HAL
open science

Étude des modifications fonctionnelles cérébrales au repos en IRM chez des footballeurs semi-professionnels associées aux impacts crâniens sur une saison

Adrien Petit

To cite this version:

Adrien Petit. Étude des modifications fonctionnelles cérébrales au repos en IRM chez des footballeurs semi-professionnels associées aux impacts crâniens sur une saison. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02447230

HAL Id: dumas-02447230

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02447230

Submitted on 21 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux

UFR MEDICALES

Année 2019 N°3109

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 09/10/2019

Par Adrien PETIT

Interne des hôpitaux de Bordeaux

Née le 20/09/1990 à Bordeaux

Etude des modifications fonctionnelles cérébrales au repos en IRM chez des footballeurs semi-professionnels associées aux impacts crâniens sur une saison

Directrice de thèse
Madame le Docteur Hélène CASSOUDESALLE

Jury
Monsieur le Professeur Patrick DEHAIL, Président
Madame le Docteur Hélène CASSOUDESALLE, Directrice
Monsieur le Professeur Igor SIBON, Juge
Monsieur le Professeur Hugues LOISEAU, Juge
Monsieur le Professeur Thomas TOURDIAS, Juge

Rapporteur
Monsieur le Professeur Hugues LOISEAU

Université Bordeaux

UFR MEDICALES

Année 2019 N°3109

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 09/10/2019

Par Adrien PETIT

Interne des hôpitaux de Bordeaux

Née le 20/09/1990 à Bordeaux

Etude des modifications fonctionnelles cérébrales au repos en IRM chez des footballeurs semi-professionnels associées aux impacts crâniens sur une saison

Directrice de thèse
Madame le Docteur Hélène CASSOUDESALLE

Jury
Monsieur le Professeur Patrick DEHAIL, Président
Madame le Docteur Hélène CASSOUDESALLE, Directrice
Monsieur le Professeur Igor SIBON, Juge
Monsieur le Professeur Hugues LOISEAU, Juge
Monsieur le Professeur Thomas TOURDIAS, Juge

Rapporteur
Monsieur le Professeur Hugues LOISEAU

REMERCIEMENTS :

A mon Président de jury,

Monsieur le Professeur Patrick DEHAIL,

Merci d'avoir accepté de présider ma thèse, de m'avoir lancé sur ce sujet qui m'a passionné en dehors du fait d'être un fan de foot et des Girondins. Cela a été une chance d'apprendre ma spécialité à vos coté. Je vous remercie également pour la bienveillance que j'ai ressenti durant ma formation, et de me faire confiance pour un clinicat dans votre service. Je vais encore avoir le plaisir de travailler avec vous et j'espère que je saurai être à la hauteur.

A ma directrice de thèse,

Madame le docteur Hélène CASSOUDESALLE,

Merci pour ton immense aide dans ce travail. Tu as été la parfaite directrice de thèse selon moi. J'ai beaucoup apprécié de faire cette thèse avec toi, toutes nos discussions étaient agréables, constructrices, positives. J'ai hâte d'être ton co-chef et je pense que l'ambiance de travail, mais aussi en dehors, sera bonne. J'espère, pouvoir continuer à travailler sur le thème des impacts crâniens et du football.

A mon rapporteur,

Monsieur le Professeur Hugues LOISEAU,

Merci d'avoir accepté ce rôle, c'est un honneur de vous compter parmi mon jury du fait de votre très grande expérience et de votre implication dans la prise en charge des traumatismes crâniens, notamment dans le Rugby.

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Igor SIBON,

Je vous remercie de participer à mon jury de thèse. J'ai pu faire quelques gardes à vos côtés et j'ai beaucoup apprécié vos qualités pédagogiques ainsi que votre énergie et votre raisonnement. J'essaierai de m'en inspirer.

Monsieur le Professeur Thomas TOURDIAS,

Je suis honoré de vous avoir dans mon jury, car je sais que la recherche dans les neurosciences associée à l'imagerie vous tient à cœur. Vous avez toutes mon estime.

A mes chefs,

Monsieur le Professeur Mathieu DE-SEZE,

Un regret de mon internat sera de ne pas être passé en stage avec toi mais j'espère me rattraper pendant le clinicat. Merci pour tes conseils durant l'internat et ton aide pour mes choix de stage.

Monsieur le Professeur Pierre-Alain JOSEPH,

Pour l'aide durant l'internat et les tes avis toujours détaillés. Tu as tout mon respect et mon estime.

Madame le Docteur Claire DELLECI,

Merci pour les 6 mois dans ton service, ta bonne humeur, ton accompagnement durant l'internat, le temps passé avec moi pour l'apprentissage de la neuro-urologie, les toxines et la génétique notamment.

Madame le Docteur Louise DEBERGE,

Ce fut très agréable de travailler à tes côtés, tu m'as appris beaucoup de chose et je vais essayer d'être à la hauteur en te remplaçant, notamment aux fléchettes.

A ma Famille,

A mes parents, vous m'avez donné envie de faire ce métier, merci de m'avoir soutenu tout au long de ces études. C'est toujours un plaisir de pouvoir parler avec vous de mes histoires médicales !

A mes frères et ma sœur, Alex big daddy, Hugo le surfeur engagé mais pas très stylé, Marie-Mathilde ma sœur préférée, Valentin parachuteman, Timothé le meilleur tout simplement

A mes grands-parents, Mamie Nini, Granny, Papé, Grand-père

La meute,

Thomas, Julien, Vincent, Germain, Paul, Antoine, je suis prêt pour la prochaine AG

Juste nous,

Romane, Bertrand, Laure, Boris, Juliette, Charles, Deborah, Gaetan, Virginie, Florent, Aurélia, Pierre, Camille

La team de surfeur,

Cedric et Loic

BATAC,

Camille, Bertrand, André et Thomas

A mes co-internes,

Fanny, Charlotte, Paul, Bertrand, Maxime, Benoit, Geoffroy, Benjamin, Manon, Pierre, Martin, Alexandre, Thomas, Solène, Sameer, Julie, Louca, Tarik, Elliott, Messanh, Deborah, Damien, Mamad, Celine, Camille, Samar, Elisa.

Merci aux différentes équipes médicales qui m'ont accueilli durant mon internat,

Le service de MPR de Libourne du Dr TRAISSAC, La Tour de Gassies Dr KLOTZ et FIEVET, en neurologie à Bayonne Dr ELLIE, en neurologie à Libourne Dr CASENAVE, en Martinique Dr BARNAY et Dr RENE-CORAIL, la rhumatologie Pr SHAEVERBEKE et bien sur toute l'équipe de TASTET GIRARD que j'aurai le plaisir de retrouver en novembre.

A Eléonore,

Je t'aime

Abréviations

TCE = traumatismes cranio-encéphaliques

IRM = imagerie par résonance magnétique

OMS = organisation mondiale de la santé

ECT = encéphalopathie chronique traumatique

FIFA = Fédération internationale de football association

rTMS = stimulation magnétique trans crânienne répétée

DTI = imagerie de tenseur de diffusion

ASL = arterial spin labelling

BOLD = blood oxygen level dependant

DMN = default mode network = réseau par défaut

CHU = centre hospitalier et universitaire

RESUME

Introduction : Le football est le sport le plus populaire au monde, et les footballeurs sont exposés à des impacts crâniens répétés (ICR) en particulier lorsqu'ils frappent le ballon avec la tête. Comme le jeu de tête est répété des milliers de fois durant une carrière de joueur, un effet cumulatif sur le cerveau pourrait mener à des maladies neurodégénératives comme l'encéphalopathie chronique traumatique. Cependant, le manque de donnée scientifique sur la question explique l'absence de mesure de protection ou de prévention pour les joueurs. Aucune étude de neuro-imagerie n'a suivie des joueurs longitudinalement en prenant en compte l'exact nombre d'ICR sur une saison et aucune ne s'est focalisée sur la connectivité et l'imagerie fonctionnelle. Notre objectif était de déterminer si jouer au football est associé à des modifications de la connectivité cérébrale en relation avec l'exposition aux ICR.

Méthode : Dans cette étude longitudinale, une cohorte de 16 footballeurs semi-professionnels, hommes, adultes, âgés de 18 à 26 ans ont été recrutés dans 2 clubs de la ville de Bordeaux qui participent au championnat de CFA Français. Vingt hommes appareillés sur l'âge ont été recrutés comme témoins, ils n'avaient pas d'antécédant de commotion et ne pratiquaient pas de sport de contact. Les données d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ont été acquises au repos pour les deux groupes avant et après la saison de football 2016-2017. Un suivi longitudinal des expositions aux ICR dans le groupe des footballeurs a été réalisé grâce aux enregistrements vidéo des matchs joués durant la saison.

Résultats : Les footballeurs présentaient une augmentation des connections fonctionnelles notamment entre les régions précentrales bilatérales et les régions fronto-temporales, en comparaison avec les contrôles ($p<0.05$). En fin de saison, cette augmentation de connectivité fonctionnelle était majorée. La médiane d'impact crânien par joueur était de 56 sur une saison, sans commotion. L'exposition à des ICR était associée à des modifications de connectivité entre les régions frontales et cérébelleuses.

Conclusion : Nos données démontrent des différences de connectivité fonctionnelle du cerveau au repos chez les footballeurs par rapport à d'autres sportifs, ainsi qu'un changement de la connectivité fonctionnelle des footballeurs au cours de la saison de football. Les effets des ICR ou de l'entrainement spécifique des footballeurs peuvent être impliqués. D'autres imageries multimodales seront nécessaires pour étudier des anomalies microstructurales ou microvasculaires après des ICR dans le football. L'amélioration des connaissances sur les conséquences des ICR sur la structure et les fonctions cérébrales est essentielle pour pouvoir ensuite apporter de possibles outils de prévention et de protection aux joueurs de football.

Table des matières

INTRODUCTION **10**

PREMIERE PARTIE : SITUATION GENERALE **11**

I) Traumatismes crâniens répétés et sports collectifs 11

1) Traumatisme crânien léger dans le sport : définition, épidémiologie, diagnostic clinique et évolution 11

2) Facteurs favorisant la répétition des traumatismes crâniens dans les sports collectifs 14

3) Conséquences à long terme des traumatismes crâniens répétés sur le cerveau et émergence de la notion de traumatisme sous commotionnel répété 15

II) Particularités de l'exposition à des impacts crâniens répétés dans le football 17

1) Prévalence et mécanisme des impacts crâniens 17

2) Jeu de tête répété : quels effets sur le cerveau ? 18

III) Apports des techniques avancées d'imagerie par résonnance magnétique 19

1) Apports dans l'étude des conséquences des impacts crâniens répétés dans le sport 20

2) Manque de données disponibles dans le football 21

3) Principes de l'IRM fonctionnelle 22

4) Connectivité fonctionnelle au repos en IRM et sports de contact 24

DEUXIEME PARTIE : ETUDE DES MODIFICATIONS DE CONNECTIVITE FONCTIONNELLE CEREBRALE AU REPOS CHEZ DES FOOTBALLEURS SEMI-PROFESSIONNELS ASSOCIEES A L'EXPOSITION A DES IMPACTS CRANIENS REPETES SUR UNE SAISON **27**

APPENDICES: **42**

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION **47**

I) Principaux résultats de l'étude 47

II) Limites de l'étude 49

III) Perspectives 49

1) Complément d'exploration en imagerie des effets du jeu de tête sur une saison de football 50

2) Etude des effets à long terme sur des footballeurs retraités 50

3) Effets aigus du jeu de tête et stratégies de prévention 50

CONCLUSION **52**

BIBLIOGRAPHIE : **53**

SERMENT D'HIPPOCRATE : **62**

INTRODUCTION

Les traumatismes crânio-encéphaliques (TCE) sont des situations fréquentes en médecine, dans des contextes variés. Ils peuvent induire des symptômes neurologiques à court, moyen et long terme en fonction de la sévérité du traumatisme ainsi que de sa répétition.

Une des causes très fréquente de TCE est la pratique sportive notamment les sports de contact et les sports de combat, avec des traumatismes qui sont parfois répétés de très nombreuses fois au court de la vie du sportif.
Dans le contexte actuel de promotion du sport santé, se pose la question justement des conséquences sur la santé de ces traumatismes lors de la pratique sportive.
Le sport le plus pratiqué en France et dans le monde est le football (aussi appelé « soccer » en dehors de l'Europe), c'est un sport de contact au même titre que le rugby ou le football Américain. La particularité du football est le jeu de tête qui implique des impacts crâniens répétés et volontaires. Durant une carrière de footballeurs, ces impacts vont être reproduits de nombreuses fois. Le retentissement à court et long terme des impacts tête-ballon qui n'entrainent pas de signe de commotion cérébrale, qualifiés de « sous commotionnels » est actuellement débattu.
S'il persiste des débats, c'est que les preuves d'altération neurologique restent insuffisantes, avec des résultats issus essentiellement d'études cognitives qui sont parfois contradictoires, en lien avec une méthodologie et des populations cibles variées.
Nous présentons ici le premier travail s'intéressant à la connectivité cérébrale fonctionnelle au repos chez des joueurs de football semi-professionnels masculins, en utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Nous avons en particulier étudié s'il existait des modifications selon l'exposition ou non à des impacts crâniens durant la pratique du football sur une saison.

En premier lieu, nous aborderons différentes notions concernant les traumatismes crâniens et notamment lorsqu'ils surviennent dans la pratique sportive, leurs conséquences cliniques, mais aussi les particularités dans le football. Ensuite nous décrirons l'intérêt de l'utilisation de techniques avancées d'imagerie par résonance magnétique pour l'amélioration des connaissances sur les effets d'impacts crâniens répétés sur le cerveau.

PREMIERE PARTIE : SITUATION GENERALE

I) Traumatismes crâniens répétés et sports collectifs

1) Traumatisme crânien léger dans le sport : définition, épidémiologie, diagnostic clinique et évolution

a) Epidémiologie

Les traumatismes crânio-encéphaliques regroupent plusieurs entités cliniques de sévérité très différente selon l'importance du traumatisme subit. Il existe trois niveaux de sévérité, léger, modéré et grave, distingués en fonction de la gravité des signes neurologiques à la phase aigüe. Le TCE grave étant caractérisé par des troubles de la vigilance majeurs avec un état de coma. Les TCE sont une pathologie fréquente et un problème de santé publique du fait des possibles séquelles cognitives et comportementales qu'ils entrainent. Les mesures d'incidence des TCE sont difficiles en particulier du fait de divergences de définition. Néanmoins, l'incidence des TCE en Europe est estimée à 235/100000 habitant (Tagliaferri et al. 2006).

Il est estimé que 80 % des TCE sont légers (Ruff et al. 2009). Ainsi bien que la sévérité clinique soit moins importante que pour les TCE graves, ces TCE légers peuvent donc constituer un problème de santé publique du fait de leur fréquence et de leurs conséquences à court ou long terme que nous développerons plus loin.

Les causes de TCE sont multiples et varient en fonction des âges et de la sévérité des TCE.
Les principales causes de TCE toutes sévérités confondues sont les chutes, les accidents de la voie publique et le sport. Les chutes prédominent chez les personnes âgées et les accidents de la voie publique et le sport chez les hommes jeunes. (Moretti et al. 2012; Rosenfeld et al. 2012)

Les traumatismes crâniens liés à la pratique sportive, atteignent des patients jeunes majoritairement des adolescents et des jeunes adultes. Les sports les plus pourvoyeurs sont les sports collectifs de contact, tels que le Football américain, le football, le rugby, le hockey et le basket. Lorsque l'on étudie le nombre de passage aux urgences pour des TCE dans la pratique sportive rapportée au nombre de pratiquants, il n'y a pas de différence significative entre le football, le football américain et le hockey sur glace (Delaney 2004).

Le sport est donc une cause très fréquente de TCE et principalement de traumatismes crâniens légers aussi appelés commotions cérébrales. Aux Etats Unis, il est estimé une prévalence de 3.8 millions de commotions cérébrales dues aux sports et aux activités de loisirs.

Pour bien comprendre de quoi l'on parle lorsque l'on parle de traumatisme crânio-encéphalique dans le sport, revenons sur quelques définitions.

b) Définition et diagnostic clinique de la commotion cérébrale

L'OMS (organisation mondiale de la santé) a défini le traumatisme crânien léger comme un traumatisme cérébral aigu résultant de l'application au niveau de la tête d'une énergie mécanique se manifestant cliniquement par un score de coma de Glasgow de 13 à 15, et un ou plusieurs signes ou symptômes suivant : une confusion ou une désorientation, une perte de conscience de moins de 30 minutes, une amnésie post-traumatique de moins de 24 h ou d'autres anomalies neurologiques transitoires (Kristman et al. 2014)

Dans le sport, les traumatismes crâniens légers sont aussi appelés commotions cérébrales et ont été définis par une conférence de consensus en 2012 comme un processus physiopathologique complexe induit par des forces biomécaniques, de type accélération-décélération, appliquées à la tête de façon directe ou indirect entrainant un dysfonctionnement cérébral transitoire (McCrory, Meeuwisse, Aubry, Cantu, Dvorák, et al. 2013).
La commotion se traduit généralement par l'apparition rapide d'altération de fonctions neurologiques en relation avec des modifications physiopathologiques cérébrales qui se résolvent ensuite spontanément. Les signes cliniques reflètent plus une perturbation transitoire qu'un dommage structurel.

c) Evolution de la commotion cérébrale

Par définition, la commotion cérébrale induit des symptômes qui sont transitoires avec une durée de quelques heures à 2 semaines classiquement, mais parfois avec des atteintes plus prolongées notamment sur le plan cognitif avec des déficits pouvant être présents jusqu'à 6 mois (Cancelliere et al. 2014). Les imageries standards, tomodensitométrie ou IRM cérébrale avec les séquences utilisées en pratique clinique, ne retrouvent habituellement pas d'anomalie. Sur le plan physiopathologique lors d'une commotion le cerveau est soumis à un phénomène d'accélération/décélération qui entraine au niveau microscopique des microlésions de cisaillement. Ces lésions vont induire un dérèglement du fonctionnement neuronal appelé cascade neuro-métabolique (Giza et Hovda 2014). Cette cascade implique des modifications ioniques, métaboliques et des micro-lésions axonales qui vont mettre le cerveau dans un état de fragilité et réduire les capacités de transmissions neuronales. Pour rétablir l'homéostasie, une dépense d'énergie va être nécessaire et le délai avant un retour à la normale peut être prolongé. Dans ces circonstances de fragilité, la survenue d'une 2ème commotion pourrait avoir des effets cumulatifs avec des symptômes plus sévères et plus prolongés.

- *Syndrome post-commotionnel :*

Si dans la plupart des cas les symptômes de la commotion disparaissent en moins d'un mois, environ 10 à 15% des patients ayant subi une commotion peuvent développer des symptômes qui durent plus longtemps c'est le syndrome post commotionnel.

Ce syndrome post commotionnel est définit par la présence d'au moins 3 symptômes post commotionnel à un mois de la commotion (International Classification of Diseases, Tenth Revision). Les symptômes appartiennent à 3 grandes catégories de troubles : neurologiques (céphalée, fatigue), psychologiques (labilité émotionnelle, modification de l'humeur, anxiété) et cognitifs (trouble mnésique, attentionnel). Ces symptômes multiples et souvent très subjectifs peuvent durer plusieurs années (Broshek, De Marco, et Freeman 2015). La physiopathologie de ce syndrome est encore mal connue. Les études n'ont pas réussi à démontrer clairement la présence de modification métabolique ou dans le fonctionnement axonal. La possibilité d'une atteinte cervicale surajoutée est soulevée (Marshall et al. 2015). En revanche, il a été retrouvé qu'un nombre important de patients présentant un syndrome post commotionnel, présentaient antérieurement soit des troubles psychiatriques soit des douleurs chroniques. Ils représentaient 26% des syndromes post-commotionnels dans l'étude de Tator (Tator et al. 2016). De plus dans cette étude, les patients présentant un syndrome post commotionnel avaient eu en moyenne 3.3 commotions, et seulement 23% n'avaient présenté qu'une seule commotion. La présence de facteurs de risque associés semble donc favoriser la survenue d'un syndrome post commotionnel plus que l'unique traumatisme crânien en lui-même.

- *Syndrome du second impact*

Comme décrit plus haut, après une commotion le cerveau va se retrouver dans une situation de fragilité. Dans ce contexte un second impact peut avoir des conséquences très sévères allant jusqu'au décès. C'est la notion de « syndrome du second impact » qui est défini comme l'apparition de lésions cérébrales sévères dans les suites d'un traumatisme crânien subit par un patient n'ayant pas encore récupéré des effets d'une précédente commotion (Stovitz et al. 2017). Les lésions sévères cérébrales correspondent à un œdème diffus. La physiopathologie de ce syndrome est théorique et son existence reste débattue dans la littérature. Du fait de la rareté et de la difficulté de réaliser des études sur le sujet, il n'existe que des séries de cas et des cas rapportés. Les cas rapportés de ce syndrome montrent une importante mortalité et des séquelles sévères en cas de survie, mais aucune donnée épidémiologique précise sur l'incidence n'est publiée (Hebert et al. 2016).
Les cas rapportés correspondent le plus souvent à des jeunes hommes, pratiquant la boxe pour les cas les plus anciens et le football américain pour les cas plus récents. Les cas recensés avaient entre 13 et 23 ans, et tous les patients avec des présentations sévères (mort, séquelles importantes) avaient moins de 20 ans (McLendon et al. 2016).
Malgré les controverses, dans le sport, le rationnel de l'arrêt de la pratique après une commotion repose notamment sur ce risque de syndrome du second impact.

2) Facteurs favorisant la répétition des traumatismes crâniens dans les sports collectifs

Ainsi, outre les sports individuels de combat comme la boxe où les impacts crâniens volontaires font partie intégrante du jeu, la pratique de certains sports collectifs expose involontairement à un risque de répétition d'impacts crâniens, quel que soit leur sévérité. C'est le cas des sports dits « de contact », en particulier, les sports dans lesquels les impacts inter-joueurs à haute intensité font partie intégrante de la pratique, comme le football américain, le rugby, ou le hockey sur glace.
Néanmoins, les autres sports de contact où les impacts inter-joueurs semblent moins violent sont aussi à risque, et les études montrent notamment qu'il existe autant de traumatisme crâniaux- faciaux conduisant à consulter aux urgences dans le football (Delaney 2004).

Comme nous l'avons vu, après une commotion le fonctionnement cérébral est transitoirement perturbé, et ceci conduit à des troubles neurologiques et cognitifs qui peuvent aggraver le risque de subir une nouvelle commotion en diminuant notamment la lucidité du sportif ou ses capacités de réaction sur le terrain s'il poursuit son activité sportive (Cancelliere et al. 2014).
Dans ce cadre, un effort intense cognitif ou physique pourrait aussi prolonger la période de dysfonction cérébrale. De plus il a été montré dans des études chez l'animal comme chez l'Homme que la survenue d'un second traumatisme sur un cerveau rendu vulnérable par une commotion peut induire des dégâts plus sévères que ce que l'impact seul aurait provoqué (Giza et Hovda 2014).

Un antécédent de commotion, même ancien, est aussi un facteur de risques de nouvelle commotion. C'est même le facteur de risque principal, retrouvé avec un haut niveau de preuve, de commotion dans le sport. Le risque de nouvelle commotion est de 2 à 11 fois plus élevé en fonction des études (Abrahams et al. 2014). De plus, la récupération post commotionnelle serait plus longue en cas de d'antécédent de commotion. Il n'y a pas de lien clairement établi avec le délai écoulé entre deux commotions, qui peut être long, et donc supérieur au temps théorique de récupération post commotion (Makdissi et al. 2013). Aucune hypothèse n'a pu être réellement démontrée pour expliquer cette augmentation importante du risque de nouvelle commotion après une première. Il peut être suspecté un lien avec un comportement des joueurs concernés plus agressifs sur le terrain, et donc plus sujets aux blessures. Néanmoins les études sur les comportements n'ont pas réussi à faire la preuve d'un effet avec des études aussi bien en faveur d'un effet du comportement que des études ne montrant aucun effet(Abrahams et al. 2014). D'après cette revue, d'autres facteurs comme l'âge, le sexe et le niveau de jeu ont aussi montré des résultats discordants selon les études.
Ainsi quelques mesures de prévention ont été mises en place dans certains sports de contact pour limiter les conséquences ou les récidives. Par exemple, le port d'un casque dans le football Américain et le Hockey sur glace qui permet essentiellement de limiter la survenue de traumatismes crâniens graves mais n'empêchant pas la survenue de commotions (Emery et al. 2017). Surtout, des recommandations internationales ont été établies pour le développement de

« protocole commotion » décrivant les règles de prise en charge des commotions cérébrales survenant sur le terrain, la nécessité d'une période de repos et les règles de retour au jeu progressif, fixées de façon consensuelle en l'absence de données précises disponibles (McCrory et al. 2017).

En France, ces protocoles sont recommandés dans le rugby depuis 2014 et dans le football depuis récemment, même si leur application n'est pas encore systématique et généralisée quel que soit le niveau sportif.

(https://www.fff.fr/actualites/179969-commotions-cerebrales-conduite-a-tenir-chez-les-amateurs)(https://www.lnr.fr/sites/default/files/commotion_cerebrale_-_protocole_de_prise_en_charge_0.pdf)

3) Conséquences à long terme des traumatismes crâniens répétés sur le cerveau et émergence de la notion de traumatisme sous commotionnel répété

Alors qu'une commotion cérébrale unique entraine des signes cliniques par définition transitoires, il a été mis en évidence dans les sports de combats initialement et plus récemment dans les sports collectifs de contact une augmentation de la fréquence de troubles neurologiques, psychiatriques et comportementaux à long terme. La répétition de traumatismes crâniens légers lors de la pratique sportive semble pouvoir être à l'origine de ces troubles. Il a également été décrit une maladie neurodégénérative attribuée aux traumatismes crâniens, l'encéphalopathie chronique traumatique. Nous verrons de plus que l'implication des traumatismes crâniens répétés dont l'intensité n'est pas suffisante pour entrainer des de type commotionnel est de plus en plus étudiée et discutées dans la genèse de ses troubles.

- *Risque de troubles cognitifs et neurodégénératifs*

L'effet à long terme des traumatismes crâniens répétés dans le sport est de plus en plus étudié. Il a été retrouvé la présence de troubles cognitifs à long terme chez des boxeurs à distance de l'arrêt de leur carrière ainsi que des troubles comportementaux et une augmentation des maladies neurodégénératives (McKee et al. 2009). Dans le football américain, de nombreuses études retrouvent la présence de troubles cognitifs débutants plus fréquents chez des footballeurs retraités (Vos, Nieuwenhuijsen, et Sluiter 2018). De plus les études en imagerie et surtout en anatomopathologie ont montrés la présence de modifications fonctionnelles, métaboliques et des dépôts de protéine Tau plus élevés que dans la population générale(Manley et al. 2017). Ceci pouvant s'intégrer dans le diagnostic d'encéphalopathie chronique traumatique (Gavett, Stern, et McKee 2011).

- *L'encéphalopathie traumatique chronique*

Les effets à long terme des traumatismes crâniens répétés dans la boxe sont décrits depuis les années 1920. Les termes comme le punch drunk syndrome sont utilisés pour décrire les symptômes moteurs, cognitifs et comportementaux retrouvés chez les boxeurs retraités (McKee, Alosco, et Huber 2016)(Martland). Dans les décennies suivantes la recherche va s'intensifier sur ce syndrome avec une évolution sémantique vers les concepts de démence pugilistique, puis d'encéphalopathie traumatique qui sont plus généraux. Le lien entre traumatisme crâniens répétés et pathologies neurodégénératives reste néanmoins à établir. Le terme d'encéphalopathie chronique traumatique apparait en 1949 avec Critchley.

L'encéphalopathie chronique traumatique (ECT) est une pathologie neuro-dégénérative caractérisée par l'accumulation anormale de proteine Tau hyperphosphorylée au niveau cérébral chez des patients ayant un antécédent de traumatismes crâniens répétés. Le diagnostic pathognomonique est anatomopathologique, avec des critères anatomopathologiques définis par consensus (McKee et al. 2016). Ces critères sont la présence de dépôt de protéine Tau hyperphosphorylée agrégée au niveau des neurones, des astrocytes, et des cellules dans les espaces périvasculaires des petits vaisseaux dans le fond des sillons corticaux. C'est la topographie de la répartition des dépôts de protéine tau phosphorylée qui est pathognomonique de l'ECT et la différentie des autres Tau-pathie. Quatre grades de gravité sont distingués. Il s'y associe fréquemment des dépôts intracellulaires de protéine TDP 43 au niveau de l'hippocampe, des amygdales et du cortex temporal, ainsi que des plaques B-amyloïde.
Sur le plan clinique il n'existe pas de consensus, même si plusieurs classifications ont été proposées (Montenigro et al. 2014; Reams et al. 2016). La symptomatologie comprend des troubles cognitifs non spécifiques (atteinte mnésique, dysexécutive, ralentissement psychomoteur, démence…), des troubles du comportement (irritabilité, agressivité, changement de personnalité…), des troubles de l'humeur (anxiété, dépression, suicide…) et parfois des troubles moteurs (syndrome extrapyramidal, dysarthrie). Classiquement les troubles de l'humeur et du comportement précédent les troubles cognitifs. La période peut être longue (plusieurs années) entre les traumatismes crâniens et l'apparition des symptômes. L'ECT évolue comme un syndrome neurodégénératif progressif.

A partir du début des années 2000, la description d'ECT s'est élargie aux sports de contact et en premier au Football Américain, avec un premier cas publié en 2005 (Omalu et al. 2005). Puis, des signes d'ECT selon les critères anatomopathologiques ont été décrits chez des athlètes ayant pratiqué le rugby, le hockey sur glace, ou encore le football et le basket (McKee et al. 2009; 2016). Un lien entre les traumatismes répétés dans ces sports et l'apparition de symptômes tardifs est suspecté.

Néanmoins, la fréquence de cette pathologie ainsi que la physiopathologie et les éventuels facteurs de susceptibilité de son apparition ne sont pas connus. De façon inquiétante cependant,

une récente étude anatomopathologique effectuée sur 202 cerveaux d'anciens athlètes de football américain décédés a retrouvé que 87% d'entre eux présentaient des signes d'ECT tous niveaux de pratique confondus, et concernaient même 99% des athlètes professionnels (Mez et al. 2017). De plus, alors que la plupart des patients chez lesquels ont été décrits des signes d'ECT associés à une pratique sportive avaient un ou plusieurs antécédents de commotion, dans cette étude certains des athlètes dont le cerveau présentait des signes d'ECT n'auraient pas présenté d'antécédents de commotion cérébrale, du moins rapporté durant leur carrière ou par leur entourage. Ainsi, dans le football américain, 16% des ECT décrites concernaient des athlètes sans antécédent de commotion rapporté mais avec une longue histoire d'exposition à des impacts crâniens n'ayant pas entrainé de symptômes commotionnels (Stein, Alvarez, et McKee 2015). De plus il a été montré que la durée de la pratique de sports de contact était corrélée à la sévérité de l'ECT alors que le nombre de commotion ne l'était pas. Il est donc suspecté que les impacts crâniens subis sans qu'ils n'entrainent de symptôme commotionnel soient un élément supplémentaire pouvant avoir un rôle dans l'apparition d'ECT par un effet cumulatif sur le cerveau (Stein, Alvarez, et McKee 2015). De ces observations est apparue la notion de traumatisme crânien « sous commotionnel », défini comme un impact crânien d'intensité insuffisant pour induire des symptômes de commotion mais pouvant être responsable d'un dysfonctionnement neuronal transitoire asymptomatique (Bailes et al. 2013; Nauman et Talavage 2018).

II) Particularités de l'exposition à des impacts crâniens répétés dans le football

Dans ce contexte, nous nous intéressons au football (ou soccer) qui présente plusieurs particularités concernant l'exposition des joueurs à des impacts crâniens répétés.

1) Prévalence et mécanisme des impacts crâniens

Tout d'abord, il s'agit du sport le plus pratiqué au monde avec 265 millions de pratiquant dans le monde (FIFA 2007). En France en 2017 il y avait 2.2 millions de licenciés dont seulement 160 000 femmes. Ce sport reste donc à ce jour majoritairement masculin.

Comme les autres sports de contacts, le football expose au risque de traumatismes crâniens. Des impacts crâniens involontaires peuvent résulter d'un contact entre un joueur et un autre joueur, ou encore entre un joueur et la surface de jeu, par exemple lors d'une chute en pleine action de jeu. Selon l'intensité de ces impacts, ils peuvent être responsables de commotions cérébrales.
Les commotions surviennent le plus souvent suite à des contacts « joueur contre joueur », et le mécanisme le plus fréquemment impliqué est l'impact tête contre tête, dans 28 à 81% des cas selon une revue de la littérature (Levy et al. 2012). Par ailleurs, le duel aérien est une situation de jeu particulièrement à risque de commotion par contact tête contre tête, il s'agit de la situation où deux joueurs vont lutter pour récupérer le ballon dans les airs. Le risque dépend aussi des

postes auxquels évoluent les joueurs, les plus à risques étant les postes de gardien de but et de défenseur (Maher et al. 2014).
Les commotions sont également plus fréquentes en match : il y a jusqu'à 13 fois plus de commotion en match par rapport aux entrainements. Enfin, plus le niveau de jeu s'élève, plus le risque de commotion serait important.
En compétition professionnelle internationale on retrouve 12.5 blessures de la tête ou des cervicales pour 1000 heures de jeu, avec 11% de commotion (Fuller 2005).

Outre les impacts crâniens involontaires, la particularité du football réside dans l'exposition à des impacts crâniens qui sont réalisés intentionnellement et de façon répétée par les joueurs lors du jeu de tête (heading en anglais). Cette action qui fait partie intégrante de la pratique du football consiste à frapper le ballon avec la tête dans le but de le dévier ou le contrôler. Il est pratiqué tant dans le jeu offensif que défensif. Le jeu de tête à pris une importance particulière, puisque 15 à 20% des buts inscrits dans les championnats professionnels européens ont été effectués par frappe du ballon de la tête, sur les statistiques de la saison 2014/2015.
De plus ce geste est réalisé de nombreuses fois au cours d'un match, des entrainements et donc potentiellement des milliers de fois dans la carrière d'un footballeur. Les études basées sur des questionnaires retrouvent un nombre variable de 10 têtes par effectuées par match chez des professionnels (Jordan et al. 1996), 800 têtes par joueur par saison (Matser et al. 1998), 2000 têtes par joueur sur une carrière (Tysvaer et Storli 1981), à 44 têtes par joueur en moyenne sur deux semaines de pratique en cumulant match et entrainement chez des amateurs (Stewart et al. 2017).
Certains joueurs sont particulièrement exposés en fonction de leur poste (attaquant, défenseur centraux).
L'intensité de l'impact crânien liée au jeu de têtes est variable notamment en fonction de la vitesse du ballon en mouvement avant sa réception de la tête. Dans certaines situations, notamment lors des dégagements lointains du ballon par les gardiens, sur les corners, ou les coup-francs, les ballons ont une forte cinétique.
Néanmoins, des études biomécaniques ont montré que l'énergie lors de ces impacts tête-ballon intentionnels n'était pas suffisante pour générer une commotion cérébrale. Seuls les impacts non intentionnels avec le ballon peuvent entrainer une commotion cérébrale (Levy et al. 2012) (Maher et al. 2014).
Cependant, comme les impacts tête-ballon intentionnels à haute cinétique sont répétés à de très nombreuses reprises, la question d'un éventuel effet cumulatif sur le cerveau est posée.

2) Jeu de tête répété : quels effets sur le cerveau ?

De nombreux travaux ont étudié l'effet du jeu de tête sur le plan cognitif à court ou long terme, résumé dans une revue de la littérature (Rodrigues, Lasmar, et Caramelli 2016). Certains travaux ont montré des troubles cognitifs et d'autres non. Cette revue conclue que seulement un tiers des études retrouvent un lien entre le jeu de tête et des troubles cognitifs (troubles de l'attention, des fonctions exécutives et de la mémoire). Cela peut être expliqué par des biais méthodologiques comme la prise en compte d'une exposition aux impacts tête-ballon estimée

et non réelle, l'absence de prise en compte des commotions associées, des populations cibles différentes par le niveau de jeu, l'âge, le sexe et qui variaient en fonction des études. Une méta-analyse récente a montré qu'à l'heure actuelle on ne pouvait pas conclure à un effet cognitif négatif du jeu de tête (Kontos et al. 2017) (Tarnutzer et al. 2017).

Cependant, une étude récente rapporte des modifications aigües et transitoires dans le fonctionnement cérébral. En effet, Di Virgilio et al ont étudié la réponse cortico-motrice en stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) immédiatement après une série de tête puis à 24h, 48h et 14 jours. Ils ont retrouvé une augmentation significative de l'inhibition cortico-motrice, semblable à celle retrouvée après une commotion, immédiatement après la série de 20 têtes. Cette augmentation n'était pas retrouvée ensuite à 24h et lors des tests suivants. De façon associée à ces modifications électrophysiologiques, ils retrouvaient aussi une diminution de performance de la mémoire, notamment de la mémoire de travail. L'ensemble de ces modifications ne persistait pas au-delà de 24h (Di Virgilio et al. 2016).

De plus, sur le plan anatomo-pathologique, une étude très récente réalisée en post mortem chez des footballeurs professionnels ayant présenté des troubles cognitifs a mis en évidence la présence d'une importante proportion de signes d'ECT, jusqu'à 66%, (Ling et al. 2017). Dans cette étude, d'anciens footballeurs avec une longue carrière derrière eux ont été suivis à la suite de la découverte de troubles cognitifs. Parmi six d'entre eux qui ont été autopsié, l'analyse anatomopathologique a montré que quatre présentaient des critères d'ECT associés à des critères d'autres pathologies neurodégénératives (Alzheimer, Sclérose Latérale Amyotrophique…). Dans un de ces cas, aucun antécédent de commotion n'était rapporté et pour les autres, seule une commotion sur toute la carrière était rapportée. L'implication du jeu de tête répété dans le développement d'ECT est donc suspectée, et ces impacts sont désormais considérés dans la littérature comme des traumatismes « sous commotionnels ».
Cependant ces résultats ne suffisent pas à prouver l'effet à long terme. Les études anatomopathologiques restent difficiles à mener et présentent des biais notamment sur le recueil rétrospectif des impacts crâniens.

Ainsi pour pouvoir mieux comprendre les conséquences sur le cerveau, des techniques avancées de neuroimagerie peuvent permettre d'étudier et de détecter d'éventuelles anomalies subtiles de la microarchitecture ou du fonctionnement cérébral en fonction de l'exposition aux impacts crâniens répétés.

III) Apports des techniques avancées d'imagerie par résonnance magnétique

L'imagerie a pris une part très importante dans le développement des connaissances en neurosciences. Actuellement des nouvelles techniques d'imagerie se développent et permettent une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques et pathologiques au niveau cérébral.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est notamment une imagerie de choix dans l'étude du cerveau, les séquences ainsi que les analyses disponibles sont nombreuses. On peut notamment citer l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) et la tractographie permettant d'avoir un reflet de l'organisation micro-structurelle des tissus et d'analyser indirectement in vivo l'intégralité des fibres axonales dans la substance blanche ; L'IRM fonctionnelle qui permet une mesure indirecte de l'activation de zones cérébrales ; des séquences anatomiques qui permettent d'évaluer le volume des régions cérébrales et l'épaisseur corticale ; la séquence Arterial spin labelling (ASL) qui permet une quantification de la perfusion tissulaire de façon non invasive ; des techniques d'IRM de susceptibilité magnétique qui permettent de visualiser avec précision les micros ou macros lésions hémorragiques cérébrales ; et la spectroscopie cérébrale qui permet de mesurer la présence de différents composants tissulaires et d'étudier des modifications métaboliques cérébrales.

1) Apports dans l'étude des conséquences des impacts crâniens répétés dans le sport

Grace aux techniques avancées d'IRM cérébrale, il a pu être mis en évidence des modifications cérébrales après des traumatismes crâniens répétés dans les sports de contact.
Le football américain a été le plus étudié, mais des données existent aussi dans le rugby et le hockey sur glace.

Pour étudier d'éventuels effets cumulés des impacts répétés au cours de la pratique sportive, des études longitudinales ont été réalisées en IRM DTI sur une saison sportive. Il a ainsi été mis en évidence des modifications microstructurales de la substance blanche, après une seule saison de football américain, pouvant correspondre à des lésions axonales (Bahrami et al. 2016). La persistance de ces modifications après l'arrêt des sports de contact est discutée car elles persistaient (Bazarian et al. 2014) ou régressaient après 6 mois (Mayinger et al. 2018) en fonction des études. De plus, l'importance de ces modifications de la substance blanche était corrélée au nombre d'impacts crâniens mesurés sur une saison (Davenport et al. 2014).
Par ailleurs, l'analyse en spectroscopie chez des joueurs de football américain a retrouvé des modifications métaboliques, qui étaient plus importantes lorsque le nombre d'impacts crâniens était élevé, et certains marqueurs semblaient se modifier seulement après des impacts de haute intensité (Poole et al. 2015).
Chez des jeunes footballeurs américains, il a été mis en évidence une diminution d'épaisseur corticale au niveau frontal et temporal en comparaison à des athlètes du même âge ne pratiquant pas de sport de contact (Adler et al. 2018).
En IRM fonctionnelle, lors d'une tache de poursuite oculaire, il a été mis en évidence une augmentation de l'activité cérébrale significativement plus élevée chez des footballeurs américains, comparativement à des sportifs non exposés à des impacts crâniens et à des non sportifs (Kellar et al. 2018).

Pour le Hockey sur glace, les résultats en DTI sont similaires à ceux observés dans le football américain sur une saison, des modifications structurelles de la substance blanche (cervelet, corps calleux, amygdales) étaient plus marquées en fonction du nombre d'impacts recensés (McAllister et al. 2014) (Bazarian et al. 2012).

Des études transversales sur les effets à plus long terme dans le Hockey sur glace et le football américain présentent des résultats plus mitigés. Certaines n'ont pas retrouvé de modifications cérébrales chez des joueurs retraités par rapport à des témoins qui n'avaient pas été exposés à des impacts crâniens répétés (Casson et al. 2014). Cependant en IRM fonctionnelle d'activation, il a été montré des hyperactivations de certain réseaux notamment en frontal dorso-latéral (Hampshire, MacDonald, et Owen 2013). De plus, certaines études en DTI ont retrouvé des anomalies diffuses de la substance blanche (Tremblay et al. 2014).

Dans le Rugby, lors de la comparaison entre rugbymen professionnels asymptomatiques à la retraite et témoins n'ayant pas pratiqué de sport de contact il a été mis en évidence quelques différences en spectroscopie au niveau de la substance blanche (Gardner et al. 2017), et une discrète diminution de l'épaisseur corticale (Wojtowicz et al. 2018).

Ainsi, les études utilisant ces techniques d'imageries avancées ont permis de mettre en évidence des modifications fonctionnelles, structurelles et du métabolisme cérébral chez des athlètes pratiquant certains sports de contact et ces modifications semblent plus marquées avec l'augmentation du nombre d'impacts crâniens subis (Koerte et al. 2015). A plus long terme, à distance de l'exposition aux sports de contact, avec les limites méthodologiques inhérentes au design transversal des études effectuées jusqu'à présent, les résultats bien qu'ils tendent à montrer des modifications structurelles et fonctionnelles restent pour le moment insuffisants.

2) Manque de données disponibles dans le football

Dans le football, les études en imagerie cérébrale sur les effets des impacts crâniens sont plus récentes et restent rares.

Tout d'abord, comme pour les autres sports, le suivi longitudinal en IRM standard ne retrouve pas d'anomalies, même sur un suivi à 5 ans (Kemp, Duff, et Hampson 2016). Il n'est donc pas mis en évidence d'anomalie macroscopique.

Concernant les footballeurs en activité, l'analyse transversales en IRM DTI sur des footballeurs amateurs âgés de 31 ans en moyenne, a retrouvé des modifications structurelles de la substance blanche temporo occipitale, et qui étaient corrélées au nombre de têtes effectuées sur une année, estimées par auto-évaluation. Il était aussi retrouvé des troubles mnésiques au-delà d'un seuil du nombre de têtes estimées sur un an à 1800 têtes/an, chez des joueurs ayant évalués un nombre de tête par an entre 32 et 5400 avec une médiane à 450 tête par an (Lipton et al. 2013). Cette

étude présentait plusieurs limites : l'auto-évaluation du nombre de têtes effectuées sur un an, le design transversal, et l'absence de comparaison à des témoins.
Toujours en IRM DTI, la comparaison entre un groupe de nageurs et un groupe de footballeurs professionnels âgés en moyenne de 20 ans montrait des modifications de la substance blanche chez les footballeurs (Koerte et al. 2012). Il s'agissait, encore d'une étude transversale, avec un groupe contrôle cette fois ci, mais sans évaluation de l'exposition aux impacts crâniens pour les footballeurs.
Une étude concernant le football féminin a suggéré que les changements microstructuraux de la substance blanche en DTI semblaient plus importants chez les femmes que chez les hommes (Rubin et al. 2018).

Chez des footballeurs à la retraite, il a été retrouvé une diminution de l'épaisseur corticale par rapport à des contrôles (Koerte et al. 2016) (Adams et al. 2007). De plus dans l'étude de Koerte et al, la présence de troubles cognitifs semblait être corrélée à la diminution de l'épaisseur corticale, ainsi qu'au nombre d'impacts crâniens estimés au cours de la carrière, via là encore une auto-évaluation par les anciens joueurs.

Ainsi dans le football, les preuves d'un effet sur le cerveau des impacts crâniens répétés et notamment du jeu de tête sont insuffisant à l'heure actuelle, les techniques d'imagerie avancées sont encore trop peu utilisées ou avec des méthodologies limitées. En particulier, aucune étude n'a étudié les conséquences d'éventuelles modifications de la microarchitecture cérébrale sur le fonctionnement cérébral chez les footballeurs masculins, en utilisant l'IRM fonctionnelle.

3) Principes de l'IRM fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle est une technique d'imagerie actuellement utilisée en pratique clinique courante mais aussi en recherche. Elle permet une mesure indirecte de l'activation de zones cérébrales, par étude des modifications hémodynamiques dans le cerveau et en particulier de l'afflux vasculaire lié à l'activation neuronale. En effet, un afflux sanguin va modifier le rapport entre oxyhémoglobine et désoxyhémoglobine. Or, la désoxyhémoglobine étant paramagnétique, elle modifie le champ magnétique, induisant notamment une diminution du signal sur l'IRM en séquence T2 écho de gradient (T2*). L'augmentation du flux sanguin, qui est lui-même corrélé à l'augmentation de l'activité cérébrale, va entrainer une augmentation du rapport oxyhémoglobine/désoxyhémoglobine qui se traduit ainsi par une augmentation du signal IRM en séquence T2*. Ceci est appelé effet BOLD (blood oxygen level dependant), principe même de l'IRM fonctionnelle. L'acquisition par séquences Echo planar en T2* donne une bonne résolution temporelle mais une moins bonne résolution spatiale. Ainsi pour interpréter au mieux les images fonctionnelles, il faut également réaliser des séquences anatomiques en T1, puis les fusionner avec les images fonctionnelles lors du traitement des données (Cantin, Dormont, et Lehéricy 2014).

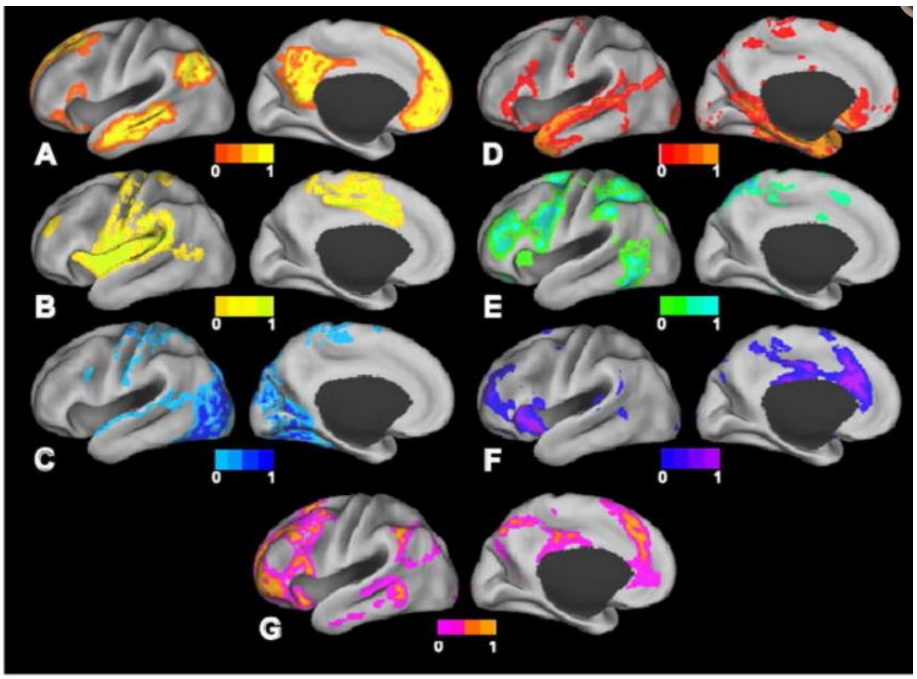
En pratique clinique, l'IRM fonctionnelle est principalement utilisée dans le bilan préopératoire en neurochirurgie pour repérer les zones fonctionnelles cérébrales concernant la motricité, la sensibilité ou le langage. En recherche, ces imageries ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de nombreuses maladies, mais aussi de suivre les phénomènes de plasticité cérébrale.
L'IRM fonctionnelle peut être utilisée pour étudier les activations cérébrales au repos ou lors d'une activité particulière (tâches cognitives, motrices, visuelles, etc…). L'IRM fonctionnelle à l'état de repos, ou 'resting state', repose sur l'étude des fluctuations du signal BOLD mais en l'absence de tâche à effectuer ou de stimuli d'activation. Les zones cérébrales 'fonctionnellement' connectées vont avoir des fluctuations spontanées et synchrones de signal BOLD au repos (Smitha et al. 2017).
Pour étudier la connectivité fonctionnelle au repos, une méthode consiste à définir des régions d'intérêts à partir de cartes d'anatomie cérébrale appliquées sur les séquences anatomiques T1 réalisées. Ensuite, le principe est de comparer l'activité de cette région avec celle du reste du cerveau en recherchant des corrélations temporelles, afin d'en déduire les connexions 'fonctionnelles' avec d'autres régions cérébrales, c'est à dire ayant une activité neuronale synchrone. Une autre approche est de mesurer l'activité cérébrale dans son intégralité et de rechercher les régions qui s'activent simultanément (Lee, Smyser, et Shimony 2013).

Ces types d'analyse ont permis de mettre en évidence de nombreux réseaux activés au repos, comme notamment le réseau par défaut (ou default mode network DMN), le réseau sensori-moteur entre les aires motrices et sensorielles primaires, les réseaux visuels occipitaux, un réseau du langage entre les aires de Broca et Wernicke, un réseau auditif entre les régions temporale, insulaire et le gyrus de Heschl, les réseaux attentionnels fronto-pariétaux ventral et dorsal, un réseau d'alerte (salience network) entre les parties antérieures de l'insula et du cortex cingulaire, et des réseaux cérébelleux (van den Heuvel et Hulshoff Pol 2010), (Lee, Smyser, et Shimony 2013) (Menon et Uddin 2010).

Le réseau de repos le plus étudié est le réseau par défaut (DMN). Il intègre les 2 hémisphères cérébraux et connecte notamment les régions préfrontales médiales, le gyrus angulaire, l'hippocampe et le cortex cingulaire postérieur. C'est un réseau qui est actif au repos et qui s'inactive lors d'une tâche. Il supporterait des processus mentaux tel que la planification, la mémoire autobiographique, l'intégration de processus cognitifs et émotionnels, et l'introspection. De ce fait, il est particulièrement étudié dans les pathologies psychiatriques et les troubles cognitifs (Cieri et Esposito 2018).

Représentation des principaux réseaux fonctionnels cérébraux de repos selon (Lee, Smyser, et Shimony 2013) :

A : réseau par défaut (DMN) ; B : réseau sensori-moteur ; C : réseau visuel ; D réseau du langage ; E : réseau attentionnel dorsal ; F : réseau attentionnel ventral ; G : réseau fronto-pariétal



Dans de nombreuses pathologies comme la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer, les troubles cognitifs débutants, d'autre pathologies neuro-dégénératives et les traumatismes crâniens, il a été démontré des modifications de ces réseaux ou de la connectivité entre une région d'intérêt et des réseaux au repos (Xiong et al. 2016).

4) Connectivité fonctionnelle au repos en IRM et sports de contact

De nombreuses études ont montré des modifications fonctionnelles cérébrales en IRM de repos après une commotion dans le sport (Kamins et al. 2017). En particulier, le réseau par défaut ainsi que les régions visuelles et cérébelleuses semblent le plus souvent concernés par ces modifications après une commotion liée au sport (N. Churchill, Hutchison, Leung, et al. 2017). Les modifications de connectivités en IRM fonctionnelle de repos ont été décrites chez des sportifs ayant présenté une commotion récente à semi récente (dans les 2 mois après la commotion), et la connectivité cérébrale semblait rester perturbée plus longtemps par rapport à la symptomatologie clinique (Manning et al. 2017) (Murdaugh et al. 2018). Lors d'une analyse en IRM fonctionnelle de repos couplée à l'IRM DTI chez des joueuses de rugby commotionnées et en comparaison avec des joueuses non commotionnées, les altérations fonctionnelles entre

différentes régions cérébrales étaient associées à des modifications micro structurelles entre les mêmes régions (Manning et al. 2019).

Une étude cherchant à analyser l'effet des impacts crâniens répétés, en comparant des joueurs de sport sans contact (par exemple Volleyball), de contact (football, basket…) et de sport de collision (rugby, football américain, hockey sur glace), a retrouvé une différence de connectivité cérébrale significativement plus importante entre les joueurs de sports de collision et les joueurs de sports sans contact, qu'avec les joueur de sports de contact (N. W. Churchill et al. 2017). La connectivité pouvait être soit augmentée soit diminuée en fonction des régions et des réseaux étudiés. De plus, l'intensité et le nombre d'impacts enregistrés semblaient être corrélés aux modifications de connectivité sur cette étude transversale.
Dans le foot américain, une étude longitudinale sur une saison entre des footballeurs et des témoins sportifs sans contact, a montré des altérations fonctionnelles cérébrales en début de saison, ce qui pourrait être le reflet d'un effet cumulatif issu de saisons antérieures. Des modifications étaient ensuite observées entre début et fin de saison pour des footballeurs, faisant suspecter un lien entre les modifications et la pratique du football Américain (Abbas, Shenk, Poole, Breedlove, et al. 2015).
Dans le Rugby, pour étudier les effets des impacts crâniens sous commotionnels subis lors d'un match, une étude a comparé des IRM fonctionnelles acquises au repos 24 heures avant et 24h après un match de rugby, et a retrouvé des modifications de connectivité cérébrale avec plutôt hyper connectivité en l'absence d'histoire de commotion (réseau orbitofrontal bilatéral, gyrus supra marginal gauche) et hypo connectivités en cas d'antécédent de commotion (cortex cingulaire postérieur) (Johnson et al. 2014).

Concernant le football, une seule étude a été réalisée jusqu'à présent en IRM fonctionnelle. Cette étude longitudinale effectué sur une saison de football féminin, sans prise en compte des impacts crâniens, a mis en évidence des modifications de connectivités cérébrales chez les joueuses de football lors d'une tâche de mémoire de travail (Yuan, Dudley, Barber Foss, et al. 2018). Aucune étude ne s'est encore intéressée à la connectivité fonctionnelle au repos, et en particulier dans le football masculin de haut niveau.

OBJECTIFS DE L'ETUDE ET HYPOTHESES

Nous avons ainsi souhaité étudier la connectivité cérébrale fonctionnelle au repos chez des footballeurs semi-professionnels, en comparaison à des sportifs non exposés à des impacts crâniens répétés, avec réalisation d'un suivi longitudinal associé à une mesure des impacts crâniens tout au long d'une saison.

Ce travail s'inscrivait dans le cadre d'un protocole de recherche plus global qui comprenait des acquisitions multimodales en IRM. Nous présentons dans ce travail les résultats de l'analyse des acquisitions en IRM fonctionnelle.

L'objectif principal était de déterminer si la pratique du football induisait des modifications fonctionnelles cérébrales en IRM, et en particulier en fonction de l'exposition à des impacts crâniens durant la pratique.

Nous avons émis les hypothèses que la pratique du football associée au jeu de tête et aux impacts crâniens involontaires induirait des modifications fonctionnelles cérébrales visibles en IRM fonctionnelle de repos. Ces modifications pourraient être observées dans les différents réseaux fonctionnels habituellement décrit à l'état de repos et associées au fonctionnement cognitif ou moteur, comme le DMN, le réseau sensori-moteur, le réseau cortico-cérébelleux et le réseau d'alerte.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE DES MODIFICATIONS DE CONNECTIVITE FONCTIONNELLE CEREBRALE AU REPOS CHEZ DES FOOTBALLEURS SEMI-PROFESSIONNELS ASSOCIEES A L'EXPOSITION A DES IMPACTS CRANIENS REPETES SUR UNE SAISON

Changes in resting-state functional connectivity in the brains of semi-professional soccer players associated with head impacts over one season.

Running title: Soccer changes the brain functioning.

Hélène Cassoudesalle (MD, PhD student)[1,2*], Adrien Petit (MD)[1], Sandra Chanraud (PhD)[3], Hervé Petit (MD)[2], Jérôme Badaut (PhD)[4], Igor Sibon (MD, PhD)[3], Patrick Dehail (MD, PhD)[1,2].

[1]*Physical and Rehabilitation Medicine department, University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France.*
[2]*EA4136-HACS, University of Bordeaux, Bordeaux, France.*
[3]*UMR-CNRS 5287 – INCIA, Neuroimaging and Human cognition group, 33000 Bordeaux, France.*
[4]*UMR-CNRS 5287 – INCIA, Brain Molecular Imaging group, 33000 Bordeaux, France.*

*Corresponding author:
Dr Hélène Cassoudesalle
Physical and Rehabilitation Medicine department
USN-Tastet Girard
Hopital Pellegrin
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux Cedex
helene.cassoudesalle@chu-bordeaux.fr
Phone: +335 56 79 55 46
Fax : +335 56 79 60 06

Abstract word count: 324
Text-only word count: 3157
Number of figures and tables: 5

Abstract

Background: Soccer, as a contact sport, exposes players to repetitive head impacts (RHI), especially through heading the ball. The question of a long-term brain cumulative effect remains. Our objective was to determine whether playing soccer is associated with changes in functional brain connectivity at rest, using Magnetic Resonance Imaging (MRI), and secondary to determine whether the exposure to RHI over one soccer season is associated with changes in functional connectivity.

Methods: In this prospective comparative double cohort study, 16 semi-professional male soccer players, aged 18-25 years, and 20 age-matched male amateur athletes from University without a concussion history and who do not practice any contact sport were recruited in Bordeaux (France). All controls and 10 soccer players completed the study. For each soccer player, exposure to RHI during each soccer game over the regional championship season was carried-out using videos analysis. Eventual exposure to head impacts in control group was checked by phone calls once a month. Resting-state functional MRI data was acquired for both groups at two times with an interval of 9 to 12 months (before and after the season for soccer players). With a seed-based analysis, resting-state networks that have been intimately associated with aspects of cognitive or motor functioning were investigated.

Results: Increased connectivity within the Motor network was found in soccer players relative to controls in pre-season. Mean RHI per soccer player was 42 (±33) over the season, with no concussion. Exposure to RHI over the season was associated with hyper-connectivity within the Default Mode network and the Cortico-cerebellar network ($p<0.05$, with correction for multiple comparisons).

Conclusion: Our findings suggest that the brain functioning of soccer players is different from other athletes and that it changes over one season. RHI exposure in high-level soccer may influence these functional brain connectivity changes in asymptomatic players. Other imaging modalities should be used to investigate whether these functional connectivity changes are associated with possible microstructural and microvascular brain abnormalities in these athletes.

Key Words: Soccer; Head impact; Traumatic Brain Injury; Functional MRI, Resting-state connectivity.

Key Points:

1- **The brain functioning of soccer players is different from other athletes**
2- **The brain functioning of soccer players changes over one season**
3- **The number of head impacts in soccer games might influence this change**

Abbreviations

BOLD: Blood Oxygen Level-Dependent
CCN: Cortical-Cerebellar Network
DMN: Default Mode Network
FDR: False Discovery Rate
MRI: Magnetic Resonance Imaging
fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging
mTBI: mild Traumatic Brain Injury
RHSI: Repetitive Head Subconcussive Impact
ROI: region-of-interest
rs-FC: resting-state Functional Connectivity
SN: Salience Network
SMN: SensoriMotor Network

1. Introduction

Soccer represents both the world's most popular sport, with more than 265 million active players worldwide, and a contact sport which exposes players to a risk of repetitive head impacts and concussions [1]. In addition to unexpected impacts, players intentionally "head" the ball, six to twelve times depending on the position on the field during competitive games, with balls travelling at high velocities [2]. Even though studies founded on biomechanical analyses have not convincingly shown that soccer heading could result in concussions [3], it has been suggested that these "subconcussive" impacts might result in acute neuronal changes similar to those in mild traumatic brain injury (mTBI), but without the associated acute symptoms [4].

There is growing evidence that both repeated sport-related concussions and prolonged exposure to repetitive head subconcussive impacts (RHSI) such as in American football or ice hockey may have long-term neurological consequences [5]. RHSI might be contributing to the initiation of the pathogenic cascade with accumulation of "toxic" events that eventually leads to neurodegeneration [6,7]. A study published in 2017 demonstrated mixed signs of neurodegenerative disease in retired soccer players, including signs of Chronic Traumatic Encephalopathy [8]. Yet they had presented either a single concussion during their career or none, raising the suspicion of a cumulative effect of RHSI.

However, the short- and long-term brain effects of heading in soccer remain uncertain, with a recent literature review highlighting methodological limitations (real exposure to RHSI not taken into account) and various target populations (players' level, gender, age) [9]. However, a recent study reports a direct association between heading the ball and reduced cognitive performance immediately after training [10], which did not persist beyond 24 hours.

Using Magnetic Resonance Imaging (MRI), a study described microstructural changes in the brains of young professional soccer players (mean age 20 years) without a history of concussion, especially increased radial diffusivity in widespread white matter regions, compared with professional swimmers [11]. These findings suggest possible demyelination due to RHSI. Another study in amateur soccer players (mean age 31 years) showed a nonlinear association between the number of headings performed during the previous 12 months and lower fractional anisotropy in temporo-occipital white matter, suggesting a threshold dose–response relationship [12]. Besides, a decrease in cortical thickness was found in former soccer players [13].

Changes in "resting-state" functional connectivity in MRI have been described at various time points following sport-related concussions and mTBI [14,15], in particular in the intrinsic connectivity networks such as the default mode network (DMN) and the salience network (SN) [16–19]. Nevertheless, very few studies have used functional MRI (fMRI) to understand brain function following RHSI. Resting-state fMRI studies conducted in American high school football players over one or two football seasons, whether or not they sustained concussions, showed significant changes in fMRI, including a prolonged alteration of DMN, suggesting possible accrued RHSI-related damage [20,21]. Only one fMRI study was conducted in female high school soccer players: significant pre- to post-season changes in fMRI brain activation were demonstrated when performing a working memory task [22]. No studies have assessed the relationship between soccer-related RHSI exposure in high-level male athletes and their brain function at rest.

Our main objective was to determine whether regular soccer participation was associated with brain resting-state functional connectivity (rs-FC) changes, and secondary to investigate if RHSI exposure during one soccer season was associated with rs-FC changes.

2. Materials and methods

2.1. Design

This prospective dual cohort study using fMRI evaluated differences of brain rs-FC in asymptomatic soccer players, before and after one season, relative to age-matched healthy amateur athletes unexposed to RHSI. Exposure to head impacts during the study period was recorded.

2.2. Participants

Sixteen male soccer players, aged from 18 to 25 years, were recruited in June 2016 from two clubs in Bordeaux city which participate in the same French regional championship. Twenty age-matched male amateur athletes from the Bordeaux University were recruited as controls, selected based on responses to a campus-wide call for research volunteers between September and November 2016. The selection criterion was doing sportive activity at least four hours per week, except any contact sport (such as rugby, soccer, fighting sports, handball, etc.). Non-inclusion criteria were: Prior history of TBI of any severity, or any other neurological or progressive disease; Abnormal neurological examination; Drug or alcohol addiction; Contraindication to MRI.

2.3. Monitoring for head impacts

Soccer players were monitored for heading and all other head impacts at every game over the 2016–2017 season, using video analysis. Concussion during games and practices were systematically reported by certified athletic trainers, with a diagnostic based on the Sport Concussion Assessment Tool 3 (SCAT3) [23]. Controls were also followed-up between the two MRI acquisitions by phone calls once a month to check if they had been exposed to possible head impacts.

2.4. Imaging acquisition

MRI data were acquired twice for both groups: in the month preceding the beginning and the month following the end of 2016-2017 soccer season for soccer players, from July 1, 2016 to July 29, 2016 (Pre-Season) and from April 17, 2017 to May 19, 2017 (Post-Season), and with an interval of 10 to 12 months for controls, from September 1, 2016 to November 30, 2017.

Whole brain MRI data were acquired using a 3 T Siemens Prisma system (Siemens), with a 64-channel head coil receiver. Clinical T2-weighted MRI was used to make sure that no radiological abnormalities such as intracranial lesions or hyperintense signals were present in both groups participating in this study. For the resting-state fMRI scan, blood oxygen level-dependent (BOLD) T2* weighted echo-planar images were acquired as 1000 volumes with 60 axial slices of 2.5 mm thickness, using a 220 mm field of view (FOV), 88 × 88 resolution, repetition time (TR) of 900 ms, echo time (TE) of 30 ms, and a 58° flip angle. A multi-band accelerator factor 6 was used. During fMRI acquisition, participants were asked to lie motionless with their eyes closed. A set of 3D high-resolution T1-weighted images were also acquired for anatomic reference in 208 sagittal slices of 1.0 mm thickness with 256 mm FOV, 256 × 256 resolution, TR of 2400 ms, TE of 2.21 ms, and an 12.0° flip angle.

2.5. Imaging Preprocessing

Statistical Parametric Mapping version 12 (SPM12) software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London,UK; http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) in conjunction with Functional Connectivity (CONN) toolbox Version 17 a (http://web.mit.edu/swg/software.htm) were used for preprocessing imaging data. Typical pre-processing of fMRI images was carried out with SPM 12

implemented in Matlab (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA), including realignment, co-registration with each subject's high-resolution anatomical image, segmentation, normalization to standard space using the Montreal Neurological Institute template, and smoothing using a 6 mm Full Width – Half Maximum Gaussian filter. Each subject's anatomical image was segmented into gray matter (GM), white matter (WM), and cerebrospinal fluid (CSF) masks. In the CONN toolbox, a linear regression of WM and CSF masks, and scrubbing parameters, as confounders was performed to reduce the influence of noise and artifact. Linear detrending and despiking before regression were performed and data were band-pass filtered between 0.008 and 0.09 Hz.

2.6. Statistical analysis

The CONN toolbox performed the commonly accepted and widely reported seed-based analysis by computing the temporal correlation between the BOLD signals from a given seed region to all other voxels in the brain [24]. The Automated Anatomical Labeling atlas of Talairach was used to divide the brain by grouping voxels into "116" regions-of-interest (ROIs) (Talairach Daemon labels). Two conditions were defined: "Pre-Season" and "Post-Season".

A weighted General Linear Model was used to estimate the bivariate correlation between the mean BOLD time series from each seed ROI and each voxel throughout the whole brain for all individual participants and for the two conditions (first level analysis) [24].

We hypothesized that consistent reported resting-state functional networks that have been intimately associated with aspects of cognitive or motor functioning might be altered in soccer players, such as the so called default mode network (DMN), the sensorimotor network (SMN), the salience network (SN) [25–28], and the cortico-cerebellar networks (CCN) given that distinct cerebellar contributions have been delineated to known cortical networks such as the default mode, salience, and executive networks [29]. Thus, ROIs were chosen based on prior studies as seeds to create connectivity maps of the DMN (posterior cingulate cortex), the SMN (left and right precentral), and the SN (left and right anterior cingulate cortex). These seeds represent core and reproducibly demonstrated topological nodes within each resting-state network [28]. Moreover, Crus II and VIIb seeds were chosen here to create connectivity maps of the CCN, because the posterior regions of the cerebellum (Crus I, Crus II, VIIb, IX, X) are part of supramodal networks including prefrontal and posterior-parietal cortices, associated most typically with cognitive functions [29,30]. Seeds were 10-mm-diameter spheres; the spatial coordinates of network seeds are provided in Online Resource 1 .

To investigate differences in seed-to-voxel connectivity between soccer players and control participants in Pre-Season, a two-sided independent *t* test was used. Otherwise, the number of head impacts per participant between the two MRI sessions across the season was imported as a covariate for the second level analyses. To explore the effect of head impacts on the functional connectivity changes across the season, the main effect of head impacts for all participants was analyzed in Post-season compared to the Pre-Season baseline.

For all seed-to-voxel analyses, a peak voxel (height) threshold of $p < 0.001$ and a cluster extent threshold of $p < 0.05$ were set for bidirectional explorations of connectivity. Results of exploratory analyses were considered significant if cluster-size survived False Discovery Rate (FDR) correction for multiple comparisons $p \leq 0.05$.

3. Results

3.1. Demographic characteristics and head impacts' exposure across the 2016-2017 season

There was no difference in age between the soccer group (mean 20.9 ±3.3 years) and control group (mean 20.4 ±2.9 years) (p=0.84). The sixteen soccer players were divided in five positions: goalkeeper (n=1), centre-backs (n=2), fullbacks (n=5), centre-midfielders (n=2), outside-midfielders (n=3), and forwards (n=3). Second MRI in Post-Season were acquired for only ten soccer players (no response from three players and three other players did not want to participate anymore). One of them did not play any games with his main team by choice of the coach so that we did not have access to the videos to track his exposure to head impacts. For the nine other soccer players, the mean number of heading per player was 42.2 (±33.5) over 10 months (Table 1). Four players had also sustained an involuntary head impact. None of the soccer players was diagnosed by their athletic trainer or team physician as having experienced a concussion during the period of the study.

All control athletes (n=20) participated in the two imaging sessions. None of them participated in a collision sport and no head impact was reported between the two MRI acquisitions.

Table 1 Age, Player Position, and Number of Head Impacts for each soccer player having MRI acquisitions before and after the season

Soccer players with two MRI sessions	Age (years)	Player position	Heading (Number)	Involuntary head impact (Number)
Soccer player 1	19	Fullback	56	1
Soccer player 3	18	Fullback	26	0
Soccer player 4	18	Centre-midfielder	73	1
Soccer player 6	18	Over-midfielder	1	0
Soccer player 7	18	Centre-back	83	1
Soccer player 8	20	Centre-back	61	0
Soccer player 10	19	Goal-keeper	0	0
Soccer player 11	22	Over-midfielder	8	0
Soccer player 15	24	Fullback	72	1
Soccer player 16	21	Forward	Missing data	0
Mean (SD) [a]	19.7 (2.1)		42.2 (33.5)	0.4 (0.5)

SD [a]: Standard Deviation.

3.2. Resting-State fMRI Seed-to-Voxel Based Analysis

3.2.1. Between Groups Cross Sectional Analysis in Pre-Season

Group-wise resting-state DMN, SMN, SN, and CCN are shown separately for controls and soccer players in Online Resource 2 in the Supplement. The anatomical topology of each resting-state network is indicated in Online Resource 3, including the corresponding statistics and cluster size for correlated and anticorrelated voxels.

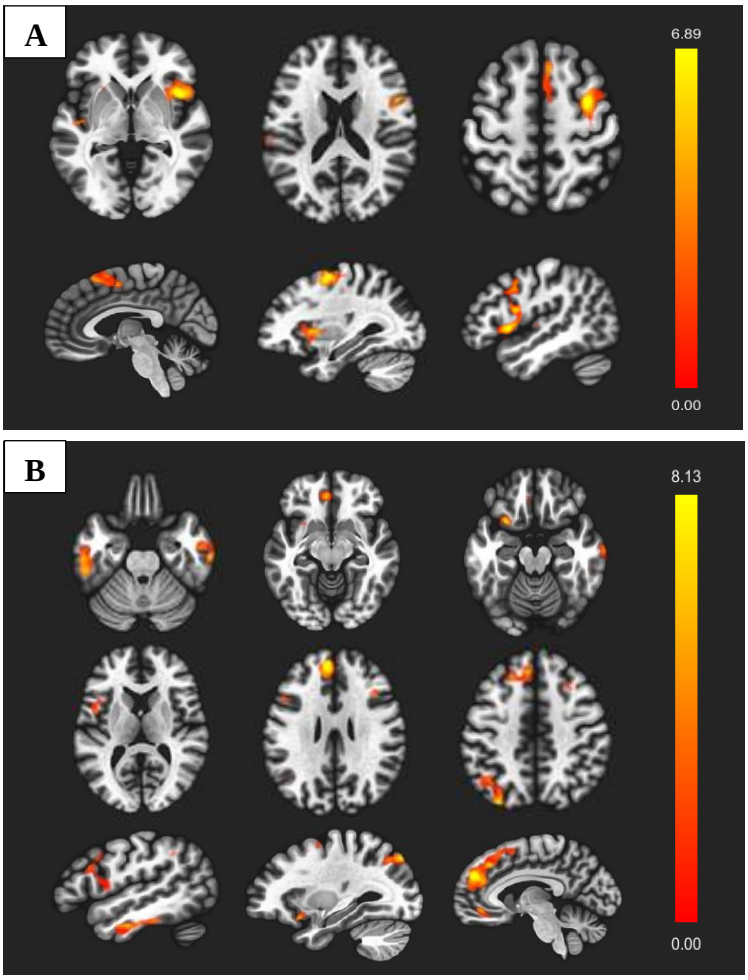
Second-level analyses of functional connectivity between seeds within DMN, SN, and CCN and grey matter voxels across the brain revealed no significant differences between soccer players and controls. However, significantly increased functional connectivity in soccer players relative to controls were

observed using the left and right precentral seeds within the SMN, with different regions in frontal-parietal-temporal-occipital gyri (Fig. 1a, 1b and Table 2).

3.2.2. Effect of head impacts: Between Pre and Post-Season Longitudinal Analysis

The functional connectivity changes between the Post and Pre-Season conditions according to the head impacts' exposure was explored within all participants. With increasing exposure to RHSI, the left Posterior Cingulum seed within the DMN has shown an increase in connectivity with frontal-temporal-occipital gyri (Fig. 2a and Table 3). In the same way, an increase in connectivity was found between the right Posterior Cingulum seed and the left Middle Temporal Gyrus (Table 3). Besides, the left and right Cerebellum VIIb and left Cerebellum CrusII seeds within the CCN has shown an increase in connectivity especially with Precuneus Cortex, and with temporal-parietal-occipital gyri (Fig. 2b, 2c and Table 3).

Fig.1 Between groups statistical difference maps in Pre-season



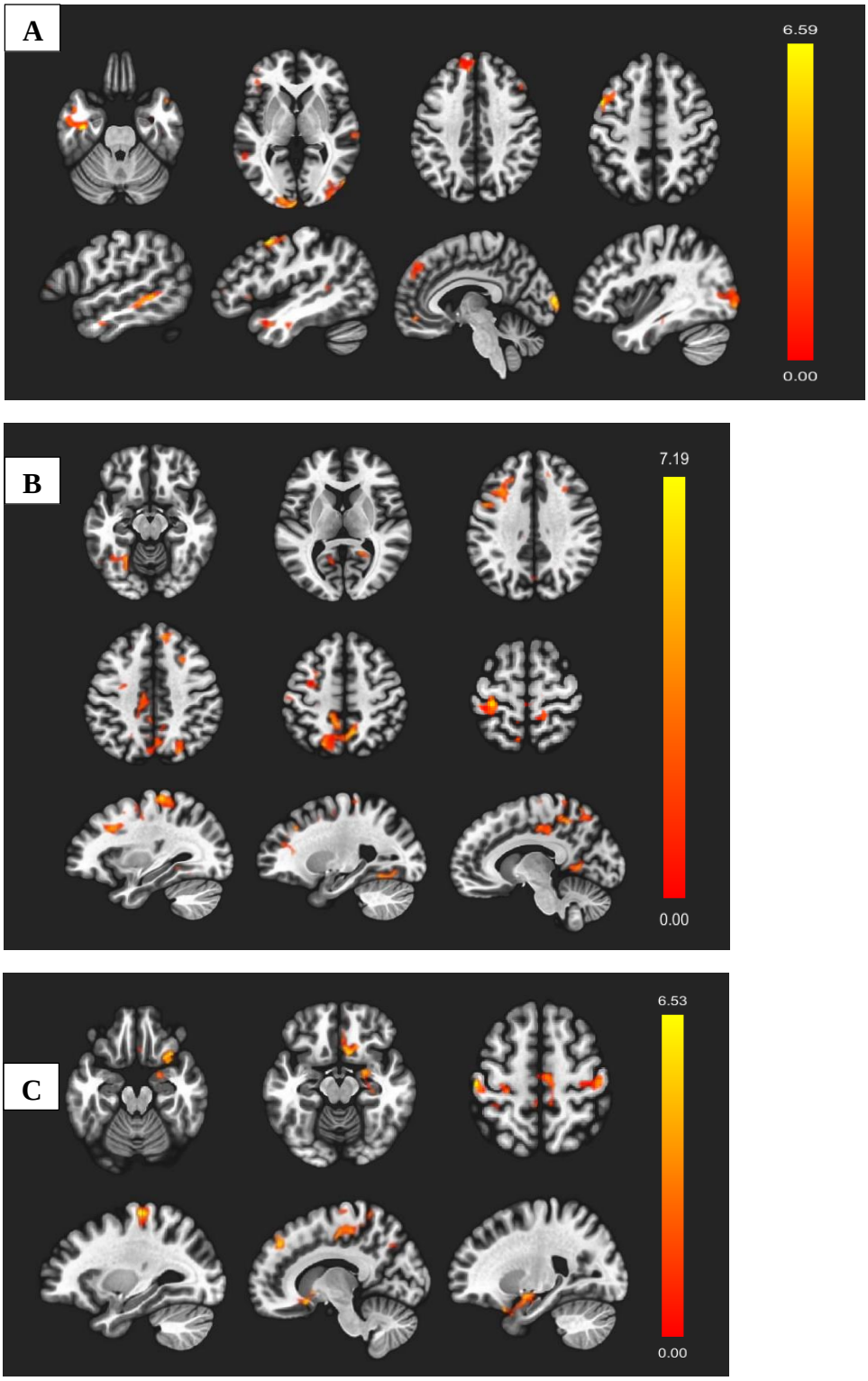
Statistical difference maps illustrating differences between soccer players and control participants for connections between (a) Left Precentral, (b) Right Precentral, and other brain regions. The colorbar represents T-values. The left hemisphere is represented on the left for transversal slices. Sagittal slices are represented from left to right.

Table 2 Between groups second-level seed-to-voxel results in Pre-Season

Network	Seed region	Peak-voxel Cluster coordinate	Cluster size	Cluster regions	Voxels in region	% Coverage	Cluster FDR [a] corrected p-value
Sensori-motor network	Left Precentral	+42 +12 +00	1550	R [b] Insular Cortex	354	26	< .0000
				R Inferior Frontal Gyrus	195	28	
				R Frontal Operculum Cortex	172	55	
				R Precentral Gyrus	168	4	
				R Middle Frontal Gyrus	100	4	
		+32 -02 +58	670	R Middle Frontal Gyrus	285	10	< .0000
		-50 -40 +34	450	L [c] Supramarginal Gyrus	303	32	0.0002
		+06 +22 +60	403	R Superior Frontal Gyrus	173	6	0.0004
				R Supplementary Motor Cortex	140	20	
	Right Precentral	-08 +50 +30	2507	L Superior Frontal Gyrus	964	34	< .0000
				R Superior Frontal Gyrus	332	12	
				L Paracingulate Gyrus	245	19	
		-54 -12 -30	751	L Inferior Temporal Gyrus	483	38	< .0000
		-48 +02 +08	621	L Inferior Frontal Gyrus	199	26	0.00001
				L Middle Frontal Gyrus	187	6	
		-32 -80 +46	620	L Lateral Occipital Cortex, superior	406	8	0.00001
				L Angular Gyrus	119	13	
		+64 -18 -24	502	R Middle Temporal Gyrus, posterior	250	18	0.00006
		+36 +22 +36	289	R Middle Frontal Gyrus	228	8	0.0023

FDR [a]: False Discovery Rate. R [b]: Right. L [c]: Left.

Fig.2 Main effect of one soccer season exposure to head impacts



Connectivity maps from Left Posterior Cingulum (a), Left Cerebellum VIIb (b), and Left Cerebellum CrusII (c), in Post-season compared to Pre-season, and generated from the 29 participants with an available follow-up of head impacts. The left hemisphere is represented on the left for transversal slices. Sagittal slices are represented from left to right.

Table 3 Longitudinal second-level seed-to-voxel results relative to the one season exposure to head impacts among all participants (n=29)

Network	Seed region	Peak-voxel Cluster coordinate	Cluster size	Cluster regions	Voxels in region	% Cover-age	Cluster FDR [a] corrected p-value
Default mode network	Left Posterior Cingulum	-06 -100 +10	1505	R [b] Occipital Pole	501	20	< .0000
				L Occipital Pole	456	17	
				R Lateral Occipital Cortex	321	16	
		-08 +42 +40	378	L [c] Frontal Pole	225	3	0.00017
		-56 -44 -02	331	L Middle Temporal Gyrus	280	25	0.00035
		-50 +06 +52	254	L Middle Frontal Gyrus	159	5	0.0017
	Right Posterior Cingulum	-54 +00 -18	597	L Temporal Pole	248	10	< .0000
				L Middle Temporal Gyrus	114	25	
		-64 -32 -06	428	L Middle Temporal Gyrus	243	18	< .0000
Cerebellar network	Left Cerebellum VIIb	-20 -70 +54	1955	Precuneus Cortex	696	12	< .0000
				R Postcentral Gyrus	250	8	
				L Lateral Occipital Cortex	242	5	
				L Precentral Gyrus	182	4	
				L Postcentral Gyrus	165	5	
				R Precentral Gyrus	129	3	
		-40 +20 +32	421	L Middle Frontal Gyrus	239	8	< .0000
		-26 -56 -14	269	L Temporal Occipital Fusiform Cortex	129	20	0.001
	Right Cerebellum VIIb	+14 -48 +60	612	Precuneus Cortex	338	6	< .0000
				R Postcentral Gyrus	96	3	
				L Postcentral Gyrus	51	1	
	Left Cerebellum CrusII	+32 +20 -20	588	R Frontal Orbital Cortex	174	12	< .0000
				R Amygdala	134	39	
		-54 -22 +56	582	L Postcentral Gyrus	344	9	< .0000
				L Precentral Gyrus	187	4	
		+08 -12 +48	549	R Precentral Gyrus	231	5	
				R Postcentral Gyrus	85	3	
		+46 -22 +60	357	R Postcentral Gyrus	170	5	0.0001
				R Precentral Gyrus	158	4	
		+06 -68 +34	123	Precuneus Cortex	123	2	0.0328

FDR [a]: False Discovery Rate. R [b]: Right. L [c]: Left.

4. Discussion

Overall, we observed functional hyper-connectivity at rest in soccer players relative to controls, first with results in Pre-season suggesting that the brain functioning of soccer players would be different from other athletes, and secondly with results of longitudinally analyses suggesting that the brain functioning of soccer players changes over one season and that the number of RHSI influences this change.

There is limited research on the effects of RHSI as assessed by fMRI and no previous study in resting-state fMRI in male soccer players. The only fMRI study conducted exclusively in high school female players in USA showed a significant pre- to post-season increase in fMRI brain activation during a working memory task was demonstrated, with a significant correlation with a decrease in task accuracy, suggesting an association between a possible compensatory mechanism in underlying neurophysiology and the alteration in the behavioral outcomes [22]. In American football, some increases in rs-FC between the supramarginal gyrus, the orbitofrontal cortex, the retrospenial cortex and the medial prefrontal cortex were found in athletes without history of concussion, between pre-game and post-game (i.e. 24 hours following acute RHSI) [16]. Increased DMN connections were found in asymptomatic football players imaged at multiple sessions throughout a single season [20].

Interestingly, overall, our findings are consistent with the current literature focused on resting-state fMRI changes in subjects with symptomatic concussion related or not to sport. Indeed a prominent feature of concussion is a diffuse increase in rs-FC [17,18,31–35].

In Pre-season, we found increased rs-FC in soccer players from precentral gyri both side within the SMN. We cannot exclude a functional reorganization of the SMN linked to the soccer-specific training (Iraji et al. 2015). Thus, the connectivity changes may be related to the development of specific motor skills related to the long-term training, which does not disappear between two seasons. Nevertheless, previous studies have reported various metabolic abnormalities in primary motor cortex within one week of injury in concussed relative to healthy athletes (Henry et al. 2010). In our study, rs-FC of the precentral node of the SMN was increased with regions of attention networks present at rest, like the Salience network (insula and supplementary motor cortex), and the fronto-parietal executive control networks (middle frontal, angular and supramarginal gyri, also implicated in the DMN).

Otherwise, increased rs-FC was found associated with increasing exposure to RHSI across the soccer season, (1) between posterior cingulate gyrus within the DMN and frontal-temporal-occipital gyri, and (2) between the CCN seeds and particularly Precuneus Cortex. Mayer and associates attributed the increased connectivity between the DMN and other brain regions to the partial disruption of the putative balance between the DMN and task-related networks after mTBI [36]. Interestingly, in a longitudinal study of sport-related concussion, sensorimotor, visual, and auditory-temporal regions, forming the primary-perception-production subsystem, exhibited an increase in local connectivity as concussed athletes transitioned from the acute to semi-acute injury phases [14]. Furthermore, hyperconnectivity in cerebellum and precuneus was also found in some fMRI studies assessing athletes with a history of multiple sport-related concussion [14,19,37]. The left cerebellum CrusII and VIIb are

two regions with a role in high-order executive functioning [29] and research suggests that the precuneus would be a key node of the DMN [28].

The question of the meaning of functional hyperconnectivity remains. Two hypotheses are discussed in the literature: a compensation mechanism or a link with neuroinflammation. On the one side, a rat-model study showed that subconcussive injury caused acute neuroinflammation, with short-term increase in microglia, macrophages, and reactive astrogliosis, which returned to normal at a four week follow-up [38]. Acute neuroinflammation has also been documented in other animal and human studies of TBI [39,40] and may explained an increased rs-FC, as inflammation is associated with changes in local vasculature. On the other side, hyperconnectivity is usually interpreted as maladaptive plasticity resulting from the brain injury [31,32], particularly when associated with impaired cognition. Hyperconnectivity has also been observed with preserved or recovered cognitive performance and may represent positive functional plasticity as a compensation for persistent structural alterations [41,42]. Thus, even at rest, brains of concussed athletes may have to 'work harder' than their non-concussed peers to achieve similar neurocognitive results [17]. However, the nature of the underlying processes of this pattern, its functional significance and its long-term consequences remain unclear. Hillary and colleagues suggest that brain regions demonstrating functional hyperconnectivity after concussion almost always belong to a specific group of brain regions that are all highly interconnected with themselves and build the structural white matter skeleton of the brain [43].

Several factors limit the conclusions of this study. First, the sample size was small. However, we found significant results and we had the advantage of a highly homogeneous sample, with very small age range and a similar physical activity level for both groups. Obviously, our results are not generalizable to all soccer players, since they represent more specifically male and young trained athletes, competing in a French championship. Second, because we have no neuropsychological data, we can only cautiously speculate based on the cognitive and behavioral problems that are frequently reported in the literature. Thus, whether and how this hyperconnectivity impacts cognition and behavior is still unclear. There is no proof that subtle functional connectivity abnormalities founded would precede potential cognitive changes after several years of RHSI exposure. Third, fMRI data are notoriously noisy, and the results of rs-FC analyses are highly sensitive to motion artifacts. However, a potential strength to our method is that every BOLD scan was acquired as a very high number of volumes (i.e. 1000 volumes), which was optimal in order to minimize the effects of noise and ensure the detection of small correlations that might otherwise go unobserved.

Accordingly, future studies would benefit from larger samples to elucidate the potential interplay between RHSI exposure and rs-FC. Further research is needed to investigate the acute effects of soccer heading on brain and to investigate whether or not these changes in rs-FC are transient alteration versus permanent neuronal reorganization. Besides, future studies should examine the neurocognitive performance and the associations between functional and structural connectivity in soccer players, in order to elucidate the extent to which neuroanatomic structure underlies functional anomalies and may lead to cognitive impairments.

5. Conclusions

Our data demonstrated changes of resting-state brain networks in trained soccer players, and changes were associated with RHSI exposure over one competition season. There is no equivalent study in functional MRI in soccer, but several studies about RHSI in asymptomatic collision-sport athletes, as well as about mild Traumatic Brain Injury. The latest also founded an increase of functional

connectivity, maybe to compensate for neuronal dysfunction. Further research is needed to better understand the pathophysiology and the short and long-term changes in brain structure and functions following RHSI in soccer, so that we can consider prevention strategies for soccer players.

6. Compliance with Ethical Standards

Funding: Two grants were received from the LabEx TRAIL (ANR-10-LABX-57) and « Les Gueules Cassées » Foundation (35-2015).

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval: All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the regional ethical committee of Bordeaux University (n°2016-A00765-46) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

7. Acknowledgements

The authors would like to thank all the soccer players who participated, as well as Maxime Bildet and the coaches of each team, Patrick Battiston and Alexandre Torres, for their support and help in collecting data.

8. References

1. Levy ML, Kasasbeh AS, Baird LC, Amene C, Skeen J, Marshall L. Concussions in Soccer: A Current Understanding. World Neurosurgery. 2012;78:535–44.
2. Spiotta AM, Bartsch AJ, Benzel EC. Heading in soccer: dangerous play? Neurosurgery. 2012;70:1–11; discussion 11.
3. Mehnert MJ, Agesen T, Malanga GA. “Heading” and neck injuries in soccer: a review of biomechanics and potential long-term effects. Pain Physician. 2005;8:391–7.
4. Bailes JE, Petraglia AL, Omalu BI, Nauman E, Talavage T. Role of subconcussion in repetitive mild traumatic brain injury. Journal of Neurosurgery. 2013;119:1235–45.
5. 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. 2017;51:969–77.
6. Stern RA, Riley DO, Daneshvar DH, Nowinski CJ, Cantu RC, McKee AC. Long-term consequences of repetitive brain trauma: chronic traumatic encephalopathy. PM R. 2011;3:S460-467.
7. Tartaglia MC, Hazrati L-N, Davis KD, Green REA, Wennberg R, Mikulis D, et al. Chronic traumatic encephalopathy and other neurodegenerative proteinopathies. Front Hum Neurosci. 2014;8:30.
8. Ling H, Morris HR, Neal JW, Lees AJ, Hardy J, Holton JL, et al. Mixed pathologies including chronic traumatic encephalopathy account for dementia in retired association football (soccer) players. Acta Neuropathol. 2017;

9. Rodrigues AC, Lasmar RP, Caramelli P. Effects of Soccer Heading on Brain Structure and Function. Front Neurol [Internet]. 2016 [cited 2017 May 27];7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4800441/
10. Di Virgilio TG, Hunter A, Wilson L, Stewart W, Goodall S, Howatson G, et al. Evidence for Acute Electrophysiological and Cognitive Changes Following Routine Soccer Heading. EBioMedicine. 2016;13:66–71.
11. Koerte IK, Ertl-Wagner B, Reiser M, Zafonte R, Shenton ME. White Matter Integrity in the Brains of Professional Soccer Players Without a Symptomatic Concussion. JAMA-J Am Med Assoc. 2012;308:1859–61.
12. Lipton ML, Kim N, Zimmerman ME, Kim M, Stewart WF, Branch CA, et al. Soccer Heading Is Associated with White Matter Microstructural and Cognitive Abnormalities. Radiology. 2013;268:850–7.
13. Koerte IK, Mayinger M, Muehlmann M, Kaufmann D, Lin AP, Steffinger D, et al. Cortical thinning in former professional soccer players. Brain Imaging Behav. 2016;10:792–8.
14. Meier TB, Bellgowan PSF, Mayer AR. Longitudinal assessment of local and global functional connectivity following sports-related concussion. Brain Imaging Behav. 2017;11:129–40.
15. Murdaugh DL, King TZ, Sun B, Jones RA, Ono KE, Reisner A, et al. Longitudinal Changes in Resting State Connectivity and White Matter Integrity in Adolescents With Sports-Related Concussion. J Int Neuropsychol Soc. 2018;1–12.
16. Johnson B, Neuberger T, Gay M, Hallett M, Slobounov S. Effects of Subconcussive Head Trauma on the Default Mode Network of the Brain. J Neurotrauma. 2014;31:1907–13.
17. Czerniak SM, Sikoglu EM, Navarro AAL, McCafferty J, Eisenstock J, Stevenson JH, et al. A Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Concussion in Collegiate Athletes. Brain Imaging Behav. 2015;9:323–32.
18. Borich M, Babul A-N, Yuan PH, Boyd L, Virji-Babul N. Alterations in resting-state brain networks in concussed adolescent athletes. J Neurotrauma. 2015;32:265–71.
19. Orr CA, Albaugh MD, Watts R, Garavan H, Andrews T, Nickerson JP, et al. Neuroimaging Biomarkers of a History of Concussion Observed in Asymptomatic Young Athletes. J Neurotrauma. 2016;33:803–10.
20. Abbas K, Shenk TE, Poole VN, Robinson ME, Leverenz LJ, Nauman EA, et al. Effects of Repetitive Sub-Concussive Brain Injury on the Functional Connectivity of Default Mode Network in High School Football Athletes. Developmental Neuropsychology. 2015;40:51–6.
21. Breedlove EL, Robinson M, Talavage TM, Morigaki KE, Yoruk U, O'Keefe K, et al. Biomechanical correlates of symptomatic and asymptomatic neurophysiological impairment in high school football. J Biomech. 2012;45:1265–72.
22. Yuan W, Dudley J, Barber-Foss K, Ellis JD, Thomas S, Galloway RT, et al. Mild jugular compression collar ameliorated changes in brain activation of working memory after one soccer season in female high school athletes. J Neurotrauma. 2018;
23. 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. 2013;47:250–8.
24. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. Brain Connect. 2012;2:125–41.
25. Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. Cereb Cortex. 2009;19:72–8.

26. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. J Neurosci. 2007;27:2349–56.
27. Damoiseaux JS, Rombouts S a. RB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103:13848–53.
28. van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. Eur Neuropsychopharmacol. 2010;20:519–34.
29. Habas C, Kamdar N, Nguyen D, Prater K, Beckmann CF, Menon V, et al. Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. J Neurosci. 2009;29:8586–94.
30. O'Reilly JX, Beckmann CF, Tomassini V, Ramnani N, Johansen-Berg H. Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. Cereb Cortex. 2010;20:953–65.
31. Newsome MR, Li X, Lin X, Wilde EA, Ott S, Biekman B, et al. Functional Connectivity Is Altered in Concussed Adolescent Athletes Despite Medical Clearance to Return to Play: A Preliminary Report. Front Neurol [Internet]. 2016 [cited 2016 Nov 29];7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4958621/
32. Churchill N, Hutchison M, Richards D, Leung G, Graham S, Schweizer TA. Brain Structure and Function Associated with a History of Sport Concussion: A Multi-Modal Magnetic Resonance Imaging Study. J Neurotrauma. 2017;34:765–71.
33. Militana AR, Donahue MJ, Sills AK, Solomon GS, Gregory AJ, Strother MK, et al. Alterations in default-mode network connectivity may be influenced by cerebrovascular changes within 1 week of sports related concussion in college varsity athletes: a pilot study. Brain Imaging Behav. 2016;10:559–68.
34. Caeyenberghs K, Verhelst H, Clemente A, Wilson PH. Mapping the functional connectome in traumatic brain injury: What can graph metrics tell us? Neuroimage. 2017;160:113–23.
35. Muller AM, Virji-Babul N. Stuck in a State of Inattention? Functional Hyperconnectivity as an Indicator of Disturbed Intrinsic Brain Dynamics in Adolescents With Concussion: A Pilot Study. ASN Neuro. 2018;10:1759091417753802.
36. Mayer AR, Mannell MV, Ling J, Gasparovic C, Yeo RA. Functional connectivity in mild traumatic brain injury. Hum Brain Mapp. 2011;32:1825–35.
37. Churchill NW, Hutchison MG, Graham SJ, Schweizer TA. Connectomic markers of symptom severity in sport-related concussion: Whole-brain analysis of resting-state fMRI. Neuroimage Clin. 2018;18:518–26.
38. Shultz SR, MacFabe DF, Foley KA, Taylor R, Cain DP. Sub-concussive brain injury in the Long-Evans rat induces acute neuroinflammation in the absence of behavioral impairments. Behav Brain Res. 2012;229:145–52.
39. Chiu C-C, Liao Y-E, Yang L-Y, Wang J-Y, Tweedie D, Karnati HK, et al. Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury. J Neurosci Methods. 2016;272:38–49.
40. Simon DW, McGeachy MJ, Bayır H, Clark RSB, Loane DJ, Kochanek PM. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. Nat Rev Neurol. 2017;13:171–91.
41. Shumskaya E, Andriessen TMJC, Norris DG, Vos PE. Abnormal whole-brain functional networks in homogeneous acute mild traumatic brain injury. Neurology. 2012;79:175–82.
42. Iraji A, Chen H, Wiseman N, Welch RD, O'Neil BJ, Haacke EM, et al. Compensation through Functional Hyperconnectivity: A Longitudinal Connectome Assessment of Mild Traumatic Brain Injury. Neural Plast. 2016;2016:4072402.

43. Hillary FG, Rajtmajer SM, Roman CA, Medaglia JD, Slocomb-Dluzen JE, Calhoun VD, et al. The rich get richer: brain injury elicits hyperconnectivity in core subnetworks. PLoS ONE. 2014;9:e104021.

APPENDICES:

Online Resource 1: Seed regions used to generate resting-state networks

Network	Anatomical region	*x*	*y*	*z*
Default mode	Posterior cingulate cortex, left	−5	−43	25
	Posterior cingulate cortex, right	7	−42	22
Sensorimotor	Precentral gyrus, left	−39	−6	51
	Precentral gyrus, right	41	−8	52
Salience	Anterior cingulate gyrus, left	−4	35	14
	Anterior cingulate gyrus, right	8	37	16
Cerebellum	Cerebellum CrusII, left	−28	−73	−38
	Cerebellum CrusII, right	33	−69	−40
	Cerebellum VIIb, left	−31	−60	−45
	Cerebellum VIIb, right	34	−63	−48

Online Resource 2: Resting state networks for controls in pre-season: seed-to-voxel analysis

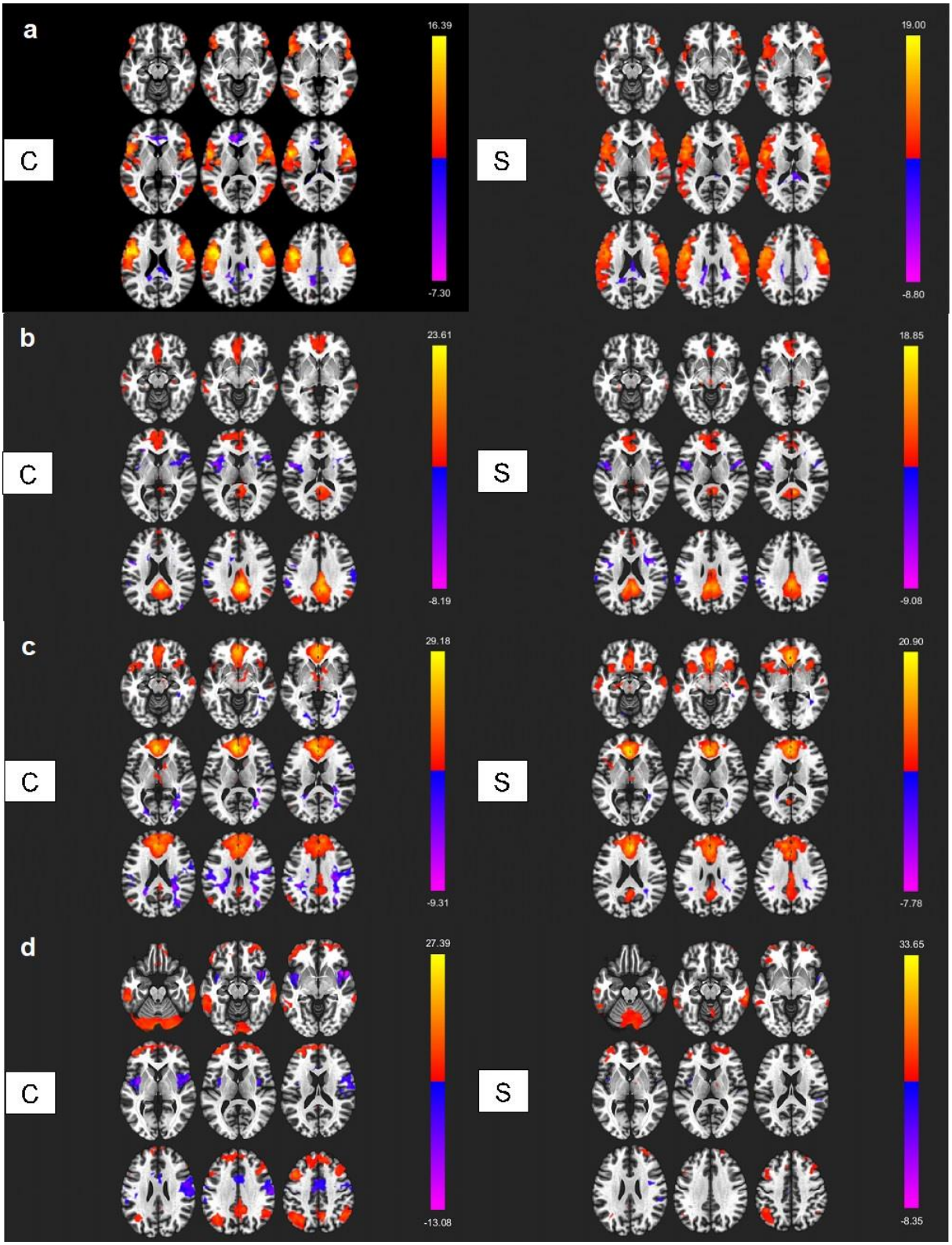
Network	Seed region	Peak-voxel Cluster coordinate	Cluster size	T-value	Cluster regions	Cluster p-FDR corrected
Sensori-motor	Precentral	-38 +02 +26	34724	11.1	L Precentral Gyr. R Precentral Gyr. L Postcentral Gyr. R Postcentral Gyr. L Middle Frontal Gyr. R Middle Frontal Gyr. L Superior Frontal Gyr. L Inferior Frontal Gyr. L Superior Parietal Lob. R Inferior Frontal Gyr. R Supplementary Motor Cortex R Superior Frontal Gyr. L Supramarginal Gyr. L Middle Temporal Gyr. L Supplementary Motor Cortex R Inferior Frontal Gyr. L Inferior Frontal Gyr. R Superior Parietal Lob.	< .0000
		+62 -58 +10	1161	-9.6	R Lateral Occipital Cortex R Middle Temporal Gyr. R Inferior Temporal Gyr.	< .0000
		-06 +38 +10	1088	-9.2	Anterior Cingulate Gyr.	< .0000
		+06 -22 +32	961	-7.2	Posterior Cingulate Gyr.	< .0000
		-14 -56 +34	879	-6.8	Precuneous Cortex	< .0000
Default mode	Posterior Cingulum	+06 -44 +26	5364	12.3	Precuneous Cortex Posterior Cingulate Gyr.	< .0000
		-02 +16 -10	5334	7.4	L Frontal Pole R Frontal Pole Anterior Cingulate Gyr. L Paracingulate Gyr. L Middle Frontal Gyr.	< .0000
		-40 -72 +46	1236	7	L Angular Gyr.	< .0000
		-66 -38 -12	792	7.1	L Middle Temporal Gyr.	< .0000
		+58 -56 +44	729	6.5	R Angular Gyr.	< .0000
		+46 -74 -42	715	8.1	R Cerebellum Crus2	< .0000
		-14 -90 -36	560	7.4	L Cerebellum Crus2	< .0000

		+34 -44 +62	1028	-6.4	R Superior Parietal Lob. R Postcentral Gyr.	< .0000
		+48 +18 +10	995	-6.9	R Inferior Frontal Gyr. R Insular Cortex	< .0000
		-40 +02 +12	1273	-8.3	L Precentral Gyr. L Insular Cortex	< .0000
		-16 -16 +56	1645	-7.7	R Superior Frontal Gyr.	< .0000
		-58 -32 +38	671	-5.7	L Supramarginal Gyr.	< .0000
		+66 -26 +40	616	-5.7	R Supramarginal Gyr.	< .0000
Salience	Anterior Cingulum	-08 +44 +10	18239	23.4	R Frontal Pole Anterior Cingulate Gyr. L Frontal Pole L Superior Frontal Gyr R Superior Frontal Gyr R Paracingulate Gyr. L Paracingulate Gyr. Frontal Medial Cortex	< .0000
		-44 +14 -16	1120	12.6	L Temporal Pole L Frontal Orbital Cortex L Insular Cortex	< .0000
		+02 -36 +22	1155	7.1	Posterior Cingulate Gyr. Precuneous	< .0000
		+22 -26 +30	6960	-17.8	R Superior Parietal Lob. R Lateral Occipital Cortex R Postcentral Gyr. R Precentral Gyr.	< .0000
		-22 -48 +54	3871	-16	L Superior Parietal Lob. L Lateral Occipital Cortex L Postcentral Gyr. L Supramarginal Gyr.	< .0000
Cortico-Cerebellar	Cerebellum VIIb	+36 -66 -50	17102	13.8	R Cerebellum 8 R Cerebellum Crus2 R Cerebellum Crus1 L Cerebellum Crus2 L Cerebellum Crus1 L Cerebellum 8 L Cerebellum 7b R Cerebellum 7b	< .0000
		+40 +18 +36	2813	7.6	R Frontal Pole R Middle Frontal Gyr.	< .0000
		-38 -56 +38	1749	7.6	L Lateral Occipital Cortex Precuneous	< .0000
		-44 +18 +34	1653	8.9	L Middle Frontal Gyr.	< .0000
		-34 +58 +18	1316	8.4	L Frontal Pole	< .0000

	+42 -64 +42	955	7.6	R Lateral Occipital Cortex R Supramarginal Gyr R Angular Gyr.	< .0000

Specific seeds used to generate networks include Posterior Cingulate cortex (default mode), Precentral cortex (sensorimotor), Anterior Cingulate gyrus (salience) and Cerebellum VIIb (executive cerebellum). Bilateral seeds were combined.
R: Right. L: Left. Gyr.: gyrus. Lob.: lobule. FDR: False Discovery Rate.

Online Resource 3: Resting-state functional networks in controls and in soccer players in Pre-season



Resting-state functional networks are shown separately for controls (C) in left and soccer players (S) in right. Regions correlated (orange) and anticorrelated (purple) with seeds are indicated. Specific seeds used to generate networks indicated here include a) precentral cortex (sensorimotor), b) posterior cingulate cortex (default mode), c) anterior cingulate gyrus (salience) and d) cerebellum VIIb (executive cerebellum). Bilateral seeds were combined for each Region of Interest to produce correlation maps reflecting connectivity associated with both left and right seeds. The colorbar represents T-values. The left hemisphere is represented on the left for these transversal slices.

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

I) Principaux résultats de l'étude

Lors de l'analyse en pré saison, on retrouvait des modifications de la connectivité fonctionnelle cérébrale entre footballeurs et contrôles principalement entre le réseau sensori-moteur, que nous avons définis à partir des régions pré centrales bilatérales, et le cortex fronto-pariéto-temporo-occipital. Les différences retrouvées étaient une augmentation significative de la connectivité entre ces régions chez les footballeurs. A notre connaissance, il n'y a pas d'étude similaire dans le football avec laquelle comparer nos résultats. Cependant, une étude comparable a été réalisé chez des joueurs de football américain, dans laquelle une hyperconnectivité a été retrouvée en début de saison, mais celle-ci intéressait plutôt le DMN (Abbas, Shenk, Poole, Breedlove, et al. 2015). Une hypothèse pour expliquer la présence de ces modifications dès le début de la saison serait l'existence d'un effet cumulatif des impacts crâniens subis lors des précédentes saisons et sans retour complet à l'état basal entre deux saisons de football. Néanmoins, ces différences par rapport aux témoins ne pratiquant pas le football pourraient tout simplement être expliquées par un effet de l'entrainement sportif, spécifique du football, d'autant que les modifications concernaient le réseau moteur.

La deuxième analyse réalisée recherchait des modifications de la connectivité fonctionnelle cérébrale en fonction du nombre d'impacts crâniens mesurés lors des matchs joués sur une saison, principalement des impacts intentionnels lors du jeu de tête, avec une médiane de 56 têtes par joueur et aucune commotion cérébrale. Cette fois ci, le nombre d'impacts était associé à une hyperconnectivité principalement entre le réseau par défaut (DMN) et les régions fronto-temporo-occipitales, ainsi qu'entre le réseau cortico-cérébelleux et les précuneus. Ces résultats suggèrent un effet des impacts crâniens sous-commotionnels subis au cours d'une saison de football sur la connectivité fonctionnelle cérébrale des joueurs. Des modifications de connectivité fonctionnelle ont également été montrées chez des footballeuses, avec une hyperconnectivité entre le début et la fin de saison, bien que cette hyperconnectivité était observée lors d'une tâche de mémoire de travail et non au repos, et qu'elle était d'ailleurs corrélée à une diminution des capacités de mémoire de travail. Cette hyperconnectivité était ainsi interprétée dans cette étude comme un mécanisme de compensation suite au dysfonctionnement post-traumatique (Yuan, Dudley, Barber Foss, et al. 2018).

Concernant l'effet des impacts sous commotionnels dans le sport, le football américain a été le plus étudié.

Lorsque l'on compare en IRM fonctionnelle les footballeurs américains avec des sportifs ne pratiquant pas de sport de contact, avec une analyse du DMN, on retrouve une hyperconnectivité de ce réseau chez les footballeurs américains en début de saison, mais aussi à distance de la fin de saison ce qui va dans le sens d'un effet cumulatif, au moins, à moyen terme des impacts crâniens liés à la pratique du football américain (Abbas, Shenk, Poole, Breedlove, et al. 2015). De plus dans cette même étude, les footballeurs montraient une variabilité dans les connections du DMN entre les différentes sessions d'IRM, ce qui n'est pas

retrouvé chez les contrôles. Il était donc mis en évidence à la fois des modifications aigües et des modifications à plus long terme sans retour à l'état basal, il était donc discuté un possible effet cumulatif des impacts crâniens. Toujours chez des footballeurs américains et sur l'étude du DMN en IRM fonctionnelle, Champagne montre une hyperconnectivité dans le réseau après un mois de pratique et à un mois de l'arrêt du football en fin de saison, par rapport à une imagerie de pré saison. Il a associé à cette analyse une analyse ASL du débit sanguin cérébral et de la consommation d'O2 cérébral : il n'y avait pas de facteur de confusion entre cette analyse vasculaire et l'analyse BOLD du DMN. La consommation en oxygène cérébrale variait elle aussi entre le début et la fin de la saison. Cependant les modifications cérébrales de connectivité n'étaient pas corrélées au nombre d'impacts crâniens mesurés par accéléromètre sur la saison dans cette étude (Champagne et al. 2019).

Ces résultats suggèrent que les sous-commotions répétées au football pourraient produire des modifications de connectivité fonctionnelle locale similaires à celles observées après une commotion. En effet, de façon générale, les études en IRM fonctionnelle sur le TCE léger (Iraji et al. 2015), y compris sur les commotions liées au sport (Czerniak, Sikoglu, Liso Navarro, et al. 2015 ; Zhu et al. 2015), ont retrouvé des modifications fonctionnelles cérébrales de repos en hyperconnectivité qui semblent présentes en phase aigüe de TCE, avec une corrélation au déficit cognitif. L'évolution se fait ensuite en subaigüe vers une hypoconnectivité, puis un retour à la normal après 1 à 6 mois. Les patients chez qui l'hypoconnectivité persiste semblent présenter plus de troubles cognitifs. Les régions les plus touchées semblent être frontale (Czerniak, Sikoglu, Liso Navarro, et al. 2015) et cérébelleuse (N. W. Churchill et al. 2018) mais aussi des régions du DMN (Militana et al. 2016).

Ces modifications pourraient être en lien avec des modifications hémodynamiques post commotion, un mécanisme inflammatoire ou un mécanisme de compensation (Rosenthal et al. 2018). L'hypothèse neuro-inflammatoire est supportée par le fait que des mécanismes d'inflammation cérébrale sont retrouvés chez des patients ayant présenté des TCE et pourraient être une des causes des troubles neurologiques, neuropsychologiques et de l'évolution vers des pathologies neurodégénératives (Simon et al. 2017). Cette inflammation étant associée à des modifications microvasculaires, elle pourrait expliquer l'augmentation d'activité cérébrale observée dans certaines régions. La seconde hypothèse est que l'hyperconnectivité serait un mécanisme de compensation cérébrale. Les sous-commotions entraineraient des microlésions et des dysfonctionnements cérébraux, mais qui resteraient asymptomatiques du fait d'une hyper activation de réseaux cérébraux par compensation (Abbas, Shenk, Poole, Breedlove, et al. 2015). Selon cette hypothèse, les Footballeurs exposés à des sous-commotions répétées auraient donc un cerveau qui devrait « travailler plus » que celui de personnes non exposées à de tels impacts afin de conserver les mêmes performances (Czerniak, Sikoglu, Liso Navarro, et al. 2015).

Dans tous les cas, le mécanisme physiopathologique, le retentissement fonctionnel et les conséquences à long terme restent mal connus.

II) Limites de l'étude

1) Puissance- et représentativité de l'échantillon

Notre étude a été effectuée sur un échantillon de petite taille, mais tout de même suffisant pour permettre d'avoir des résultats significatifs. Les deux groupes footballeurs et contrôles étaient homogènes avec une activité physique comparable et une tranche d'âge resserrée. Néanmoins, notre échantillon n'était pas significatif de l'ensemble des joueurs et joueuses de football, car il était composé uniquement de jeunes hommes pratiquant le football à haut niveau dans un championnat français.

2) Absence d'évaluation cognitive

Les explorations en IRM fonctionnelle de repos dans notre étude n'ont pas été associées à des tests cognitifs. De ce fait, nous ne pouvons que faire des suppositions sur les aspects cognitifs en lien avec l'hyperconnectivité retrouvée, en se basant sur la littérature existante. De plus, il faut souligner que le lien entre hyperconnectivité cérébrale, impact crâniens répétés et troubles cognitifs à long terme reste non prouvé.

3) Biais inhérent à la technique

L'IRM fonctionnelle cérébrale est une technique dont les images acquises sont difficiles à analyser du fait d'artefacts de mouvement. Nous avons néanmoins pu limiter cet effet en réalisant des acquisitions avec un nombre de coupes important (1000 coupes par acquisition), ce qui a permis d'augmenter la sensibilité de nos analyses.

4) Difficultés d'interprétation de l'imagerie fonctionnelle

Il reste difficile de préciser à quoi correspondent ces modifications de connectivité fonctionnelle et si elles sont réellement liées aux impacts crâniens. Outre les possibles facteurs autres que les impacts crâniens pouvant influer sur la connectivité cérébrale, comme l'entrainement physique spécifique, il n'est pas possible avec ces analyses seules d'explorer par quelles structures neuroanatomiques sont sous-tendues ces anomalies fonctionnelles. Une investigation de la connectivité anatomique doit être effectuée pour rechercher si cette hyperconnectivité fonctionnelle est associée à des anomalies structurelles dans certaines régions.

III) Perspectives

Suite à cette première étude en imagerie qui a été réalisée à Bordeaux, il reste beaucoup de questions en suspens sur les effets que pourraient avoir sur le cerveau les impacts crâniens sous-commotionnels répétés dans la pratique du football, dont les impacts intentionnels lors du jeu de tête.

Ainsi d'autres analyses sont en cours de réalisation et plusieurs autres projets d'études sont en cours de développement au sein du laboratoire EA4136 à Bordeaux (sous l'impulsion de P. Dehail et H. Cassoudesalle) pour améliorer les connaissances dans ce cadre.

L'enjeu à terme serait de pouvoir proposer aux joueurs de football des stratégies de prévention efficace si un effet négatif de l'exposition à ces impacts était confirmé.

1) Complément d'exploration en imagerie des effets du jeu de tête sur une saison de football

Comme nous l'avons précisé en introduction, ce travail s'est inscrit dans le cadre d'un protocole de recherche plus global qui comprenait des acquisitions multimodales en IRM. Nous avons présenté dans ce travail les résultats de l'analyse des acquisitions en IRM fonctionnelle.
Actuellement, des analyses des données en DTI et en volumétrie corticale acquises sur les mêmes sujets que ceux présentés dans cette étude sont en cours de réalisation, et permettront de rechercher si les modifications fonctionnelles que nous avons retrouvées sont associées à des microlésions axonales et/ou à des variations de volume de certaines régions corticales.

2) Etude des effets à long terme sur des footballeurs retraités

Nous ne savons pas si ces modifications fonctionnelles et les possibles lésions cérébrales associées persistent dans le temps et s'accompagnent à long terme de troubles cognitifs. Les imageries telles que l'IRM en DTI et la mesure de l'épaisseur corticale se sont montrées sensibles pour détecter à long terme la présence de modifications chez les patients ayant présenté des TCE à répétition, mais également pour dépister des signes de maladies neurodégénératives potentiellement associées aux TCE notamment la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (Esopenko et Levine 2015).

Un projet de recherche multicentrique est ainsi en cours de développement à Bordeaux, en coopération avec une équipe de neuroradiologie du CHU de Strasbourg, pour explorer ces questions. Pour cela, il est prévu de réaliser des acquisitions multimodales par IRM chez des footballeurs retraités et en comparaison à des témoins anciens sportifs de haut niveau retraités et n'ayant jamais été exposés à des traumatismes crâniens ou à des sports de contact. Les participants effectueront également une batterie d'évaluation cognitive, avec des tests sensibles pour des sujets asymptomatiques.

3) Effets aigus du jeu de tête et stratégies de prévention

Il n'y a donc actuellement pas de preuve que le jeu de tête entraine des troubles cognitifs ou l'apparition de pathologies neurodégénératives à long terme. Cependant à court terme, il a déjà été montré que la répétition de têtes diminuait les performances cognitives immédiatement après, avec un retour à la normale en 24 heures (Di Virgilio et al. 2016). De plus, nous avons déjà montré la sensibilité de l'IRM avec ses techniques avancées pour dépister des modifications cérébrales subtiles, mais ces techniques n'ont encore jamais été utilisées pour étudier les effets des impacts crâniens en aigu.

Par ailleurs, lorsque l'on commence à suspecter des effets néfastes du jeu de tête, se pose la question de la prévention de ceux-ci, surtout au vu du nombre important de pratiquants concernés à travers le monde.

Concernant les moyens de protection, les protège-dents semblent selon certaines études montrer une efficacité dans la prévention des commotions, ou au moins la diminution de leur sévérité, bien que certains résultats soient discordants, notamment du fait de nombreux matériels différents utilisés (Green 2017).
Les casques n'ont pas montré d'efficacité dans la réduction du nombre de commotion, mais semblent avoir un effet sur la réduction de la sévérité des symptômes et de leur durée (Emery et al. 2017).
Enfin des colliers de contention veineuse jugulaire ont été étudié dans le football féminin. L'utilisation de ces colliers semble dans plusieurs études montrer une efficacité dans la prévention des modifications fonctionnelles cérébrales en lien avec les impacts crâniens répétés sur une saison, mais aussi dans l'apparition de modifications de la substance blanche observées en DTI (Yuan, Dudley, Barber Foss, et al. 2018; Yuan, Barber Foss, Thomas, et al. 2018; Yuan et al. 2017; Myer et al. 2016).

Ainsi, un autre protocole de recherche est en cours de développement à Bordeaux qui vise à reproduire en condition expérimentale une série de têtes effectuées par des footballeurs, dans différentes conditions, avec ou sans port d'une protection intra-buccale conçue sur mesure selon une technologie anti-choc. Des évaluations seront réalisées avant et après les séries de têtes, en imagerie IRM fonctionnelle et DTI, associées à des évaluations cognitives informatisées, avec l'objectif d'une part de mieux connaître les effets aigus des têtes et d'autre part d'évaluer si ce type de protection pourrait modifier ces effets.

CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons mis en évidence pour la première fois une modification du fonctionnement cérébral au repos chez des jeunes footballeurs de haut niveau, comparé à des jeunes sportifs qui ne pratiquent aucun sport de contact. Nous avons en particulier retrouvé une hyperconnectivité fonctionnelle chez les footballeurs, en début de saison, notamment dans le réseau sensori-moteur. Ensuite il existait une hyperconnectivité en fin de saison, corrélées au nombre d'impacts crâniens mesurés sur la saison, cette fois ci à partir de régions dans le réseau par défaut et le réseau exécutif cérébelleux. Ces résultats vont dans le sens d'un possible effet du jeu de tête et des impacts crâniens répétés sur le fonctionnement cérébral. L'explication physiopathologique et les conséquences sur le fonctionnement cognitif de ces modifications restent à explorer, de même que leur éventuelle persistance sur le long terme. Dans ce sens, d'autres études seront nécessaires pour améliorer les connaissances sur les risques liés à la pratique du football. Plusieurs projets de recherche sont ainsi en cours de développement à Bordeaux dans les suites de cette étude, avec une place importante donnée aux techniques avancées d'imagerie cérébrale.

BIBLIOGRAPHIE :

Abbas, Kausar, Trey E. Shenk, Victoria N. Poole, Evan L. Breedlove, Larry J. Leverenz, Eric A. Nauman, Thomas M. Talavage, et Meghan E. Robinson. 2015. « Alteration of Default Mode Network in High School Football Athletes Due to Repetitive Subconcussive Mild Traumatic Brain Injury: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study ». *Brain Connectivity* 5 (2): 91-101. https://doi.org/10.1089/brain.2014.0279.

Abbas, Kausar, Trey E. Shenk, Victoria N. Poole, Meghan E. Robinson, Larry J. Leverenz, Eric A. Nauman, et Thomas M. Talavage. 2015. « Effects of Repetitive Sub-Concussive Brain Injury on the Functional Connectivity of Default Mode Network in High School Football Athletes ». *Developmental Neuropsychology* 40 (1): 51-56. https://doi.org/10.1080/87565641.2014.990455.

Abrahams, Shameemah, Sarah Mc Fie, Jon Patricios, Michael Posthumus, et Alison V September. 2014. « Risk Factors for Sports Concussion: An Evidence-Based Systematic Review ». *British Journal of Sports Medicine* 48 (2): 91-97. https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092734.

Adams, John, Caleb M. Adler, Kelly Jarvis, Melissa P. DelBello, et Stephen M. Strakowski. 2007. « Evidence of Anterior Temporal Atrophy in College-Level Soccer Players ». *Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine* 17 (4): 304-6. https://doi.org/10.1097/JSM.0b013e31803202c8.

Adler, Caleb M., Melissa P. DelBello, Wade Weber, Miranda Williams, Luis Rodrigo Patino Duran, David Fleck, Erin Boespflug, James Eliassen, Stephen M. Strakowski, et Jon Divine. 2018. « MRI Evidence of Neuropathic Changes in Former College Football Players ». *Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine* 28 (2): 100-105. https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000391.

Bahrami, Naeim, Dev Sharma, Scott Rosenthal, Elizabeth M. Davenport, Jillian E. Urban, Benjamin Wagner, Youngkyoo Jung, et al. 2016. « Subconcussive Head Impact Exposure and White Matter Tract Changes over a Single Season of Youth Football ». *Radiology* 281 (3): 919-26. https://doi.org/10.1148/radiol.2016160564.

Bailes, Julian E., Anthony L. Petraglia, Bennet I. Omalu, Eric Nauman, et Thomas Talavage. 2013a. « Role of subconcussion in repetitive mild traumatic brain injury ». *Journal of Neurosurgery* 119 (5): 1235-45. https://doi.org/10.3171/2013.7.JNS121822.

Bazarian, Jeffrey J., Tong Zhu, Brian Blyth, Allyson Borrino, et Jianhui Zhong. 2012. « Subject-Specific Changes in Brain White Matter on Diffusion Tensor Imaging after Sports-Related Concussion ». *Magnetic Resonance Imaging* 30 (2): 171-80. https://doi.org/10.1016/j.mri.2011.10.001.

Bazarian, Jeffrey J., Tong Zhu, Jianhui Zhong, Damir Janigro, Eric Rozen, Andrew Roberts, Hannah Javien, Kian Merchant-Borna, Beau Abar, et Eric G. Blackman. 2014. « Persistent, Long-Term Cerebral White Matter Changes after Sports-Related Repetitive Head Impacts ». *PloS One* 9 (4): e94734. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094734.

Broshek, Donna K., Anthony P. De Marco, et Jason R. Freeman. 2015. « A Review of Post-Concussion Syndrome and Psychological Factors Associated with Concussion ». *Brain Injury* 29 (2): 228-37. https://doi.org/10.3109/02699052.2014.974674.

Cancelliere, Carol, Cesar A. Hincapié, Michelle Keightley, Alison K. Godbolt, Pierre Côté, Vicki L. Kristman, Britt-Marie Stålnacke, et al. 2014. « Systematic Review of Prognosis and Return to

Play After Sport Concussion: Results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis ». *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 95 (3): S210-29. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.06.035.

Cantin, S, D Dormont, et S Lehéricy. 2014. « Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle cérébrale : bases physiologiques, techniques, méthodologiques et applications cliniques », 22.

Casson, Ira R., David C. Viano, E. Mark Haacke, Zhifeng Kou, et Danielle G. LeStrange. 2014. « Is There Chronic Brain Damage in Retired NFL Players? Neuroradiology, Neuropsychology, and Neurology Examinations of 45 Retired Players ». *Sports Health* 6 (5): 384-95. https://doi.org/10.1177/1941738114540270.

Champagne, Allen A., Nicole S. Coverdale, Joseph Y. Nashed, Juan Fernandez-Ruiz, et Douglas J. Cook. 2019. « Resting CMRO2 Fluctuations Show Persistent Network Hyper-Connectivity Following Exposure to Sub-Concussive Collisions ». *NeuroImage. Clinical* 22: 101753. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101753.

Churchill, Nathan, Michael G. Hutchison, General Leung, Simon Graham, et Tom A. Schweizer. 2017. « Changes in Functional Connectivity of the Brain Associated with a History of Sport Concussion: A Preliminary Investigation ». *Brain Injury* 31 (1): 39-48. https://doi.org/10.1080/02699052.2016.1221135.

Churchill, Nathan, Michael Hutchison, Doug Richards, General Leung, Simon Graham, et Tom A. Schweizer. 2017. « Brain Structure and Function Associated with a History of Sport Concussion: A Multi-Modal Magnetic Resonance Imaging Study ». *Journal of Neurotrauma* 34 (4): 765-71. https://doi.org/10.1089/neu.2016.4531.

Churchill, Nathan W., Michael G. Hutchison, Alex P. Di Battista, Simon J. Graham, et Tom A. Schweizer. 2017. « Structural, Functional, and Metabolic Brain Markers Differentiate Collision versus Contact and Non-Contact Athletes ». *Frontiers in Neurology* 8: 390. https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00390.

Churchill, Nathan W., Michael G. Hutchison, Simon J. Graham, et Tom A. Schweizer. 2018. « Connectomic Markers of Symptom Severity in Sport-Related Concussion: Whole-Brain Analysis of Resting-State FMRI ». *NeuroImage. Clinical* 18: 518-26. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.02.011.

Cieri, Filippo, et Roberto Esposito. 2018. « Neuroaging through the Lens of the Resting State Networks ». *BioMed Research International* 2018 (janvier). https://doi.org/10.1155/2018/5080981.

Czerniak, Suzanne M., Elif M. Sikoglu, Ana A. Liso Navarro, Joseph McCafferty, Jordan Eisenstock, J. Herbert Stevenson, Jean A. King, et Constance M. Moore. 2015. « A Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Concussion in Collegiate Athletes ». *Brain Imaging and Behavior* 9 (2): 323-32. https://doi.org/10.1007/s11682-014-9312-1.

Davenport, Elizabeth M., Christopher T. Whitlow, Jillian E. Urban, Mark A. Espeland, Youngkyoo Jung, Daryl A. Rosenbaum, Gerard A. Gioia, Alexander K. Powers, Joel D. Stitzel, et Joseph A. Maldjian. 2014. « Abnormal White Matter Integrity Related to Head Impact Exposure in a Season of High School Varsity Football ». *Journal of Neurotrauma* 31 (19): 1617-24. https://doi.org/10.1089/neu.2013.3233.

Delaney, J. Scott. 2004. « Head Injuries Presenting to Emergency Departments in the United States from 1990 to 1999 for Ice Hockey, Soccer, and Football ». *Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine* 14 (2): 80-87.

Di Virgilio, Thomas G., Angus Hunter, Lindsay Wilson, William Stewart, Stuart Goodall, Glyn Howatson, David I. Donaldson, et Magdalena Ietswaart. 2016. « Evidence for Acute Electrophysiological and Cognitive Changes Following Routine Soccer Heading ». *EBioMedicine* 13 (novembre): 66-71. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.10.029.

Emery, Carolyn A., Amanda M. Black, Ash Kolstad, German Martinez, Alberto Nettel-Aguirre, Lars Engebretsen, Karen Johnston, et al. 2017. « What Strategies Can Be Used to Effectively Reduce the Risk of Concussion in Sport? A Systematic Review ». *British Journal of Sports Medicine* 51 (12): 978-84. https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-097452.

Esopenko, Carrie, et Brian Levine. 2015. « Aging, Neurodegenerative Disease, and Traumatic Brain Injury: The Role of Neuroimaging ». *Journal of Neurotrauma* 32 (4): 209-20. https://doi.org/10.1089/neu.2014.3506.

Fuller, C W. 2005. « A Six Year Prospective Study of the Incidence and Causes of Head and Neck Injuries in International Football ». *British Journal of Sports Medicine* 39 (Supplement 1): i3-9. https://doi.org/10.1136/bjsm.2005.018937.

Gardner, Andrew, Grant Iverson, Magdalena Wojtowicz, Christopher Levi, Frances Kay-Lambkin, Peter Schofield, Ross Zafonte, Sandy Shultz, Alexander Lin, et Peter Stanwell. 2017. « MR Spectroscopy Findings in Retired Professional Rugby League Players ». *International Journal of Sports Medicine* 38 (03): 241-52. https://doi.org/10.1055/s-0042-120843.

Gavett, Brandon E., Robert A. Stern, et Ann C. McKee. 2011. « Chronic Traumatic Encephalopathy: A Potential Late Effect of Sport-Related Concussive and Subconcussive Head Trauma ». *Clinics in sports medicine* 30 (1): 179-xi. https://doi.org/10.1016/j.csm.2010.09.007.

Giza, Christopher C., et David A. Hovda. 2014. « The New Neurometabolic Cascade of Concussion ». *Neurosurgery* 75 (suppl_4): S24-33. https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000505.

Green, James Ij. 2017. « The Role of Mouthguards in Preventing and Reducing Sports-Related Trauma ». *Primary Dental Journal* 6 (2): 27-34. https://doi.org/10.1308/205016817821281738.

Hampshire, Adam, Alex MacDonald, et Adrian M. Owen. 2013. « Hypoconnectivity and Hyperfrontality in Retired American Football Players ». *Scientific Reports* 3 (octobre). https://doi.org/10.1038/srep02972.

Hebert, Olivia, Kaitlyn Schlueter, Meg Hornsby, Samantha Van Gorder, Suzanne Snodgrass, et Chad Cook. 2016. « The Diagnostic Credibility of Second Impact Syndrome: A Systematic Literature Review ». *Journal of Science and Medicine in Sport* 19 (10): 789-94. https://doi.org/10.1016/j.jsams.2015.12.517.

Heuvel, Martijn P. van den, et Hilleke E. Hulshoff Pol. 2010. « Exploring the Brain Network: A Review on Resting-State FMRI Functional Connectivity ». *European Neuropsychopharmacology* 20 (8): 519-34. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008.

Iraji, Armin, Randall R. Benson, Robert D. Welch, Brian J. O'Neil, John L. Woodard, Syed Imran Ayaz, Andrew Kulek, et al. 2015. « Resting State Functional Connectivity in Mild Traumatic Brain Injury at the Acute Stage: Independent Component and Seed-Based Analyses ». *Journal of Neurotrauma* 32 (14): 1031-45. https://doi.org/10.1089/neu.2014.3610.

Johnson, Brian, Thomas Neuberger, Michael Gay, Mark Hallett, et Semyon Slobounov. 2014. « Effects of Subconcussive Head Trauma on the Default Mode Network of the Brain ». *Journal of Neurotrauma* 31 (23): 1907-13. https://doi.org/10.1089/neu.2014.3415.

Jordan, S. E., G. A. Green, H. L. Galanty, B. R. Mandelbaum, et B. A. Jabour. 1996. « Acute and Chronic Brain Injury in United States National Team Soccer Players ». *The American Journal of Sports Medicine* 24 (2): 205-10. https://doi.org/10.1177/036354659602400216.

Kamins, Joshua, Erin Bigler, Tracey Covassin, Luke Henry, Simon Kemp, John J. Leddy, Andrew Mayer, et al. 2017. « What Is the Physiological Time to Recovery after Concussion? A Systematic Review ». *British Journal of Sports Medicine* 51 (12): 935-40. https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-097464.

Kellar, Derek, Sharlene Newman, Franco Pestilli, Hu Cheng, et Nicholas L. Port. 2018. « Comparing FMRI Activation during Smooth Pursuit Eye Movements among Contact Sport Athletes, Non-Contact Sport Athletes, and Non-Athletes ». *NeuroImage. Clinical* 18: 413-24. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.025.

Kemp, Steven, Alistair Duff, et Natalie Hampson. 2016. « The Neurological, Neuroimaging and Neuropsychological Effects of Playing Professional Football: Results of the UK Five-Year Follow-up Study ». *Brain Injury* 30 (9): 1068-74. https://doi.org/10.3109/02699052.2016.1148776.

Koerte, Inga K., Birgit Ertl-Wagner, Maximilian Reiser, Ross Zafonte, et Martha E. Shenton. 2012. « White Matter Integrity in the Brains of Professional Soccer Players Without a Symptomatic Concussion ». *JAMA* 308 (18): 1859-61. https://doi.org/10.1001/jama.2012.13735.

Koerte, Inga K., Alexander P. Lin, Anna Willems, Marc Muehlmann, Jakob Hufschmidt, Michael J. Coleman, Isobel Green, et al. 2015. « A Review of Neuroimaging Findings in Repetitive Brain Trauma ». *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* 25 (3): 318-49. https://doi.org/10.1111/bpa.12249.

Koerte, Inga K., Michael Mayinger, Marc Muehlmann, David Kaufmann, Alexander P. Lin, Denise Steffinger, Barbara Fisch, et al. 2016. « Cortical Thinning in Former Professional Soccer Players ». *Brain Imaging and Behavior* 10 (3): 792-98. https://doi.org/10.1007/s11682-015-9442-0.

Kontos, Anthony P., Rock Braithwaite, Sara P. D. Chrisman, Jamie McAllister-Deitrick, Larissa Symington, Valerie L. Reeves, et Michael W. Collins. 2017. « Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Football Heading ». *Br J Sports Med* 51 (15): 1118-24. https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096276.

Kristman, Vicki L., Jörgen Borg, Alison K. Godbolt, L. Rachid Salmi, Carol Cancelliere, Linda J. Carroll, Lena W. Holm, et al. 2014. « Methodological Issues and Research Recommendations for Prognosis after Mild Traumatic Brain Injury: Results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis ». *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 95 (3 Suppl): S265-277. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.04.026.

Lee, Megan H., Christopher D. Smyser, et Joshua S. Shimony. 2013. « Resting state fMRI: A review of methods and clinical applications ». *AJNR. American journal of neuroradiology* 34 (10): 1866-72. https://doi.org/10.3174/ajnr.A3263.

Levy, Michael L., Aimen S. Kasasbeh, Lissa Catherine Baird, Chiazo Amene, Jeff Skeen, et Larry Marshall. 2012. « Concussions in Soccer: A Current Understanding ». *World Neurosurgery* 78 (5): 535-44. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.10.032.

Ling, Helen, Huw R. Morris, James W. Neal, Andrew J. Lees, John Hardy, Janice L. Holton, Tamas Revesz, et David D. R. Williams. 2017. « Mixed Pathologies Including Chronic Traumatic Encephalopathy Account for Dementia in Retired Association Football (Soccer) Players ». *Acta Neuropathologica* 133 (3): 337-52. https://doi.org/10.1007/s00401-017-1680-3.

Lipton, Michael L., Namhee Kim, Molly E. Zimmerman, Mimi Kim, Walter F. Stewart, Craig A. Branch, et Richard B. Lipton. 2013. « Soccer Heading Is Associated with White Matter Microstructural and Cognitive Abnormalities ». *Radiology* 268 (3): 850-57. https://doi.org/10.1148/radiol.13130545.

Maher, Monica E., Michael Hutchison, Michael Cusimano, Paul Comper, et Tom A. Schweizer. 2014. « Concussions and Heading in Soccer: A Review of the Evidence of Incidence, Mechanisms, Biomarkers and Neurocognitive Outcomes ». *Brain Injury* 28 (3): 271-85. https://doi.org/10.3109/02699052.2013.865269.

Makdissi, Michael, Gavin Davis, Barry Jordan, Jon Patricios, Laura Purcell, et Margot Putukian. 2013. « Revisiting the Modifiers: How Should the Evaluation and Management of Acute Concussions Differ in Specific Groups? » *Br J Sports Med* 47 (5): 314-20. https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092256.

Manley, Geoff, Andrew J. Gardner, Kathryn J. Schneider, Kevin M. Guskiewicz, Julian Bailes, Robert C. Cantu, Rudolph J. Castellani, et al. 2017. « A Systematic Review of Potential Long-Term Effects of Sport-Related Concussion ». *British Journal of Sports Medicine* 51 (12): 969-77. https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097791.

Manning, Kathryn Y., Alberto Llera, Gregory A. Dekaban, Robert Bartha, Christy Barreira, Arthur Brown, Lisa Fischer, et al. 2019. « Linked MRI Signatures of the Brain's Acute and Persistent Response to Concussion in Female Varsity Rugby Players ». *NeuroImage. Clinical* 21: 101627. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.101627.

Manning, Kathryn Y., Amy Schranz, Robert Bartha, Gregory A. Dekaban, Christy Barreira, Arthur Brown, Lisa Fischer, et al. 2017. « Multiparametric MRI Changes Persist beyond Recovery in Concussed Adolescent Hockey Players ». *Neurology* 89 (21): 2157-66. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004669.

Marshall, Cameron M., Howard Vernon, John J. Leddy, et Bradley A. Baldwin. 2015. « The Role of the Cervical Spine in Post-Concussion Syndrome ». *The Physician and Sportsmedicine* 43 (3): 274-84. https://doi.org/10.1080/00913847.2015.1064301.

Matser, J. T., A. G. Kessels, B. D. Jordan, M. D. Lezak, et J. Troost. 1998. « Chronic Traumatic Brain Injury in Professional Soccer Players ». *Neurology* 51 (3): 791-96. https://doi.org/10.1212/wnl.51.3.791.

Mayinger, Michael Christian, Kian Merchant-Borna, Jakob Hufschmidt, Marc Muehlmann, Isabelle Ruth Weir, Boris-Stephan Rauchmann, Martha Elizabeth Shenton, Inga Katharina Koerte, et Jeffrey John Bazarian. 2018. « White Matter Alterations in College Football Players: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study ». *Brain Imaging and Behavior* 12 (1): 44-53. https://doi.org/10.1007/s11682-017-9672-4.

McAllister, Thomas W., James C. Ford, Laura A. Flashman, Arthur Maerlender, Richard M. Greenwald, Jonathan G. Beckwith, Richard P. Bolander, et al. 2014. « Effect of Head Impacts on Diffusivity Measures in a Cohort of Collegiate Contact Sport Athletes ». *Neurology* 82 (1): 63-69. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000438220.16190.42.

McCrory, Paul, Willem Meeuwisse, Jiří Dvořák, Mark Aubry, Julian Bailes, Steven Broglio, Robert C. Cantu, et al. 2017. « Consensus Statement on Concussion in Sport-the 5th International Conference on Concussion in Sport Held in Berlin, October 2016 ». *British Journal of Sports Medicine* 51 (11): 838-47. https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097699.

McCrory, Paul, Willem H. Meeuwisse, Mark Aubry, Bob Cantu, Jiří Dvořák, Ruben J. Echemendia, Lars Engebretsen, et al. 2013. « Consensus Statement on Concussion in Sport: The 4th International Conference on Concussion in Sport Held in Zurich, November 2012 ». *British Journal of Sports Medicine* 47 (5): 250-58. https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092313.

McKee, Ann C., Michael Alosco, et Bertrand R. Huber. 2016. « Repetitive Head Impacts and Chronic Traumatic Encephalopathy ». *Neurosurgery clinics of North America* 27 (4): 529-35. https://doi.org/10.1016/j.nec.2016.05.009.

McKee, Ann C., Nigel J. Cairns, Dennis W. Dickson, Rebecca D. Folkerth, C. Dirk Keene, Irene Litvan, Daniel P. Perl, et al. 2016. « The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy ». *Acta Neuropathologica* 131: 75-86. https://doi.org/10.1007/s00401-015-1515-z.

McKee, Ann C., Robert C. Cantu, Christopher J. Nowinski, E. Tessa Hedley-Whyte, Brandon E. Gavett, Andrew E. Budson, Veronica E. Santini, Hyo-Soon Lee, Caroline A. Kubilus, et Robert A. Stern. 2009. « Chronic Traumatic Encephalopathy in Athletes: Progressive Tauopathy following Repetitive Head Injury ». *Journal of neuropathology and experimental neurology* 68 (7): 709-35. https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181a9d503.

McLendon, Loren A., Stephen F. Kralik, Patricia A. Grayson, et Meredith R. Golomb. 2016. « The Controversial Second Impact Syndrome: A Review of the Literature ». *Pediatric Neurology* 62 (septembre): 9-17. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.03.009.

Meier, Timothy B., Patrick S. F. Bellgowan, et Andrew R. Mayer. 2017. « Longitudinal Assessment of Local and Global Functional Connectivity Following Sports-Related Concussion ». *Brain Imaging and Behavior* 11 (1): 129-40. https://doi.org/10.1007/s11682-016-9520-y.

Menon, Vinod, et Lucina Q. Uddin. 2010. « Saliency, Switching, Attention and Control: A Network Model of Insula Function ». *Brain Structure & Function* 214 (5-6): 655-67. https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0.

Mez, Jesse, Daniel H. Daneshvar, Patrick T. Kiernan, Bobak Abdolmohammadi, Victor E. Alvarez, Bertrand R. Huber, Michael L. Alosco, et al. 2017. « Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic Encephalopathy in Players of American Football ». *JAMA* 318 (4): 360-70. https://doi.org/10.1001/jama.2017.8334.

Militana, Adam R., Manus J. Donahue, Allen K. Sills, Gary S. Solomon, Andrew J. Gregory, Megan K. Strother, et Victoria L. Morgan. 2016. « Alterations in Default-Mode Network Connectivity May Be Influenced by Cerebrovascular Changes within 1 Week of Sports Related Concussion in College Varsity Athletes: A Pilot Study ». *Brain Imaging and Behavior* 10 (2): 559-68. https://doi.org/10.1007/s11682-015-9407-3.

Montenigro, Philip H, Christine M Baugh, Daniel H Daneshvar, Jesse Mez, Andrew E Budson, Rhoda Au, Douglas I Katz, Robert C Cantu, et Robert A Stern. 2014. « Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome ». *Alzheimer's Research & Therapy* 6 (5): 68. https://doi.org/10.1186/s13195-014-0068-z.

Moretti, Laura, Irene Cristofori, Starla M. Weaver, Aileen Chau, Jaclyn N. Portelli, et Jordan Grafman. 2012. « Cognitive Decline in Older Adults with a History of Traumatic Brain Injury ». *The Lancet. Neurology* 11 (12): 1103-12. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70226-0.

Murdaugh, Donna L., Tricia Z. King, Binjian Sun, Richard A. Jones, Kim E. Ono, Andrew Reisner, et Thomas G. Burns. 2018. « Longitudinal Changes in Resting State Connectivity and White Matter Integrity in Adolescents With Sports-Related Concussion ». *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, août, 1-12. https://doi.org/10.1017/S1355617718000413.

Myer, Gregory D, Weihong Yuan, Kim D Barber Foss, Staci Thomas, David Smith, James Leach, Adam W Kiefer, et al. 2016. « Analysis of head impact exposure and brain microstructure response in a season-long application of a jugular vein compression collar: a prospective, neuroimaging investigation in American football ». *British Journal of Sports Medicine* 50 (20): 1276-85. https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096134.

Nauman, Eric A., et Thomas M. Talavage. 2018. « Subconcussive Trauma ». *Handbook of Clinical Neurology* 158: 245-55. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63954-7.00024-0.

Omalu, Bennet I., Steven T. DeKosky, Ryan L. Minster, M. Ilyas Kamboh, Ronald L. Hamilton, et Cyril H. Wecht. 2005. « Chronic Traumatic Encephalopathy in a National Football League Player ». *Neurosurgery* 57 (1): 128-34; discussion 128-134. https://doi.org/10.1227/01.neu.0000163407.92769.ed.

Poole, Victoria N., Evan L. Breedlove, Trey E. Shenk, Kausar Abbas, Meghan E. Robinson, Larry J. Leverenz, Eric A. Nauman, Ulrike Dydak, et Thomas M. Talavage. 2015. « Sub-Concussive Hit Characteristics Predict Deviant Brain Metabolism in Football Athletes ». *Developmental Neuropsychology* 40 (1): 12-17. https://doi.org/10.1080/87565641.2014.984810.

Reams, Nicole, James T. Eckner, Andrea A. Almeida, Andrea L. Aagesen, Bruno Giordani, Hank Paulson, Matthew L. Lorincz, et Jeffrey S. Kutcher. 2016. « A Clinical Approach to the Diagnosis of Traumatic Encephalopathy Syndrome (TES) ». *JAMA neurology* 73 (6): 743-49. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.5015.

Rodrigues, Ana Carolina, Rodrigo Pace Lasmar, et Paulo Caramelli. 2016. « Effects of Soccer Heading on Brain Structure and Function ». *Frontiers in Neurology* 7: 38. https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00038.

Rosenfeld, Jeffrey V., Andrew I. Maas, Peter Bragge, M. Cristina Morganti-Kossmann, Geoffrey T. Manley, et Russell L. Gruen. 2012. « Early Management of Severe Traumatic Brain Injury ». *Lancet (London, England)* 380 (9847): 1088-98. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60864-2.

Rosenthal, Scott, Matthew Gray, Hudaisa Fatima, Haris I. Sair, et Christopher T. Whitlow. 2018. « Functional MR Imaging: Blood Oxygen Level–Dependent and Resting State Techniques in Mild Traumatic Brain Injury ». *Neuroimaging Clinics of North America* 28 (1): 107-15. https://doi.org/10.1016/j.nic.2017.09.008.

Rubin, Todd G., Eva Catenaccio, Roman Fleysher, Liane E. Hunter, Naomi Lubin, Walter F. Stewart, Mimi Kim, Richard B. Lipton, et Michael L. Lipton. 2018. « MRI-defined White Matter Microstructural Alteration Associated with Soccer Heading Is More Extensive in Women than Men ». *Radiology* 289 (2): 478-86. https://doi.org/10.1148/radiol.2018180217.

Ruff, Ronald M., Grant L. Iverson, Jeffrey T. Barth, Shane S. Bush, et Donna K. Broshek. 2009. « Recommendations for Diagnosing a Mild Traumatic Brain Injury: A National Academy of

Neuropsychology Education Paper ». *Archives of Clinical Neuropsychology* 24 (1): 3-10. https://doi.org/10.1093/arclin/acp006.

Simon, Dennis W., Mandy J. McGeachy, Hülya Bayır, Robert S. B. Clark, David J. Loane, et Patrick M. Kochanek. 2017. « The Far-Reaching Scope of Neuroinflammation after Traumatic Brain Injury ». *Nature Reviews. Neurology* 13 (3): 171-91. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.13.

Smitha, K. A., K. Akhil Raja, K. M. Arun, P. G. Rajesh, Bejoy Thomas, T. R. Kapilamoorthy, et Chandrasekharan Kesavadas. 2017. « Resting State FMRI: A Review on Methods in Resting State Connectivity Analysis and Resting State Networks ». *The Neuroradiology Journal* 30 (4): 305-17. https://doi.org/10.1177/1971400917697342.

Stein, Thor D., Victor E. Alvarez, et Ann C. McKee. 2015. « Concussion in Chronic Traumatic Encephalopathy ». *Current pain and headache reports* 19 (10): 47. https://doi.org/10.1007/s11916-015-0522-z.

Stern, Robert A., David O. Riley, Daniel H. Daneshvar, Christopher J. Nowinski, Robert C. Cantu, et Ann C. McKee. 2011. « Long-Term Consequences of Repetitive Brain Trauma: Chronic Traumatic Encephalopathy ». *PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation* 3 (10 Suppl 2): S460-467. https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.08.008.

Stewart, Walter F., Namhee Kim, Chloe S. Ifrah, Richard B. Lipton, Tamar A. Bachrach, Molly E. Zimmerman, Mimi Kim, et Michael L. Lipton. 2017. « Symptoms from repeated intentional and unintentional head impact in soccer players ». *Neurology* 88 (9): 901-8. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003657.

Stovitz, Steven D., Jonathan D. Weseman, Matthew C. Hooks, Robert J. Schmidt, Jonathan B. Koffel, et Jon S. Patricios. 2017. « What Definition Is Used to Describe Second Impact Syndrome in Sports? A Systematic and Critical Review ». *Current Sports Medicine Reports* 16 (1): 50. https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000326.

Tagliaferri, F., C. Compagnone, M. Korsic, F. Servadei, et J. Kraus. 2006. « A Systematic Review of Brain Injury Epidemiology in Europe ». *Acta Neurochirurgica* 148 (3): 255-68; discussion 268. https://doi.org/10.1007/s00701-005-0651-y.

Tarnutzer, A. A., D. Straumann, P. Brugger, et N. Feddermann-Demont. 2017. « Persistent Effects of Playing Football and Associated (Subconcussive) Head Trauma on Brain Structure and Function: A Systematic Review of the Literature ». *British Journal of Sports Medicine* 51 (22): 1592-1604. https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096593.

Tator, Charles H., Hannah S. Davis, Paul A. Dufort, Maria Carmella Tartaglia, Karen D. Davis, Ahmed Ebraheem, et Carmen Hiploylee. 2016. « Postconcussion Syndrome: Demographics and Predictors in 221 Patients ». *Journal of Neurosurgery* 125 (5): 1206-16. https://doi.org/10.3171/2015.6.JNS15664.

Tremblay, Sebastien, Luke C. Henry, Christophe Bedetti, Camille Larson-Dupuis, Jean-François Gagnon, Alan C. Evans, Hugo Théoret, Maryse Lassonde, et Louis De Beaumont. 2014. « Diffuse white matter tract abnormalities in clinically normal ageing retired athletes with a history of sports-related concussions ». *Brain* 137 (11): 2997-3011. https://doi.org/10.1093/brain/awu236.

Tysvaer, A., et O. Storli. 1981. « Association football injuries to the brain. A preliminary report. » *British Journal of Sports Medicine* 15 (3): 163-66.

Vos, Bodil C., Karen Nieuwenhuijsen, et Judith K. Sluiter. 2018. « Consequences of Traumatic Brain Injury in Professional American Football Players: A Systematic Review of the Literature ». *Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine* 28 (2): 91-99. https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000432.

Wojtowicz, Magdalena, Andrew J. Gardner, Peter Stanwell, Ross Zafonte, Bradford C. Dickerson, et Grant L. Iverson. 2018. « Cortical Thickness and Subcortical Brain Volumes in Professional Rugby League Players ». *NeuroImage. Clinical* 18: 377-81. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.005.

Xiong, K. L., J. N. Zhang, Y. L. Zhang, Y. Zhang, H. Chen, et M. G. Qiu. 2016. « Brain Functional Connectivity and Cognition in Mild Traumatic Brain Injury ». *Neuroradiology* 58 (7): 733-39. https://doi.org/10.1007/s00234-016-1675-0.

Yuan, Weihong, Kim D. Barber Foss, Staci Thomas, Christopher A. DiCesare, Jonathan A. Dudley, Katie Kitchen, Brooke Gadd, et al. 2018. « White Matter Alterations over the Course of Two Consecutive High-School Football Seasons and the Effect of a Jugular Compression Collar: A Preliminary Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study ». *Human Brain Mapping* 39 (1): 491-508. https://doi.org/10.1002/hbm.23859.

Yuan, Weihong, Jonathan Dudley, Kim D. Barber Foss, Jonathan D. Ellis, Staci Thomas, Ryan T. Galloway, Christopher A. DiCesare, et al. 2018. « Mild Jugular Compression Collar Ameliorated Changes in Brain Activation of Working Memory after One Soccer Season in Female High School Athletes ». *Journal of Neurotrauma* 35 (11): 1248-59. https://doi.org/10.1089/neu.2017.5262.

Yuan, Weihong, James Leach, Thomas Maloney, Mekibib Altaye, David Smith, Paul J. Gubanich, Kim D. Barber Foss, et al. 2017. « Neck Collar with Mild Jugular Vein Compression Ameliorates Brain Activation Changes during a Working Memory Task after a Season of High School Football ». *Journal of Neurotrauma* 34 (16): 2432-44. https://doi.org/10.1089/neu.2016.4834.

Zhu, David C., Tracey Covassin, Sally Nogle, Scarlett Doyle, Doozie Russell, Randolph L. Pearson, Jeffrey Monroe, Christine M. Liszewski, J. Kevin DeMarco, et David I. Kaufman. 2015. « A Potential Biomarker in Sports-Related Concussion: Brain Functional Connectivity Alteration of the Default-Mode Network Measured with Longitudinal Resting-State FMRI over Thirty Days ». *Journal of Neurotrauma* 32 (5): 327-41. https://doi.org/10.1089/neu.2014.3413.

SERMENT D'HIPPOCRATE :

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque."

Etude des modifications fonctionnelles cérébrales au repos en IRM de footballeurs semi-professionnels associées aux impacts crâniens sur une saison.

Objectif : Déterminer si jouer au football est associé à des modifications de la connectivité cérébrale en relation avec l'exposition aux ICR.

Méthode : Dans cette étude longitudinale, 16 footballeurs semi-professionnels, hommes, âgés de 18 à 26 ans ont été recrutés dans 2 clubs de la ville de Bordeaux. Les données d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ont été acquises au repos avant et après la saison de football 2016-2017. Un suivi des expositions aux ICR dans le groupe des footballeurs a été réalisé grâce aux enregistrements vidéo des matchs joués durant la saison.

Résultats : Les footballeurs présentaient une augmentation des connections fonctionnelles notamment entre les régions précentrales bilatérales et les régions fronto-temporales, en comparaison avec les contrôles ($p<0.05$). En fin de saison, cette augmentation de connectivité fonctionnelle était majorée. La médiane d'impact crânien par joueur était de 56 sur une saison, sans commotion. L'exposition à des ICR était associée à des modifications de connectivité entre les régions frontales et cérébelleuses.

Conclusion : Nos données démontrent des différences de connectivité fonctionnelle du cerveau au repos chez les footballeurs par rapport à d'autres sportifs, ainsi qu'un changement de la connectivité fonctionnelle des footballeurs au cours de la saison de football.

Mots clés : Football ; impact crânien ; traumatisme crânien ; IRM fonctionnelle ; réseaux cérébraux de repos

Changes in resting-state functional connectivity in the brains of semi-professional soccer players associated with head impacts over one season.

Objective: To determine whether playing soccer is associated with changes in functional brain connectivity at rest, using Magnetic Resonance Imaging (MRI), and secondary to determine whether the exposure to RHI over one soccer season is associated with changes in functional connectivity.

Methods: In this prospective comparative double cohort study, 16 semi-professional male soccer players, aged 18-25 years, and 20 age-matched male amateur athletes from University without a concussion history and who do not practice any contact sport were recruited in Bordeaux (France). Exposure to RHI during each soccer game over the regional championship season was carried-out using videos analysis. Resting-state functional MRI data was acquired before and after the season for soccer players. With a seed-based analysis, resting-state networks that have been intimately associated with aspects of cognitive or motor functioning were investigated.

Results: Increased connectivity within the Motor network was found in soccer players relative to controls in pre-season. Mean RHI per soccer player was 42 (±33) over the season, with no concussion. Exposure to RHI over the season was associated with hyper-connectivity within the Default Mode network and the Cortico-cerebellar network ($p<0.05$, with correction for multiple comparisons).

Conclusion: the brain functioning of soccer players is different from other athletes and that it changes over one season. RHI exposure in high-level soccer may influence these functional brain connectivity changes in asymptomatic players.

Key Words: Soccer; Head impact; Traumatic Brain Injury; Functional MRI, Resting-state connectivity.

Thèse de doctorat en médecine : spécialité : Médecine physique et de réadaptation
UNIVERSITE DE BORDEAUX, UFR DES SCIENCES MEDICALES,
146 rue Léo Saignat, 33076 BORDEAUX

PETIT Adrien Thèse numéro 3109