHLÈTE

Symptôme	Sévérité
Maux de tête	0 1 2 3 4 5 6
Impression de «pression dans la tête»	0 1 2 3 4 5 6
Douleur au cou	0 1 2 3 4 5 6
Nausée ou vomissements	0 1 2 3 4 5 6
Étourdissements	0 1 2 3 4 5 6
Vision trouble	0 1 2 3 4 5 6
Problèmes d'équilibre	0 1 2 3 4 5 6
Sensibilité à la lumière	0 1 2 3 4 5 6
Sensibilité au bruit	0 1 2 3 4 5 6
Sensation d'être au ralenti	0 1 2 3 4 5 6
Sensation d'être «dans un brouillard»	0 1 2 3 4 5 6
Sensation de «ne pas être dans son assiette»	0 1 2 3 4 5 6
Problème de concentration	0 1 2 3 4 5 6
Problème de mémoire	0 1 2 3 4 5 6
Fatigue ou manque d'énergie	0 1 2 3 4 5 6
Confusion	0 1 2 3 4 5 6
Somnolence	0 1 2 3 4 5 6
Émotivité accrue	0 1 2 3 4 5 6
Irritabilité	0 1 2 3 4 5 6
Tristesse	0 1 2 3 4 5 6
Nervosité ou anxiété	0 1 2 3 4 5 6
Difficulté à s'endormir (si applicable)	0 1 2 3 4 5 6

Vos symptômes s'aggravent-ils lors d'un effort physique? ☐ O ☐ N

Vos symptômes s'aggravent-ils lors d'un effort mental? ☐ O ☐ N

Si 100% correspond à un état entièrement normal, quel pourcentage vous attribuez-vous?

Si vous ne vous donnez pas 100%, pourquoi?

VEUILLEZ REMETTRE LE FORMULAIRE AU PROFESSIONNEL DE SANTÉ

Une fois que l'athlète a répondu à toutes les questions sur les symptômes, il peut être utile qu'un clinicien révise chacune de celles ayant une réponse positive pour obtenir davantage de détails.

Nombre total de symptômes: sur 22

Gravité des symptômes: sur 132

Usage réservé exclusivement aux professionnels de santé

Étape 3: Examen Cognitif (Selon l'Évaluation Standardisée des commotions Cérébrales, SAC)

Orientation

Quel mois sommes-nous?	0	1
Quelle est la date d'aujourd'hui?	0	1
Quel jour de la semaine sommes-nous?	0	1
En quelle année sommes-nous?	0	1
Quelle heure est-il actuellement? (à l'heure près)	0	1

Résultat pour l'Orientation

sur 5

Mémoire Immédiate

Les trois essais doivent être effectués, peu importe le nombre de bonnes réponses obtenues au 1er essai. Les mots doivent être lus au rythme d'un par seconde.

Essai 1: Dire «Je vais tester votre mémoire. Je vais lire une liste de mots. Quand j'aurai fini, répétez tous les mots dont vous vous souvenez, dans n'importe quel ordre.»

Essais 2 et 3: Dire «Je vais vous répéter la même liste. Répétez ensuite tous les mots dont vous vous souvenez, dans n'importe quel ordre, y compris les mots que vous avez déjà répétés dans les autres essais.»

Liste des mots utilisée: A ☐ B ☐ C ☐

Listes Alternatives

Liste A	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Liste B	Liste C
Menton	0 1	0 1	0 1	Bébé	Veste
Monnaie	0 1	0 1	0 1	Poisson	Couteau
Rideau	0 1	0 1	0 1	Parfum	Chemin
Pêche	0 1	0 1	0 1	Fumée	Tissu
Oiseau	0 1	0 1	0 1	Écran	Film
Lampe	0 1	0 1	0 1	Jambe	Chapeau
Feuille	0 1	0 1	0 1	Pomme	Beurre
Sucre	0 1	0 1	0 1	Tapis	Miroir
V viande	0 1	0 1	0 1	Chaise	Souris
Bateau	0 1	0 1	0 1	Balle	Dessin
Points					

Résultat Total pour la Mémoire Immédiate

sur 30

Heure de Réalisation du Dernier Essai:

Étape 3: Examen Cognitif (Suite)

Concentration

Chiffres à l'envers :

Lire DU HAUT VERS LE BAS la colonne choisie au rythme d'un chiffre par seconde. Si une série est complétée correctement, passez à la série avec le nombre de chiffres immédiatement supérieur; si la série est mal complétée, utilisez l'autre série avec le même nombre de chiffres; en cas de nouvel échec, mettez fin au test.

Dire: «Je vais lire une série de chiffres. Répétez-les dans l'ordre inverse. Par exemple, si je dis 7-1-9, vous diriez 9-1-7. Donc, si je dis 9-6-8, que diriez-vous? (8-6-9)»

Liste des chiffres utilisée: A ☐ B ☐ C ☐

Liste A	Liste B	Liste C				
4-9-3	5-2-6	1-4-2	O	N	0	1
6-2-9	4-1-5	6-5-8	O	N		
3-8-1-4	1-7-9-5	6-8-3-1	O	N	0	1
3-2-7-9	4-9-6-8	3-4-8-1	O	N		
6-2-9-7-1	4-8-5-2-7	4-9-1-5-3	O	N	0	1
1-5-2-8-6	6-1-8-4-3	6-8-2-5-1	O	N		
7-1-8-4-6-2	8-3-1-9-6-4	3-7-6-5-1-9	O	N	0	1
5-3-9-1-4-8	7-2-4-8-5-6	9-2-6-5-1-4	O	N		
			Total		sur 4	

Mois en Sens Inverse:

Dire: «À présent, nommez les mois de l'année à l'envers aussi VITE et précisément que possible. Commencez par le dernier mois et revenez en arrière. Vous direz donc "décembre, novembre...". Allez-y.»

Démarrer le chronomètre et ENCERCLER chaque bonne réponse:

Décembre Novembre Octobre Septembre Août Juillet Juin Mai Avril Mars Février Janvier

Temps (secondes): Nombre Total d'Erreurs:

1 point si aucune erreur et tâche réussie en moins de 30 secondes

Mois total: sur 1

Concentration Total (Chiffres + Mois): sur 5

Étape 4: Examen de Coordination et d'Équilibre

Version modifiée du test Balance Error Scoring System (mBESS)

(voir les instructions détaillées pour l'administration du test)

Pied testé: Gauche ☐ Droite ☐ (tester le pied non dominant)

Surface utilisée pour le test (plancher ferme, terrain extérieur, etc.):

Chaussure (espadrille, pied nu, cheville, bandages, etc.):

FACULTATIF (selon l'état clinique et les ressources du lieu): Il est possible d'approfondir l'évaluation en reprenant les mêmes trois positions sur une surface en mousse de densité moyenne (p.ex. d'environ 50cm x 40cm x 6cm) et en utilisant les mêmes instructions et le même système de points.

Étape 4: Examen de Coordination et d'Équilibre (Suite)

Version modifiée du test BESS (20 secondes chaque)

Position sur deux pieds: sur 10Position en tandem: sur 10Position sur un pied: sur 10Nombre total d'erreurs: sur 30

Sur Tapis de Mousse (Facultatif)

Position sur deux pieds: sur 10Position en tandem: sur 10Position sur un pied: sur 10Nombre total d'erreurs: sur 30

Remarques: Si le test mBESS révèle des résultats normaux, débutez la **marche en tandem simple et avec double tâche**. Si le test mBESS révèle des anomalies ou des difficultés cliniquement significatives, la **marche tandem** n'est pas nécessaire à ce moment. La **marche en tandem** et la composante optionnelle avec **double tâche** peuvent être effectuées en milieu clinique plus tard, au besoin (voir le SCOAT6).

Marche en Tandem Chronométrée

Placer une ligne de bande adhésive de 3 mètres sur le plancher. La tâche doit être chronométrée. Complétez les 3 essais.

Dire: «Aussi vite que possible, marchez jusqu'au bout de la ligne en posant le talon juste devant les orteils, puis revenez sans séparer vos pieds ou les poser sur le côté.»

Tâche Simple:

Temps de Réalisation de la Marche en Tandem Simple (en secondes)				
Essai 1	Essai 2	Essai 3	Moyenne des 3 Essais	Essai le Plus Rapide

Double Tâche (Facultatif. La marche en tandem chronométrée doit être réalisée au préalable)

Placer une ligne de bande adhésive de trois mètres sur le plancher. La tâche doit être chronométrée

Dire: «Pendant que vous marchez en plaçant un pied directement devant l'autre, comptez à rebours à voix haute en soustrayant 7. Par exemple, si vous commencez à 100, vous diriez 100, 93, 86, 79. Nous allons nous pratiquer. Commencez à 93, et soustrayez 7 jusqu'à ce que je vous dise d'arrêter.» La pratique n'inclut que le compte à rebours.

Pratique de la marche en tandem avec double tâche: Encercler les bonnes réponses. Prendre en note le nombre d'erreur de soustraction.

Tâche									Erreurs	Temps (encercler le plus rapide)
Pratique	93	86	79	72	65	58	51	44		

Dire: «Bien. Maintenant marchez en plaçant un pied directement devant l'autre et comptez à rebours en même temps. Prêt? Commencez à 88. Allez-y!»

Performance cognitive lors de la marche en tandem avec double tâche: Encercler les bonnes réponses; prendre en note le nombre d'erreur de soustraction.

Tâche													Erreurs	Temps (encercler le plus rapide)
Essai 1	88	81	74	67	60	53	46	39	32	25	18	11	4	
Essai 2	90	83	76	69	62	55	48	41	34	27	20	13	6	
Essai 3	98	91	84	77	70	63	56	49	42	35	28	21	14	

D'autres nombres de départ peuvent être utilisés. Indiquer ci-dessous si applicable.

----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Nombre de départ: Erreurs: Temps:

Étape 4: Examen de Coordination et d'Équilibre (Suite)

Une des épreuves est-elle inachevée en raison du nombre d'erreurs ou pour toute autre raison?

Oui ☐ Non ☐

Si oui, expliquer pourquoi:

Étape 5: Mémoire Différée

Le test de Mémoire Différée doit être réalisé **au moins cinq minutes** après avoir terminé la section sur la Mémoire Immédiate. **Attribuer un point pour chaque bonne réponse.**

Dire: «Vous souvenez-vous de la liste de mots que j'ai lue quelques fois plus tôt? Répétez autant de mots que vous le pouvez, dans n'importe quel ordre.»

Heure de début:

Liste des mots utilisés:

A ☐ B ☐ C ☐

Listes Alternatives

Liste A	Points	Liste B	Liste C
Menton	0 1	Bébé	Veste
Monnaie	0 1	Poisson	Couteau
Rideau	0 1	Parfum	Chemin
Pêche	0 1	Fumée	Tissu
Oiseau	0 1	Écran	Film
Lampe	0 1	Jambe	Chapeau
Feuille	0 1	Pomme	Beurre
Sucre	0 1	Tapie	Miroir
Vlande	0 1	Chaise	Souris
Bateau	0 1	Salle	Dessin
Score pour la Mémoire Différée	sur 10		

Points Totaux de l'Évaluation Cognitive

Orientation: sur 5

Mémoire Immédiate: sur 30

Concentration: sur 5

Mémoire Différée: sur 10

Total: sur 50

Si vous connaissiez l'athlète avant sa blessure, vous semble-t-il différent?

Oui ☐ Non ☐ Ne s'applique pas ☐ (Si différent, décrire en quoi dans la section des notes cliniques)

Usage réservé exclusivement aux professionnels de santé



Étape 6: Décision

Domaine	Date	Date	Date
Examen neurologique (lors de l'évaluation initiale seulement)	Normal/Anormal	Normal/Anormal	Normal/Anormal
Nombre de symptômes (sur 22)			
Sévérité des symptômes (sur 132)			
Orientation (sur 5)			
Mémoire immédiate (sur 30)			
Concentration (sur 5)			
Mémoire Différée (sur 10)			
Résultat total des tests cognitifs (sur 50)			
Total d'erreurs du test mBESS (sur 30)			
Temps le plus rapide pour la marche en tandem			
Temps le plus rapide pour la marche en tandem avec double tâche			

Impression

S'agit-il d'une commotion cérébrale?

Oui ☐ Non ☐ Différé ☐

Attestation du Professionnel de Santé

Je suis un professionnel de santé. J'ai personnellement effectué ou supervisé cette évaluation menée à l'aide du SCAT6.

Nom: _____

Signature: _____

Titre/Spécialité: _____

Numéro de permis (s'il y a lieu): _____

Date: _____

Remarques:

Remarques: L'évaluation à l'aide du SCAT6 ne doit pas être utilisée comme seule méthode pour diagnostiquer une commotion cérébrale, évaluer le rétablissement de l'athlète ou prendre une décision quant à l'aptitude de l'athlète à reprendre les activités à la suite d'une commotion cérébrale. Rappelez-vous: Un athlète peut avoir une commotion cérébrale, même si les résultats de l'évaluation SCAT6 sont dans les normes.

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2025 /2026

Nom : LE CRAS

Prénom : FRANCOIS-GUILLAUME

Titre de la thèse : Commotions cérébrales liées au sport : mécanisme d'action, dépistage et traitement

Mots-clés : commotion cérébrale ; traumatisme crânien léger ; sport ; excitotoxicité ; biomarqueurs ; diagnostic ; traitement ; neurodégénérescence.

Résumé : Les commotions cérébrales liées au sport constituent un enjeu de santé publique. Nous décrivons leur épidémiologie, le mécanisme physiopathologique sous-jacent, les moyens de dépistage et enfin les traitements actuels et à venir.

La méthodologie adoptée repose sur une **recherche bibliographique approfondie** réalisée à partir de bases de données scientifiques spécialisées (PubMed, ScienceDirect, SpringerLink...), en sélectionnant des articles récents et pertinents issus de revues internationales à comité de lecture.

Le mécanisme d'action des commotions cérébrales repose sur un phénomène d'accélération-décélération entraînant des perturbations neurochimiques pouvant conduire à une neurodégénérescence. Ces altérations provoquent des symptômes physiques, cognitifs et émotionnels à court et à long terme.

Le dépistage repose sur des outils cliniques standardisés complétés par des biomarqueurs sanguins et cérébrospinaux. La prise en charge associe repos, traitements symptomatiques et approches thérapeutiques innovantes ciblant les mécanismes pathophysiologiques

Membres du jury :

Président : Docteur Marie-Bénédicte ROMOND, PU, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Assesseur(s), Directeur de thèse : Docteur Philippe GERVOIS, MCU, HDR, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille, conseiller de thèse :

Assesseurs : Docteur Thomas SOHIER, Pharmacien Biologiste à Tourcoing