



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Physiopathologie de la commotion cérébrale du sportif : mise au point



Physiopathology of concussion of the athletes: Development

J.P. Hager^{a,*}, F. Girard^b

^a Centre orthopédique Paul Santy, 24, avenue Paul Santy, 69008 Lyon, France

^b Fédération française de rugby Domaine de Bellejame, 3–5, rue Jean-de-Montaigu, 91463 Marcoussis cedex, France

Reçu le 12 août 2018 ; accepté le 23 décembre 2018

Disponible sur Internet le 2 février 2019

MOTS CLÉS

Commotion cérébrale ;
Biomécanique ;
Physiopathologie ;
Biomarqueurs ;
Syndrome du second impact ;
Conséquences à long terme

Résumé La commotion cérébrale est un sujet de préoccupation majeure dans le monde sportif. Le dernier consensus de Berlin en 2016 précise les recommandations pratiques de prise en charge sur le terrain avec l'utilisation de la fiche SCAT5, et la reprise progressive du jeu par paliers. La physiopathologie complexe de ce phénomène tient compte d'éléments biomécaniques d'impact de l'extrémité céphalique mais aussi des paramètres d'accélération, déclenchant une cascade neurométabolique aiguë mettant en faillite énergétique l'activité cérébrale. Les lésions cellulaires et moléculaires provoquées peuvent être dépistées par des dosages sanguins de biomarqueurs spécifiques. L'arrêt immédiat et la sortie définitive de toute activité physique permettent à l'athlète d'éviter le syndrome du second impact, ayant bien souvent des conséquences immédiates dramatiques. Bien que discutable à plus long terme, la répétition des commotions provoquerait davantage de maladies neurodégénératives. L'obtention de la disparition de toute symptomatologie grâce à un repos complet (physique et cognitif) est primordiale avant d'envisager un retour progressif aux activités.

© 2019 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Concussion;
Biomechanics;

Summary Concussion is a topic of much concern within sports. The 2016 Berlin Consensus outlines practical recommendations for on-field care using the SCAT5, and a stepwise approach to the graduated return to play. The complex physiopathology of this phenomenon takes account of

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : hager.md@orthosanty.fr (J.P. Hager), Flavien.girard@ffr.fr (F. Girard).

Pathophysiology;
Biomarkers;
Second impact
syndrome;
Long term
consequences

head impact biomechanics as well as acceleration parameters, triggering an acute neurometabolic cascade resulting in neurologic dysfunction. The cellular and molecular lesions caused can be detected by a blood test using specific biomarkers. Stopping all physical activity immediately enables the athlete to avoid second impact syndrome which can very often have immediate dramatic consequences. Although debatable, there is concern that repetitive concussions may cause more neurodegenerative disorders. The disappearance of symptomatology through resting (physical and cognitive) is vital before envisaging a gradual return to play.

© 2019 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

La connaissance et la prise en charge de la commotion cérébrale du sportif ont considérablement évolué durant cette dernière décennie. Depuis 2001, 5 conférences internationales de consensus ont permis une amélioration de la prise en charge en fonction de l'évolutivité des critères retenus dans la définition [1–5]. Le Concussion in Sport group (CISG) a su faire évoluer ses recommandations de la phase traumatique sur le terrain jusqu'au retour en jeu après une période de repos. Cet article a pour but de faire une mise à jour sur les connaissances actuelles de la physiopathologie de la commotion cérébrale en pratique sportive.

1.1. Définition

Initialement, la commotion cérébrale a été considérée comme un traumatisme crânien léger [6]. En pratique sportive, la commotion cérébrale est un traumatisme cérébral induit par des forces biomécaniques provoquant des changements neuro-pathologiques [5].

Ce processus physiopathologique complexe touchant le cerveau [7] a été revu par la dernière conférence internationale de consensus sur les commotions dans le sport en 2016. Il est admis que plusieurs caractéristiques communes puissent être prises en compte dans la commotion cérébrale.

Tout d'abord, l'application d'un choc direct ou indirect à la tête (choc au niveau du cou, de la face ou même du reste du corps) transmet une force d'impulsion à l'encéphale. Brutalement et transitoirement, le cerveau se met en mode « off ». Cette dysfonction cérébrale soudaine se résout spontanément dans la plupart des cas. Mais elle peut aussi se manifester à distance du choc (de quelques minutes à plusieurs heures post-traumatisme).

D'autre part, les symptômes aigus correspondent à des désordres neuropathologiques d'ordre fonctionnels plutôt que structurels. En effet, les séquences d'imageries conventionnelles sont normales dans la grande majorité des séries étudiées.

La commotion cérébrale est responsable de symptômes et signes cliniques d'une grande variabilité, avec ou non une perte de connaissance.

1.2. Éléments de biomécanique [8]

La biomécanique est l'étude de la réponse des tissus biologiques aux événements traumatiques. Des expériences en laboratoire ont établi depuis longtemps que les fractures du crâne et les lésions cérébrales résultent d'apports physiques à la tête. Ces études ont conclu que le crâne subit une fracture avec des déplacements compressifs locaux de l'os en raison d'un choc violent ou d'un écrasement à la tête. Dans certaines situations, le crâne peut être impacté ou accéléré, ou transmettre une surpression de souffle, sans subir de fracture. Dans ce cas, le cerveau risque de subir une blessure traumatique. La physique de ce que le crâne éprouve lors d'événements de lésions cérébrales traumatiques est plus facile à établir que la mécanique de ce que le contenu interne du crâne éprouve lorsque le cerveau est blessé. Comprendre la biomécanique de la commotion cérébrale ou des événements commotionnels a également été un défi en raison de l'absence de possibilité d'établir quels tissus particuliers ont été affectés par un tel événement. Du point de vue biomécanique, il est beaucoup plus facile d'établir quand un vaisseau n'est plus intact que d'établir quand une commotion s'est produite.

1.2.1. Biomécanique de base

Commençons par une définition simple du mouvement : un corps rigide peut répondre à une force externe en la déplaçant par translation ou la faisant tourner. Dans l'espace tridimensionnel, la cinématique d'un corps est souvent désignée par 6 degrés de liberté : 3 dimensions du mouvement linéaire et 3 dimensions du mouvement angulaire. De manière simpliste, il est convenu de caractériser la cinématique d'un corps en sachant où se situe son centre de gravité. Si l'on devait considérer la tête humaine comme un corps rigide, son centre de gravité serait d'environ 2 cm antérieur et de 2 cm supérieur au méat auditif externe dans le plan sagittal médian. Imaginons ensuite une direction du vecteur de force d'impact à la tête. Si la direction de l'impact est en ligne avec le centre de gravité, le mouvement de la tête sera largement la translation dans la direction de l'impact. Si la direction de l'impact n'est en ligne avec le centre de gravité, la tête réagira avec un certain mouvement de

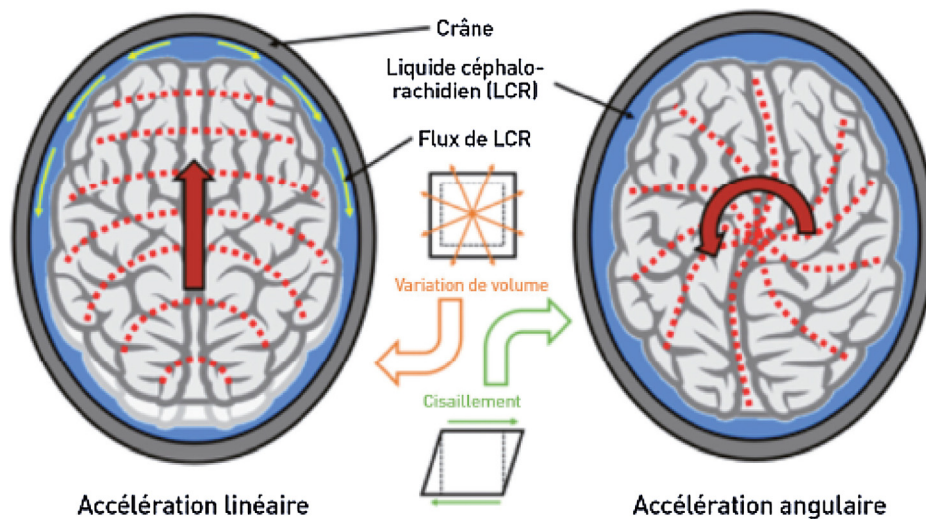


Figure 1. Les deux grands mécanismes lésionnels du cerveau : les accélérations linéaires générant des déformations volumiques du tissu cérébral et les accélérations angulaires associées à des phénomènes de cisaillement [9].

rotation et probablement une certaine translation. Le rapport de la translation à la rotation dépend de la distance du vecteur de force par rapport au centre de gravité. Un vecteur plus en ligne avec le centre de gravité conduira à un mouvement essentiellement linéaire, tandis qu'un vecteur plus éloigné du centre de gravité induit un pourcentage ou une rotation plus élevé. Ainsi, la plupart des impacts de tête entraîneront des mouvements de translation et de rotation. Une fois impacté, le moment d'inertie de rotation définit la résistance de la tête au changement de la vitesse de rotation et dépend de la distribution de la masse dans toute sa géométrie. Si la masse d'un objet est concentrée près de son centre de gravité, elle tournera plus facilement que si la masse est distribuée loin du centre de gravité. La tête humaine a une masse légèrement répartie et présente donc une inertie rotationnelle modérée.

1.2.2. Biomécanique des lésions cérébrales traumatiques

La commotion cérébrale résulte d'une variété de mécanismes incluant l'impact, l'inertie, la pénétration et la suppression de souffle (Fig. 1). Dans les environnements civils de sports et de collisions de véhicules à moteur, les blessures résultent souvent d'un impact sur la tête entraînant un taux élevé d'accélération ou de décélération de la tête. Les lésions se développent dans les tissus du cerveau lorsque les souches sont transférées des régions externes vers les régions internes, ce qui entraîne des pathologies distribuées plus diffusément que pour d'autres mécanismes tels que l'impact émué ou la pénétration. L'importance de l'accélération de la tête dans le mécanisme de la lésion cérébrale concomitante a été comprise depuis des décennies par Denny-Brown et al. Il est généralement admis que les mesures mécaniques modulent la gravité des blessures avec des conditions de charge plus élevées conduisant à des blessures plus graves (Gurdjian et al.), diagnostiquées cliniquement comme une commotion cérébrale ou des lésions axonales diffuses. L'effet de l'accélération linéaire a été étudié au cours des années 1960, les accélérations

linéaires résultant des impacts de la tête sont corrélées aux changements de pression intracrânienne (Lissner et al.). D'autres études menées par le même groupe ont déterminé les niveaux d'accélération de la tête nécessaires pour une commotion cérébrale. Ces données ont ensuite été regroupées pour développer la courbe de tolérance de Wayne State, qui a été utilisée comme base pour le Head Injury Criterion (HIC). Ces relations corrôlaient le risque de blessure avec l'amplitude de l'accélération linéaire sur une durée spécifique.

Les études expérimentales de Gennarelli et al., Hirsh et al., et Ommaya et al., ont toutefois montré que l'accélération angulaire est plus dommageable pour le cerveau que l'accélération linéaire. Dans le cas de blessures induites par rotation, des cinématiques telles que l'accélération angulaire, la vitesse de rotation et la durée de l'accélération ont été identifiées comme les principaux déterminants de la gravité des lésions cérébrales diffuses. En 2003, Gennarelli et al. ont rapporté une relation théorique entre l'augmentation de l'accélération rotationnelle et la sévérité de la blessure d'une légère commotion cérébrale par une lésion axonale diffuse sévère.

1.2.3. Tolérance de l'accélération de rotation et de la durée en fonction des blessures

La série d'études la plus complète sur l'accélération rotationnelle en tant que mécanisme de commotion cérébrale a été menée par Ommaya et al. dans les années 1960 en utilisant un modèle de blessure des primates. Ces études ont reconnu que l'accélération de rotation maximale de la tête était significativement corrélée avec la production de commotions cérébrales et ont également souligné l'importance des accélérations rotationnelles sur une fenêtre de durée spécifique. Cela a finalement conduit à la formation de courbes de tolérance aux blessures concomitantes qui incluaient l'accélération et la durée de rotation de la tête.

Cependant, comme indiqué ci-dessus, la détermination des blessures dans ces études comprenait des résultats qui sont susceptibles d'être plus sévères que ce

qui est considéré comme une commotion cérébrale dans l'environnement contemporain.

Ces résultats comprennent la perte de réponse à un morceau de pomme, perte de réponse au pincement de l'oreille, apnée supérieure à 3 s suivie de respirations lentes irrégulières et bradycardie. Certains de ces symptômes (par exemple l'apnée et la bradycardie) sont plus communément associés à de graves blessures à la tête pour les diagnostics contemporains. Les résultats pathologiques macroscopiques de ces échantillons comprenaient des fractures du crâne, des hématomes épuraux et sous-duraux massifs, une hémorragie sous-arachnoïdienne, une hémorragie intraventriculaire et de multiples contusions cérébrales. D'autres études portant sur la tolérance aux traumatismes crâniens dus à l'accélération rotationnelle ont également porté sur des sévérités plus élevées, y compris la lésion axonale diffuse.

Toutefois, la tolérance aux blessures à la tête due à l'accélération rotationnelle mérite d'être examinée de nouveau, en raison de préoccupations croissantes au sujet des perturbations comportementales et émotionnelles résultant d'une exposition unique ou répétée à des événements commotionnels. Ceci est particulièrement pertinent dans le cadre des sports de contact et de collision, où les participants peuvent être exposés à des centaines d'expositions au cours d'une saison. Une autre étude récente a révélé que la majorité des commotions cérébrales (> 90 %) résultant de la participation au football américain ont été classées comme relativement mineures selon plusieurs évaluations cliniques. Des rapports récents ont indiqué que des déficits cognitifs chroniques peuvent survenir même en l'absence d'un dysfonctionnement neurologique franche. Ces rapports sont particulièrement préoccupants compte tenu des implications à long terme des expositions répétées aux traumatismes concomitants, y compris un risque accru de troubles neuropsychiatriques, de dysfonctionnement cognitif et de maladie neurodégénérative.

Comprendre la tolérance biomécanique de la commotion cérébrale en termes de cinématique de la tête mesurable est d'une importance cruciale maintenant en raison de la reconnaissance clinique accrue des incapacités cognitives et émotionnelles chroniques provenant d'événements concomitants ou sous-concomitants uniques ou répétés.

1.3. Éléments de physiopathologie [10]

L'une des caractéristiques de la commotion cérébrale est que les signes et les symptômes neurologiques sont transmis au cerveau après la force biomécanique en l'absence de lésions neuronales macroscopiques. En général, cela a été interprété comme une lésion principalement fonctionnelle ou microstructurale du tissu neural. Une lésion fonctionnelle peut se référer à des perturbations de la fonction cellulaire ou physiologique, y compris, mais sans s'y limiter, des changements ioniques, des changements métaboliques ou une neurotransmission altérée. Une lésion microstructurale se réfère à des changements physiques qui ne sont pratiquement pas visibles sur la tomographie par résonance magnétique de diffusion – pour délimiter les signes de lésion axonale). Une autre caractéristique importante de la

Neurometabolic Cascade

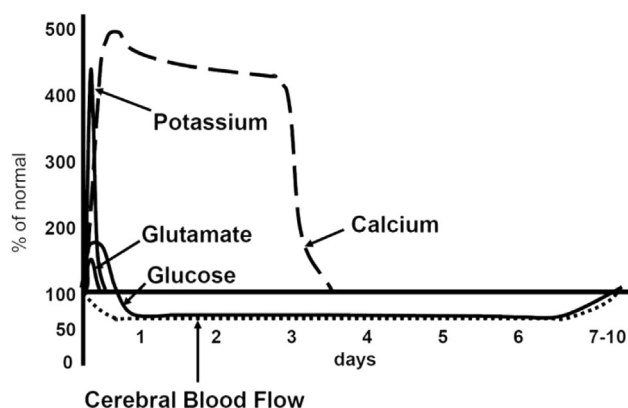


Figure 2. Cascade neurométabolique suivant une commotion cérébrale.

commotion cérébrale liée au sport est le potentiel de traumatismes cérébraux légers répétés au cours d'un événement sportif, une saison ou même une vie. La neurobiologie de base de la commotion ou traumatisme crânien léger a été élucidée sur des modèles animaux. Elle est cependant de plus en plus corroborée dans les études humaines et a été décrite comme une cascade neurométabolique impliquant des défis bioénergétiques, des altérations cytosquelettiques et axonales, des altérations de la neurotransmission et une vulnérabilité à la mort cellulaire retardée, ainsi qu'un dysfonctionnement chronique.

Le flux ionique initial et la libération de glutamate entraînent des demandes énergétiques importantes et une période de crise métabolique pour le cerveau blessé. Ces perturbations physiologiques peuvent maintenant être liées aux caractéristiques cliniques de la commotion cérébrale, y compris les symptômes migraineux, la vulnérabilité aux blessures répétées et les troubles cognitifs.

1.4. Physiopathologie aiguë

1.4.1. Flux ionique et libération de glutamate aiguë

Les premières études ont démontré que les lésions biomécaniques entraînent un flux ionique et une libération indiscriminée de glutamate en phase hyper aiguë. L'efflux de potassium, et l'afflux de sodium et de calcium, se produisent en raison de la mécanoporation des membranes lipidiques (création de défauts membranaires sublétaux par l'intermédiaire d'une agression traumatique) au niveau cellulaire. Le flux ionique initial et la dépolarisation peuvent alors déclencher des canaux ioniques voltage-dépendants ou ligand-dépendants, créant un état diffus de type « dépression-étalement » qui peut être le substrat biologique pour des déficiences post-commotionnelles très aiguës (Fig. 2 et 3).

1.4.2. Crise de l'énergie

Dans un effort pour restaurer l'homéostasie ionique et cellulaire, les pompes ioniques membranaires nécessitant l'ATP se transforment en surmultiplication, entraînant

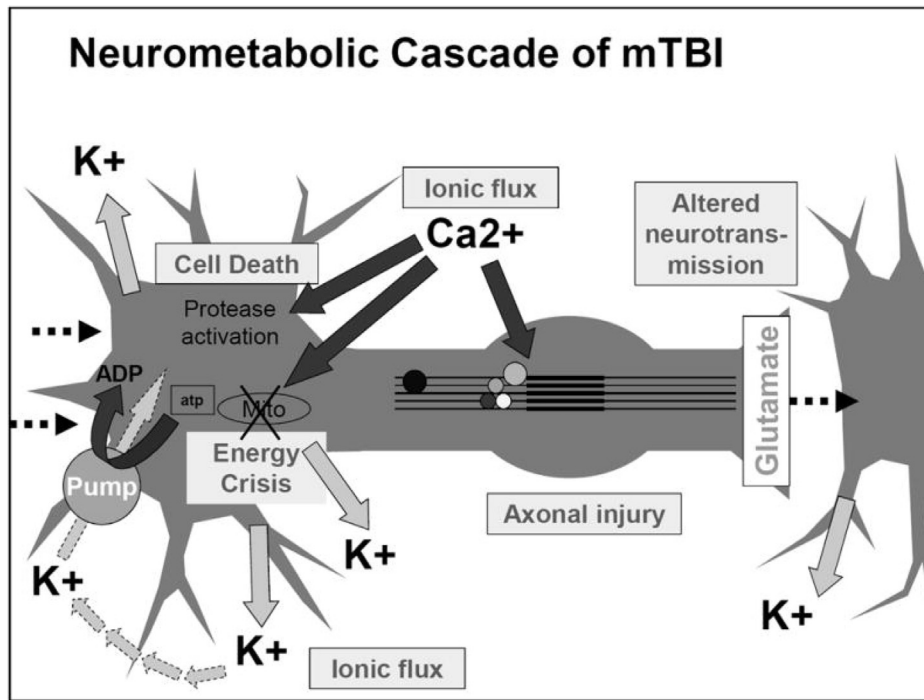


Figure 3. Diagramme des processus biologiques cellulaires aigus survenant après une commotion cérébrale.

une hyperglycolyse, une diminution relative des réserves d'énergie intracellulaires et une augmentation de l'ADP. Dans les phases très précoces, cette demande accrue d'énergie survient dans un contexte de débit sanguin cérébral normal ou réduit, entraînant un désaccouplement ou un déséquilibre entre l'offre et la demande d'énergie.

Le flux de calcium intracellulaire, qui se produit tôt et peut persister plus longtemps que d'autres perturbations ioniques, est absorbé par la séquestration du calcium dans les mitochondries. Cependant, cette solution à court terme peut entraîner une dysfonction mitochondriale, exacerber les problèmes de métabolisme oxydatif et aggraver la crise énergétique cellulaire.

En plus des perturbations de l'énergie aiguë, l'état réducteur-oxydant intracellulaire est modifié. Cela met un stress supplémentaire sur le système par des radicaux libres néfastes générateurs et des voies métaboliques changeantes qui peuvent entraîner des déficiences plus durables et ouvrir la voie à la vulnérabilité à des blessures répétées, ce qui est particulièrement pertinent pour le contexte clinique des commotions cérébrales.

Après une période initiale d'hyperglycolyse et de découplage métabolique, les taux métaboliques du glucose passent dans un état de métabolisme altéré pouvant durer jusqu'à 7–10 jours chez les animaux adultes et sont associés à des troubles du comportement dans l'apprentissage spatial. La durée de cette période hypométabolique semble varier avec l'âge, les animaux plus jeunes présentant des périodes plus courtes (3 jours) d'altération. Les changements post-traumatiques du métabolisme peuvent être médiés par une altération de l'expression génique et une régulation enzyme/transporteur.

1.4.3. Dommages cytosquelettiques

Les forces biomécaniques transmises aux neurones et à la glie peuvent endommager les composants microstructuraux délicats et complexes, y compris les arbres dendritiques, les axones et les processus astrocytaires. Après le flux calcique intra-axonal, les bras latéraux du neurofilament peuvent être phosphorylés et s'effondrer, entraînant une perte d'intégrité structurale dans les axones. La rupture des microtubules due à l'étirement axonal peut interférer avec le transport axonal bidirectionnel, isoler potentiellement la synapse, diminuer la neurotransmission normale et dans les cas graves, entraîner une déconnexion axonale. Des études plus récentes ont montré que les points d'ancrage du cytosquelette dans la membrane cellulaire, véhiculés par des protéines telles que les intégrines, peuvent représenter une cible moléculaire primaire de lésion traumatique à la fois dans les neurones et les cellules vasculaires.

Une étude de 2016 [11] a fait le point sur les mécanismes des lésions axonales lors de traumatisme (Fig. 4). L'étirement mécanique conduit à l'ondulation de l'axone et à l'activation de diverses voies de blessure. La mécanisation directe des membranes et l'ouverture des canaux d'échange conduisent à l'afflux de calcium. Cela active les calpaïnes, qui dégradent les protéines structurales. Les cytokines pro-inflammatoires ont de larges effets, y compris l'initiation de la protéolyse médiée par la caspase et le recrutement de la microglie. L'influx de calcium déclenche également la génération du mPTP, avec un influx consécutif de soluté et un dysfonctionnement mitochondrial/mort. Des espèces réactives de l'oxygène sont générées et entraînent des dommages oxydatifs. Les neurofilaments compacts et les

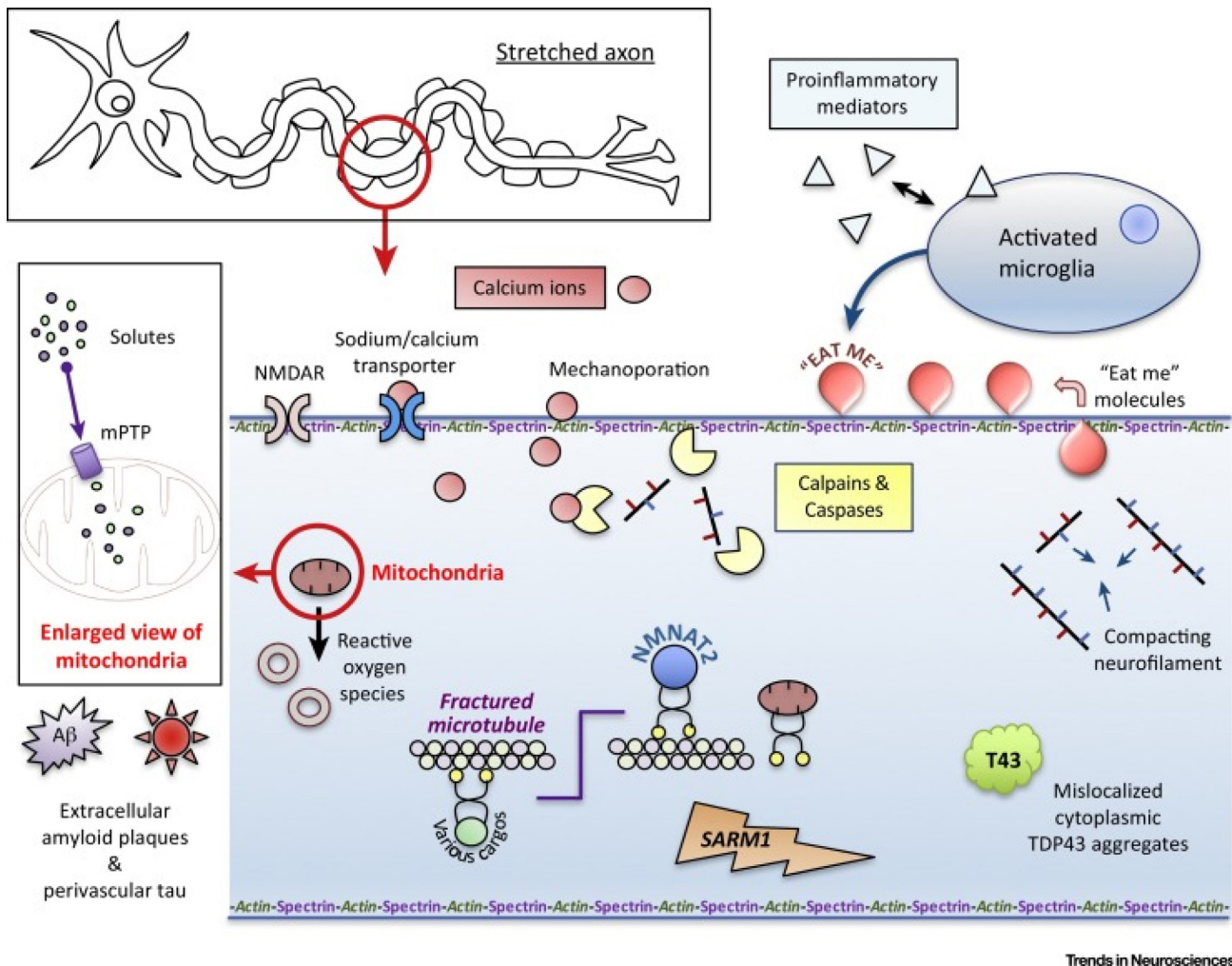


Figure 4. Résumé des mécanismes moléculaires et des cibles thérapeutiques dans les lésions axonales traumatiques (TAI) [11]. Notez que bien que les canaux NMDA soient montrés sur l'axone pour la simplicité, la plupart sont localisés sur les dendrites et les épines dendritiques et les canaux axonaux sont en minorité. TDP43 : protéine de liaison à l'ADN de réponse transactive 43 kDa (une protéine de transport des pores nucléaires, dont la méslocalisation et l'agrégation cytoplasmiques sont associées à l'encéphalopathie traumatique chronique, la démence frontotemporale et la sclérose latérale amyotrophique). Le récepteur NMDA, un récepteur de glutamate/canal ionique qui est un canal pour le flux d'ions calcium. mPTP : pore de perméabilité mitochondriale (lorsqu'il est induit dans les mitochondries par une lésion tissulaire, cela permet un afflux de soluté, conduisant à un gonflement mitochondrial et à la mort).

protéines aberrantes, y compris TDP43 et les fibrilles amyloïdes s'accumulent. Les microtubules sont fracturés ; ceci conduit à une altération du transport axonal avec un défaut de délivrance de nicotinamide mononucléotide adénylyl-transférase 2 (NMNAT2) et une dégénérescence consécutive de Waller. Les signaux Eat-Me incluant la phosphatidylsérine sont externalisés et peuvent initier la phagoptose des neurones stressés par la microglie.

1.4.4. Neurotransmission altérée

Des changements dans la neurotransmission excitatrice et inhibitrice ligand-dépendante ont été rapportés après lésion traumatique cérébrale expérimental *in vivo*. Des altérations de la composition et de la fonction des sous-unités du glutamate (N-méthyl-D-aspartate NMDA) récepteur ont été rapportées à la suite d'une lésion traumatique cérébrale dans le cerveau immature et le cerveau mature. Les

conséquences fonctionnelles de la modification de la sous-unité NMDAR chez les rats en développement ont été décrites comme interférant avec la plasticité développementale normale, l'électrophysiologie et la mémoire. Chez les rats adultes, des modifications du NMDAR ont également été associées à des altérations fonctionnelles, y compris des profils différentiels de flux de calcium, une activation précoce du gène et une phosphorylation/activation des molécules de transduction du signal en aval telles que CaMKII (protéine kinase II calcium/calmoduline dépendante), ERK (kinase liée au signal extracellulaire), CREB (protéine de liaison de l'élément de réponse cAMP) et BDNF (facteur neurotrophique dérivé du cerveau).

L'équilibre excitateur-inhibiteur après lésion peut également être perturbé par des modifications de la neurotransmission inhibitrice impliquant le GABA et ses récepteurs. Des études ont montré de façon constante l'abandon des interneurons GABAergiques hilaires suite à une lésion par

percuSSION latérale (FPI) chez des rats adultes. Dans une étude récente axée sur l'augmentation de l'apprentissage basé sur la peur, un modèle putatif de vulnérabilité post-lésion traumatique cérébrale pour développer des troubles anxieux et/ou de stress post-traumatique (PTSD), des niveaux réduits de GAD67, l'enzyme biosynthétique du GABA, ont été rapportés dans l'amygdale. L'amygdale est une structure critique impliquée dans le développement de l'apprentissage aberrant basé sur la peur dans des modèles animaux mais aussi dans certaines études humaines.

1.4.5. Inflammation

Un peu négligé dans les études aiguës de traumatisme crânien léger, les changements dans les marqueurs inflammatoires ont été bien rapportés dans un traumatisme crânien plus grave. Après un traumatisme crânien, il y a une activation et une infiltration de microglies, en particulier dans les modèles corticaux d'impact.

Des études plus récentes suggèrent que les changements inflammatoires sont également déclenchés par un traumatisme crânien léger. Chez les adultes et les rats immatures, les études sur les puces à ADN font état d'une forte régulation à la hausse de la cytokine et des gènes inflammatoires après traumatisme crânien. L'activation microgliale après lésion par percuSSION latérale chez l'adulte, avec ou sans exposition au paraquat pesticide, a été associée à des lésions de la substance noire et impliquées dans le risque accru de parkinsonisme après traumatisme crânien. Des modifications neuroinflammatoires similaires ont également été rapportées en phase subaiguë en l'absence de déficits comportementaux dans une étude différente. Une théorie reliant la libération du glutamate et l'activation des récepteurs immunitaires au stress oxydatif et potentiellement à une lésion cellulaire ultérieure a été proposée et appelée « immunoexcitotoxicité ».

1.4.6. Mort cellulaire

Les modèles de traumatisme crânien léger ont généralement montré peu de mort cellulaire, même dans les milieux où des troubles cognitifs mesurables sont décrits. Cependant, les conséquences des traumatismes crâniens bénins répétés sont moins bien décrites – les altérations fonctionnelles semblent être plus grandes que les traumatismes crâniens simples dans la plupart des modèles, ce qui soulève la possibilité de changements structurels à plus long terme, bien que des études examinant les lésions axonales chroniques et/ou l'atrophie fassent défaut.

On ne sait pas si les changements structurels chroniques peuvent évoluer sur des périodes plus longues après même une blessure légère. Cependant, après un seul traumatisme crânien modéré/sévère chez le rat adulte, une atrophie cérébrale et hippocampique continue a été décrite, de même que des pertes chroniques de neurones dopaminergiques dans la substance noire. L'évolution chronique de la lésion a également été décrite après une seule lésion d'impact cortical contrôlé (CCI) chez les animaux adultes. Des souris immatures (P7) montrent une apparition tardive de déficits cognitifs et une perte de tissu après une seule CCI, mais d'autres études utilisant un seul FPI chez des rats en développement (P19) n'ont montré aucune perte neuronale significative de l'hippocampe ou corticale.

Tableau 1 Perturbations physiologiques après une commotion cérébrale et corrélations cliniques proposées.

Physiopathologie post-commotion cérébrale	Symptôme aigu/clinique correspondante
Flux ionique	Migraine, phonophobie, photophobie
Crise énergétique	Vulnérabilité au second impact
Lésion axonale	Altération cognitive, ralentissement, altération du temps de réaction
Neurotransmission altérée	Altération cognitive, ralentissement, altération du temps de réaction
Activation protéase, dommages cytos-quelettiques, mort cellulaire	Atrophie chronique, développement de déficiences persistantes

Les perturbations physiologiques dans les suites d'une commotion cérébrale peuvent être corrélées aux signes cliniques selon le [Tableau 1](#).

1.5. Physiopathologie chronique

Les preuves des séquelles chroniques des commotions cérébrales répétées ont longtemps été associées aux études pathologiques des boxeurs ([Fig. 5](#)). Plus récemment, des études de cas d'athlètes de sport de contact ont montré à la fois une pathologie macroscopique et microscopique qui a été attribuée à une exposition répétée à des chocs concomitants. Dans ces cas plus récents, le dépôt de la protéine tau agrégée a été rapporté comme la caractéristique pathologique de la maladie appelée maintenant encéphalopathie traumatique chronique (ETC).

1.5.1. Crise énergétique, activation des protéases et mort cellulaire

Des altérations aiguës du métabolisme cellulaire ont décrit des problèmes dans les voies glycolytiques et oxydatives. L'excès de flux de calcium est séquestré dans les mitochondries, mais entraîne alors une diminution de la capacité oxydative qui peut déborder dans la période subaiguë (jours–semaines). Les sports de contact ou de collision sont distincts de la plupart des traumatismes liés au traumatisme crânien léger accidentels en raison de l'objectif inhérent de retourner à l'activité à risque de contact. La survenue d'un traumatisme cérébral répété avant le rétablissement complet d'un premier traumatisme cérébral léger peut mettre en jeu des perturbations métaboliques plus durables pouvant déclencher l'activation des protéases intracellulaires et la cascade qui entraîne la mort cellulaire apoptotique.

Il est bien connu que la pathologie macroscopique observée dans le cerveau des boxeurs et autres sujets exposés à des commotions répétées comprend l'atrophie corticale et hippocampique, la ventriculomégalie, le cavum septum

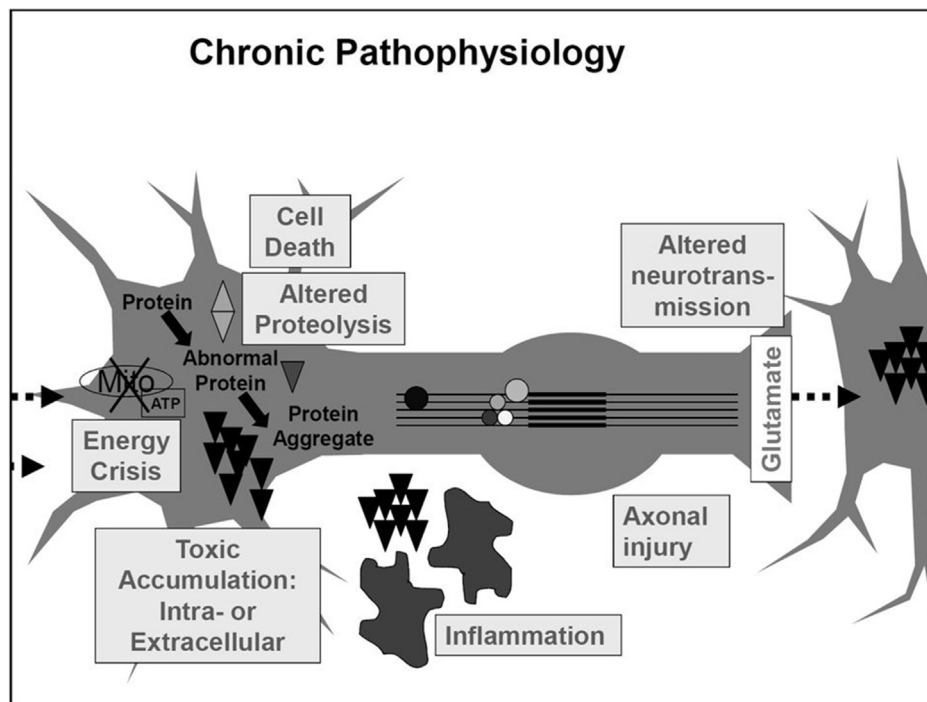


Figure 5. Liens entre la physiopathologie post-commotion cérébrale aiguë et les mécanismes de déficience chronique et éventuellement de neurodégénérescence.

pellucidum et d'autres résultats fortement évocateurs de mort cellulaire chronique.

1.5.2. Altération de la dégradation des protéines et accumulation de toxines

En plus des effets de l'altération de l'énergie chronique comme déclencheur de l'activation de la protéase et de la mort cellulaire apoptotique, il est bien connu que l'homéostasie normale des protéines cellulaires dépend d'un système fonctionnel de dégradation des protéines. Ce système nécessite de l'énergie, de l'ubiquitine et un complexe protéique appelé protéasome. Il existe de nombreux exemples de maladies neurodégénératives du stress oxydatif cellulaire conduisant à des protéines oxydées qui peuvent affecter les enzymes métaboliques et/ou le système ubiquitine-protéasome. Cela pourrait entraîner l'accumulation de protéines anormales/toxiques. Ces mécanismes ont été impliqués dans la maladie d'Alzheimer, les tauopathies, les synucléinopathies (maladie de Parkinson) et la SLA, pour n'en nommer que quelques-uns. Ces liens ne sont pas surprenants en commotion cérébrale. Une activation protéasomale précoce et prolongée a été proposée sur la base des résultats immunohistochimiques après lésion traumatique cérébrale humaine sévère par l'équipe de Sakai et al. en 2014. Certaines études expérimentales ont identifié des changements moléculaires et fonctionnels dans les protéasomes corticaux et hippocampiques après lésion traumatique cérébrale. Cela suggère que le dysfonctionnement du protéasome est un mécanisme viable comme précurseur de la neurodégénérescence post-traumatique, bien que ces études ne mesurent pas spécifiquement l'accumulation de protéines toxiques ou anormales. Une étude plus récente de Wan et al. a établi un lien entre les

anomalies des molécules protéasomales et une apoptose accrue après lésion traumatique cérébrale.

L'accumulation de protéines anormales a également été rapportée dans des modèles animaux de lésion traumatique cérébrale dans de multiples circonstances.

L'agrégation et la progression des molécules toxiques ont récemment gagné en attractivité dans une série d'articles suggérant que les oligomères tau endommagés, et non les enchevêtrements neurofibrillaires sont les molécules déclenchantes de la propagation de la pathologie tau dans la maladie d'Alzheimer. Des taux élevés de protéine tau extracellulaire ont été signalés après un traumatisme crânien humain sévère et peuvent hypothétiquement déclencher le processus de tauopathie progressive.

Sur la base de ces données, le mécanisme d'altération de l'homéostasie protéique et de dégradation après lésion traumatique cérébrale est plausible. Un tel mécanisme peut probablement entraîner des dommages oxydatifs aux molécules métaboliques ou protéasomes. Il existe des preuves que des protéines telles que l'amyloïde et la protéine tau, qui s'accumulent dans les troubles neurodégénératifs connus, présentent également des perturbations après les lésions traumatiques cérébrales cliniques et expérimentales.

1.5.3. Dysfonction axonale chronique

Un dysfonctionnement axonal peut entraîner une altération du fonctionnement cognitif et des temps de réaction ralentis, soit par conduction ralentie, soit par dommages aux réseaux cérébraux ou par déficits dans la neurotransmission. Ces mécanismes peuvent être détectés tôt après la lésion cérébrale traumatique en utilisant des séquences particulières d'IRM fonctionnelles et de diffusion.

Les séquences de diffusion ont également été utilisées pour détecter les anomalies de la substance blanche subaiguë et chronique après traumatisme cérébral léger. La signification clinique des changements de signal de diffusion dans un cadre subaiguë/chronique commence à être comprise. Les altérations de la substance blanche ont été associées au trouble de stress post-traumatique et à la dépression dans différentes cohortes.

Alors que la déconnexion axonale après lésion traumatique cérébrale sévère peut certainement entraîner une déficience cognitive, on ne connaît pas si la pathologie de la substance blanche post-commotion est due à la déconnexion ou aux altérations de la physiologie axonale. Des données récentes ont mis l'accent sur la possibilité d'une dégénérescence axonale persistante à la suite d'un traumatisme crânien. La myélinisation semble également protéger les axones d'un traumatisme. Avec des axones amyéliniques plus vulnérables, ces mécanismes de lésion axonale chronique peuvent alors être particulièrement problématiques dans les contextes de récurrence de commotions cérébrales sans délai suffisant pour la récupération entre ces blessures.

1.5.4. Syndrome du deuxième impact [12–16]

Décrit pour la première fois en 1973 par Schneider chez deux jeunes athlètes ayant souffert de syndrome commotionnel et étant décédés par la suite après avoir reçu une deuxième blessure relativement bénigne à la tête, Sanders et Haraugh ont inventé le terme « syndrome du deuxième impact » dans leur description d'un joueur de football américain de 19 ans ayant subi une blessure à la tête avec une brève perte de conscience, étant retourné au jeu, et ayant rapporté des céphalées incoercibles avant de décéder. L'examen post-mortem n'a révélé qu'aucun espace n'était libre, occupé par la présence d'un hématome et d'un œdème cérébral étendu... Le syndrome du deuxième impact est une blessure dévastatrice qui affecte principalement les enfants sportifs et les jeunes adultes. Il se produit lorsqu'une deuxième commotion survient avant que les symptômes de la première commotion n'aient été résolus. Un œdème cérébral diffus provoque des résultats catastrophiques. Les rapports sur le syndrome du second impact sont peu nombreux. Certains affirment que le syndrome du second impact est simplement un gonflement cérébral diffus sans lien avec la première commotion cérébrale.

Plusieurs mécanismes du syndrome du second impact ont été proposés.

Bey et al. ont proposé que l'œdème diffus après le deuxième coup mène à la compression du parenchyme et du système vasculaire, provoquant une lésion cérébrale globale.

Un mécanisme plus largement accepté est que le système vasculaire du cerveau perd sa capacité d'autorégulation après la première lésion cérébrale traumatique. Cette désautorégulation conduit à un œdème cérébral et à un engorgement du système vasculaire après le second choc, car le cerveau ne peut pas compenser l'œdème en diminuant le flux sanguin.

Un autre mécanisme suggéré est que les forces de cisaillement de la commotion cérébrale conduisent à une lésion axonale, et l'effet est encore amplifié par de

multiples coups portés à la tête. Les commotions multiples peuvent causer des perturbations métaboliques dans le cerveau qui le rendent vulnérable à d'autres blessures. Ces perturbations comprennent un métabolisme accru conduisant à la formation de radicaux libres et à des dommages des cellules neuronales. Un marqueur du métabolisme élevé, le N-acétylaspartate, semble être un marqueur possible pour évaluer la résolution de la commotion cérébrale.

Des anomalies métaboliques à la suite d'une commotion cérébrale peuvent laisser le cerveau plus vulnérable à d'autres blessures.

1.5.5. Conséquences à court et long terme des commotions cérébrales [17–20]

À court terme, comme nous l'avons vu ci-dessus la principale complication est le risque du syndrome du second impact. D'autres complications sont à envisager comme des blessures, du fait d'un état de conscience non optimale, ou bien une nouvelle commotion cérébrale provoquant un syndrome post commotionnel prolongé, voir une sensibilité à la récurrence commotionnelle.

À plus long terme, des troubles neuro psychiatriques sont à craindre. La démence pugilistique, inventée en 1937 par Millsbaugh, regroupe des troubles cognitifs associés à une ataxie et à un syndrome parkinsonien. Cette entité a été décrite en 3 stades suite aux conséquences de la boxe dont l'étude initiale a rapporté le « punch drunk » en 1928 par Martland. Le premier stade comprend des troubles affectifs et psychiatriques, le deuxième une sociopathie, des troubles comportementaux et un syndrome parkinsonien débutant, enfin le troisième stade est défini par une atteinte cognitive qui mène à la démence comprenant un syndrome parkinsonien sévère avec des troubles de l'équilibre. L'étude macroscopique et microscopique de cerveaux de boxeur retraités décédés a constaté notamment des augmentations de taille des ventricules, des atrophies corticales et cérébelleuses, une pâleur de la substance noire, des dégénérescences neurofibrillaires autour des vaisseaux du cortex et des plaques amyloïdes mais presque sans lésion de l'hippocampe et du cortex entorhinal contrairement à la maladie d'Alzheimer.

Le concept de CTE ou *chronic traumatic encephalopathy* sera adopté dans le cadre de démence ou d'atteintes cognitives légères, de troubles comportementaux et de dépression chronique dans les suites de traumatismes crâniens répétés au cours de la pratique sportive.

Sur le plan rugbystique, Decq et al. ont démontré chez des rugbymen de haut niveau à la retraite que la dépression et les céphalées chroniques étaient corrélées au nombre de commotions rapportées par le joueur. Bien que le taux de déficit cognitif léger soit observé chez ces rugbymen, leur nombre n'était pas corrélé au nombre de commotions rapportées par le joueur.

Au football américain, Guskiewicz et al. ont relevé une prévalence de maladie d'Alzheimer nettement supérieure à la population américaine avec un âge de développement plus précoce. Le taux de décès de cause neurologique chez les anciens joueurs professionnels de football américain est 2 fois plus important que celui retrouvé dans la population générale. Alzheimer et maladie de Charcot sont multipliés par 4.

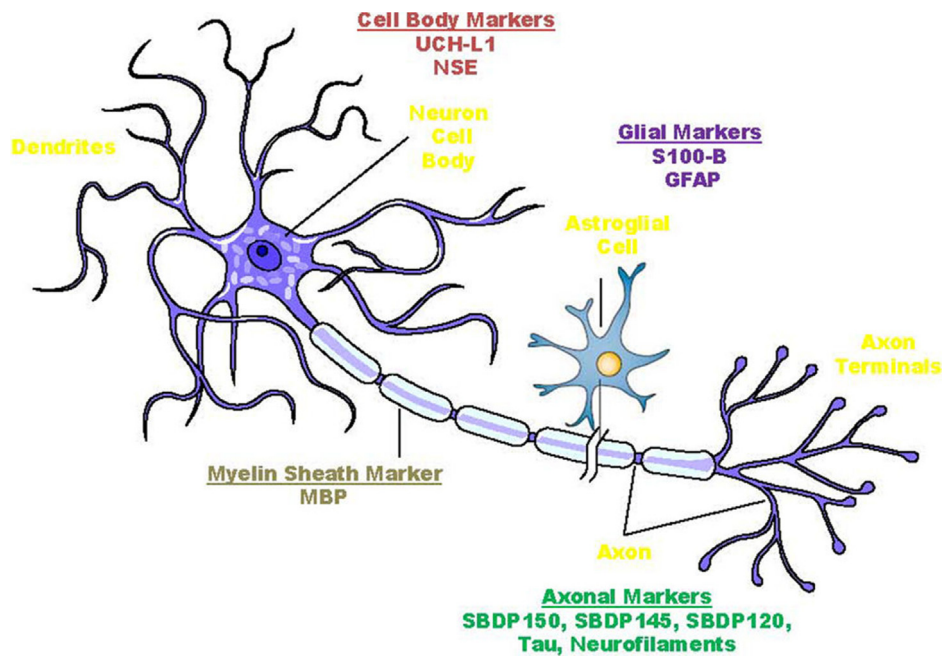


Figure 6. Image du neurone et des emplacements neuro-anatomiques des biomarqueurs potentiels de lésion cérébrale traumatique.

1.5.6. Biomarqueurs de la commotion cérébrale [21–26]

Depuis 2000, plusieurs études se sont attachées aux biomarqueurs potentiels de la commotion cérébrale afin d'essayer d'établir une aide diagnostique, pronostique et de suivi dans l'évolution post-commotion. Une gestion précoce et adaptée des athlètes suite à une commotion cérébrale avec des biomarqueurs pourrait leur fournir la meilleure opportunité d'éviter d'autres blessures.

Papa et al. ont réalisé une revue de la littérature évaluant 11 biomarqueurs différents (protéine S100 β , protéine acide fibrillaire gliale, émolase spécifique des neurones, protéine tau, protéine légère de neurofilament, protéine bêta-amyloïde, facteur neurotrophique dérivé du cerveau, créatine kinase et la protéine de liaison aux acides gras de type cardiaque (h-FABP), la prolactine, le cortisol et l'albumine) dans 7 sports (boxe, football, cours à pied, hockey, basketball, cyclisme et natation). Dix études évaluaient les biomarqueurs dans le sérum, 3 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et une dans les LCR et le sérum.

Les biomarqueurs les plus étudiés sont le S100 β , le plus fréquemment évalué, suivi par la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP), l'émolase neuronale spécifique (NSE), la protéine Tau, la protéine légère de neurofilament (NFL) et la protéine amyloïde.

Les biomarqueurs du traumatisme crânien peuvent être classés en fonction de leur présence et de leur abondance dans des structures neuroanatomiques spécifiques du système nerveux central telles que l'astroglie, le corps des neurones, l'axone et les terminaisons pré/post-synaptiques (Fig. 6). Les biomarqueurs de la lésion peuvent également inclure des marqueurs inflammatoires, coagulopathiques ou vasculaires. Ce paragraphe portera sur les marqueurs biochimiques du cerveau connus pour être libérés spécifiquement après une blessure.

1.5.7. Biomarqueurs de lésion astrogliale

1.5.7.1. Le S100 β (bêta)

Le S100 β est l'un des biomarqueurs les mieux étudiés des lésions cérébrales et des commotions cérébrales chez les adultes et les enfants. Il s'agit d'une protéine liant le calcium des astrocytes qui aide à réguler les niveaux intracellulaires de calcium. Il est considéré comme un marqueur de lésion astrocytaire. Bien qu'il ait démontré sa capacité à détecter les lésions cérébrales, il n'est pas spécifique au cerveau et peut être trouvé dans des cellules non neurales telles que les adipocytes, les chondrocytes et les mélanocytes. La valeur clinique de S100 β dans les traumatismes crâniens légers et les commotions cérébrales est controversée. Un certain nombre d'études ont trouvé des corrélations entre des taux sériques élevés d'anomalies de S100 β et des anomalies scanographiques chez les adultes et les enfants. Malheureusement, son utilité dans le contexte de traumatismes multiples reste controversée car elle est également élevée chez les patients traumatisés sans traumatisme périphérique. Plusieurs études ont révélé une augmentation des taux sériques de S100 β en l'absence de traumatisme crânien chez les joueurs de football et les coureurs de marathon, et chez les individus participant à des exercices vigoureux. Des taux sériques de S100 β élevés ont été associés à une incidence accrue du syndrome post-commotionnel et à une altération cognitive après traumatisme crânien léger. Par conséquent, des taux sériques de S100 β sont associés à des anomalies IRM et à des troubles neuropsychologiques. Mais il existe également un certain nombre d'études qui nient ces résultats... L'association entre les entêtes chez les joueurs de football et S100 β a été évaluée dans un certain nombre d'études. Dans l'article de Otto et al. douze joueurs de football ont effectué vingt têtes contrôlées et n'ont montré aucune augmentation des niveaux de protéines S100 β . De même, les têtes contrôlées dans les études de Mussack

et Zetterberg ont produit des élévations insignifiantes dans S100 β . Cependant, ces têtes ont été effectuées dans un cadre contrôlé où la balle tombait d'une hauteur spécifiée et touchait toujours le front. Ceci est en contraste avec un match de compétition dans lequel la balle peut voyager plus vite et avec plus de force, et peut frapper la tête ailleurs que sur le front. En conséquence, Stalnacke et al. ont mesuré le S100 β pendant les matchs de football réels et ont constaté que les niveaux de S100 β augmentaient significativement après un match et étaient également corrélés au nombre de têtes réalisés. La signification clinique de cette élévation ne semble pas affecter les résultats des tests d'évaluation des commotions.

Le timing de mesure de S100 β est également important. Une étude récente de Shahim et al. évalué S100 β chez les joueurs professionnels de hockey sur glace avant et après la commotion cérébrale à 1, 12, 36 et 144 heures. S100 β a atteint un sommet au cours de la première heure, mais est seulement significativement plus élevé 1 heure après la commotion que la pré-saison. Les boxeurs amateurs ont des niveaux légèrement plus élevés de S100 β dans les échantillons de LCR obtenus par ponction lombaire après un combat mais pas à long terme. La technique d'analyse de S100 β est un autre facteur important de discordances dans les résultats de différentes études. Lorsque les niveaux sériques de S100 β du Liaison Sangtec 100™ (dosage immuno-enzymatique) ont été comparés à Elecsys S100™ (Roche Diagnostics, Mannheim, Allemagne), les concentrations de S100 β étaient différentes entre les deux immunodosages.

1.5.7.2. Glial fibrillary acid protein (GFAP)

GFAP est un biomarqueur prometteur dérivé du gliome spécifique au cerveau pour les lésions traumatiques cérébrales légères chez les adultes et les enfants. GFAP est libéré dans le sérum après une lésion traumatique cérébrale dans l'heure suivant la blessure et reste élevé pendant plusieurs jours après le traumatisme. Contrairement à S100 β , la GFAP est élevée chez les patients commotionnés avec une lésion axonale comme en témoigne l'IRM 3 mois après la lésion. Chez les adultes et les enfants, les taux sériques de GFAP distinguent les patients commotionnés des patients traumatisés sans lésion traumatique cérébrale et permet de détecter les lésions intracrâniennes sur scanner avec une sensibilité de 94–100 %. En outre, GFAP surpasse S100 β dans la détection des lésions scannographiques dans le cadre de traumatismes multiples lorsque des fractures extracrâniennes sont présentes. GFAP prédit également la nécessité d'une intervention neurochirurgicale chez les patients atteints de lésions cérébrales traumatiques légères. Bien que le GFAP ait été étudié sur les lésions cérébrales depuis les années 1990, ce n'est que récemment qu'il a été évalué dans le sérum après un traumatisme, plus spécifiquement chez les enfants, et dans les sports. À ce jour, la performance de GFAP a été bien meilleure (plus précise dans la détection des blessures) chez les patients traumatisés présentant une lésion cérébrale traumatique légère au service d'urgence par rapport aux études réalisées chez les athlètes. Cette divergence peut provenir du moment du prélèvement sanguin par rapport au moment de la lésion ou du type de test utilisé. Dans les études avec des patients traumatisés, des échantillons ont été prélevés en 4–6 heures et

plus. Cependant, chez les athlètes, les échantillons ont tendance à être prélevés plus tard, de quelques jours à quelques mois. Le LCR de 30 boxeurs olympiques et de 25 témoins ont été mesurés dans les 6 jours suivant un combat, puis à nouveau après une période de repos d'au moins 14 jours. Les concentrations de GFAP et de S100 β étaient significativement augmentées après la boxe par rapport aux témoins. Cependant, les concentrations de GFAP (mais pas de S100 β) sont restées élevées après la période de repos. Cela souligne l'importance de comprendre le profil temporel des biomarqueurs utilisés dans les études.

1.5.8. Biomarqueurs de lésions neuronales

1.5.8.1. Enolase spécifique de neurone (NSE)

Le NSE est l'un des cinq isozymes de l'enzyme émolase glycolytique trouvée dans les corps cellulaires neuronaux centraux et périphériques. Il a été montré être élevé après une lésion cellulaire. Il est également présent dans les érythrocytes et les cellules endocrines et a une demi-vie biologique de 48 heures. Cette protéine est libérée passivement dans l'espace extracellulaire seulement dans des conditions pathologiques pendant la destruction cellulaire. Plusieurs rapports sur les mesures sériques du NSE après lésion cérébrale traumatique légère ont été publiés. Un grand nombre de ces études contenaient des groupes de témoin inadéquats ou ont conclu que le NSE sérique avait une utilité limitée comme marqueur des lésions neuronales. Les niveaux précoces des concentrations de NSE et de la protéine de base de la myéline (MBP) ont été corrélés avec les résultats chez les enfants, en particulier chez les enfants de moins de 4 ans. Une des limites du NSE est l'apparition de résultats faussement positifs dans l'hémolyse. Zetterberg et al. ont mesuré S100 β et NSE après 2 mois de non-participation à la boxe et ont constaté que le NSE a montré une désintégration prolongée chez les boxeurs qui ont été exposés à des traumatismes crâniens répétitifs et très fréquents durant la majeure partie de l'année. Dans deux études menées par Stalnacke et al., des échantillons de sang ont été prélevés avant et après les matchs de compétition et ont révélé que les deux S100 β et NSE étaient augmentés après le match. Le NSE n'était pas liée au nombre de têtes réalisés et d'autres événements traumatiques, alors que le S100 β l'était. En revanche, dans l'étude de Shahim sur les joueurs de hockey avant la saison et jusqu'à 144 heures après les commotions cérébrales, le NSE est resté aux niveaux d'avant la saison et n'a été significativement élevée à aucun moment après une commotion cérébrale.

1.5.8.2. Hydrolase C-terminale de l'ubiquitine (UCH-L1)

L'UCH-L1 est un biomarqueur, actuellement en cours d'investigation, prometteur pour les lésions cérébrales traumatiques. UCH-L1 a déjà été utilisé comme marqueur histologique pour les neurones en raison de sa grande abondance et expression spécifique. Cette protéine joue un rôle important dans l'élimination des protéines excessives, oxydées ou mal repliées dans les conditions normales et pathologiques des neurones. Des études chez l'homme avec lésion cérébrale traumatique sévère ont confirmé, en utilisant l'analyse Elisa, que la protéine UCH-L1 est significativement élevée dans le LCR humain et est détectable très tôt après la lésion. Les études chez les patients avec lésions

cérébrales traumatiques sévères ont montré une très bonne corrélation entre le LCR et les taux sériques. Des augmentations du sérum UCH-L1 ont également été observées chez les enfants présentant une lésion cérébrale traumatique modérée et sévère. Notamment, des niveaux élevés de UCH-L1 sont détectables dans le sérum des patients ayant une lésion cérébrale traumatique légère dans l'heure suivant la blessure et semblent discriminer les patients commotionnés de patients traumatisés non blessés et non blessés à la tête (blessures orthopédiques ou traumatisme automobile sans traumatisme crânien). Une poignée d'études ont montré que les taux sériques d'UCH-L1 étaient significativement plus élevés chez les patients présentant des lésions intracrâniennes au scanner que chez ceux sans lésion, et beaucoup plus élevés chez ceux nécessitant une intervention neurochirurgicale.

1.5.9. Biomarqueurs de lésion axonale

1.5.9.1. Alpha-II Spectrin

L'alpha-II-spectrine (280 kDa) est le principal composant structurel du cytosquelette de la membrane corticale et est particulièrement abondant dans les axones et les terminaisons présynaptiques. Il est également un substrat majeur pour les deux protéases de cystéine et de calpaïne. Une caractéristique de l'apoptose et de la nécrose est le clivage précoce de plusieurs protéines cellulaires par les caspases activées et les calpaïnes. Une signature de l'activation de la caspase-3 et de la calpaïne-2 est le clivage de plusieurs protéines communes telles que l'alpha-II-spectrine cytosquelettique. Des niveaux de produits de dégradation spectrine (SBDP) ont été rapportés chez des adultes atteints de lésion cérébrale traumatique sévère. L'évolution dans le temps de SBDP150 et de SBDP145 (marqueurs de nécrose) à médiation par la calpaïne diffère de celle de SBDP120 médiée par la caspase-3 (marqueur de l'apoptose). Il a été démontré que les valeurs moyennes de SBDP mesurées dans le liquide céphalo-rachidien au début de la lésion étaient corrélées avec la gravité de la lésion, les résultats du scanner et les résultats à 6 mois après le traumatisme. SBDP145 sérique a également été mesurée chez les enfants atteints de lésion cérébrale traumatique. Les taux étaient significativement plus élevés chez les sujets présentant un traumatisme crânien modéré et sévère que chez les témoins (mais pas en lésion cérébrale traumatique légère). Cependant, plus récemment, les taux sériques de SBDP150 ont été examinés chez des patients atteints de lésion cérébrale traumatique légère et ont montré une association significative avec des mesures aiguës de la gravité des blessures, telles que le score de Glasgow (GCS), les lésions intracrâniennes sur scanner et l'intervention neurochirurgicale.

Dans cette étude, les taux sériques SBDP150 étaient beaucoup plus élevés chez les patients souffrant d'un traumatisme cérébral léger ou d'une commotion cérébrale que chez les autres patients traumatisés qui n'avaient pas subi de traumatisme crânien. Le fragment N-terminal de la Spectrine Alpha-II (SNTF) est un fragment NH₂-terminal (NTF) d'environ 150 kDa d'alpha-spectrine qui est clivé par la calpaïne par protéolyse.

Dans une petite étude pilote, les taux plasmatiques de SNTF étaient détectables chez les patients ayant une lésion cérébrale traumatique légère dans les 24 heures suivant la

lésion et correspondaient à des différences significatives d'anisotropie fractionnelle et au coefficient de diffusion apparent dans le corps calleux et le fasciculus uncinate mesurés par IRM de diffusion.

Des niveaux élevés de SNTF ont également été associés au développement de symptômes post-commotionnel chez les joueurs de hockey professionnels par rapport aux joueurs qui n'ont pas été commotionnés, ou dont les symptômes de commotion cérébrale se résolvait rapidement. Il y avait une augmentation des concentrations de SNTF de 1 heure à 144 heures après la commotion cérébrale chez les joueurs qui présentaient des symptômes persistants.

1.5.10. La protéine Tau

Après une commotion cérébrale, les axones semblent être les plus susceptibles d'être endommagés. La protéine Tau est une protéine intracellulaire, associée aux microtubules, hautement enrichie en axones et impliquée dans l'assemblage de faisceaux de microtubules axonaux. Tau est un biomarqueur intéressant car les dommages cérébraux cumulatifs causés par des commotions simples, épisodiques ou répétitives peuvent provoquer le développement d'une tauopathie (accumulation marquée d'astrocytes tau-immunoréactifs) et d'encéphalopathie traumatique chronique (CTE). Les dépôts de Tau sont également retrouvés dans le cerveau de personnes atteintes d'Alzheimer, bien que la distribution soit différente.

La déficience neurologique permanente est une préoccupation sérieuse pour les athlètes qui souffrent de traumatismes crâniens répétitifs puisque les coups concomitants et sous-commotionnels peuvent être significativement dommageables. Une revue systématique récente a montré que les biomarqueurs (tels que Tau, GFAP et NSE) peuvent rester même après que les athlètes ne participent plus à leur sport pendant plus de 2 mois. On peut observer cette baisse prolongée chez les boxeurs, même sans symptômes anamnestiques ou cliniques d'une commotion cérébrale ou d'une lésion cérébrale traumatique.

Les lésions Tau sont liées à une perturbation axonale et Tau est étudiée en tant que biomarqueur potentiel d'une lésion du système nerveux central (SNC). Dans la littérature sur les traumatismes, il y a, cependant, des incohérences dans les performances de Tau sous la forme de Tau clivée (C-Tau), de Tau total (T-Tau) et de Tau phosphorylée (P-Tau). Des études initiales évaluant Tau dans le LCR en lésion cérébrale traumatique sévère étaient corrélées avec le résultat clinique, mais ces résultats ne se sont pas vérifiés dans le sang périphérique ou dans une lésion cérébrale traumatique légère, où Tau était un mauvais prédicteur des lésions scannerographiques et du syndrome post-commotionnel. En 2013, Neselius et al. ont mesuré Tau dans le plasma et ont constaté des niveaux significativement augmentés après un combat de boxe olympique par rapport aux niveaux de contrôle qui ont diminué au fil du temps. Ces élévations étaient chez les boxeurs qui ne présentaient aucun symptôme de commotion cérébrale. De plus, en 2012, lorsque les concentrations de Tau dans le LCR ont été examinées dans ce même groupe de boxeurs, il y a eu des augmentations significatives de Tau, mais il n'y avait pas de corrélation entre plasma et LCR-Tau.

Zetterberg et al. ont trouvé que les niveaux de T-Tau dans le LCR dans les 10 jours d'un combat étaient élevés chez

les boxeurs amateurs qui avaient reçu beaucoup de coups (> 15) ou de coups très forts à la tête ainsi que chez les boxeurs qui rapportaient peu de coups. Plus récemment, une étude des joueurs de hockey professionnels a montré que le sérum T-Tau était plus performant que le S-100B et le NSE dans la détection d'une commotion cérébrale une heure après la blessure et significativement plus élevé dans les échantillons post-commotionnels. T-Tau à 1 heure après une commotion cérébrale était également en corrélation avec le nombre de jours nécessaires pour résoudre les symptômes de commotion cérébrale. En conséquence, le T-Tau est resté significativement élevé à 144 heures chez les joueurs présentant des symptômes post-commotionnels (PCS) durant plus de 6 jours par rapport aux joueurs avec PCS pendant moins de 6 jours.

Les incohérences dans toutes ces études sont multifactorielles et incluent la variabilité dans les essais de Tau utilisés (sensibilités et spécificités différentes), la variabilité dans le type et la mesure des résultats, et le moment de la collecte de l'échantillon.

1.5.10.1. Neurofilaments

Les neurofilaments sont des composants hétéropolymériques du cytosquelette neuronal constitués d'un squelette de sous-unités de neurofilaments légers (NFL-L) de 68 kDa avec des bras latéraux de 160 kDa (NFL-M) ou de 200 kDa (NFL-H).

Après la lésion cérébrale traumatique, l'afflux de calcium dans la cellule contribue à une cascade d'événements qui active la calcineurine, une phosphatase dépendante du calcium qui déphosphoryle les bras latéraux des neurofilaments, contribuant probablement à une lésion axonale. La protéine du polypeptide du milieu neurofilament (NFL-M) a été évaluée dans le LCR et le sérum d'individus en bonne santé et de patients victimes d'un AVC et d'un traumatisme crânien léger à sévère. La NFL-M était augmentée chez les patients victimes d'un AVC et d'un traumatisme crânien. 44 % des patients atteints de lésions cérébrales traumatiques légères présentaient une concentration de NFL-M significativement plus élevée chez les patients polytraumatisés.

La NFL-H phosphorylée s'est révélée élevée dans le liquide céphalorachidien des patients adultes atteints de traumatisme crânien sévère par rapport aux témoins. De même, la NFL-H hyperphosphorylée a également été corrélée avec la gravité des lésions cérébrales chez les enfants. Dans une étude de Zurek et al., les niveaux de NFL-H pris du 2^e au 4^e jour sont restés significativement plus élevés chez les patients ayant un mauvais pronostic par rapport aux patients ayant un bon pronostic. De plus, la NFL-H était significativement plus élevée chez les enfants présentant une lésion axonale diffuse lors du scanner initial. En conséquence, Vajtr et al. ont comparé 10 patients avec lésions axonales diffuses traumatiques (DAI/TAI) à 28 patients avec des lésions focales et ont trouvé que la NFL-H sérique était beaucoup plus élevée chez les patients avec DAI/TAI plus de 10 jours après l'admission. Les taux sériques de NFL-H étaient les plus élevés du quatrième au dixième jour dans les deux groupes. Dans une petite étude pilote sur les patients ayant une lésion cérébrale traumatique légère, les taux de NFL-H phosphorylée (pNFL-H) étaient plus élevés chez les patients ayant une lésion cérébrale traumatique légère que chez les témoins sains et étaient élevés chez les sujets avec

des scanners positifs mesurés à j+1 après la blessure mais pas à j+3. La NFL-L s'est également révélée élevée dans le LCR chez les boxeurs amateurs ayant subi une lésion cérébrale traumatique légère à la suite d'un combat mesuré après une ponction lombaire. Les niveaux étaient associés au nombre de coups reçus à la tête, ainsi qu'à des estimations subjectives et objectives. En outre, la NFL est restée élevée après une période de repos d'au moins 14 jours dans un sous-groupe de boxeurs.

Les études examinées évaluant les biomarqueurs potentiels des lésions traumatiques cérébrales, et plus particulièrement les commotions cérébrales, sont prometteuses et pourraient fournir aux cliniciens et aux professionnels de la médecine du sport des renseignements sur le diagnostic, le pronostic et la surveillance du rétablissement.

2. Conclusion

La commotion cérébrale est donc une pathologie de physiopathologie complexe et probablement encore partiellement méconnue. Le diagnostic clinique immédiat est souvent difficile notamment au bord du terrain. L'utilisation de la vidéo est une aide diagnostique qui devient indispensable dans de nombreux sports de contact. L'éducation des sportifs et des entraîneurs est primordiale afin de reconnaître précocement les symptômes, imposer un retrait du jeu immédiat et une consultation médicale dans les meilleurs délais, et surtout éviter un syndrome du deuxième impact dont les conséquences peuvent être dramatiques.

L'utilisation systématisée du dosage des biomarqueurs de la commotion cérébrale devrait aider rapidement les praticiens dans leur démarche diagnostique et thérapeutique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Aubry M, Cantu R, Dvorak J, Graf-Baumann T, Johnston K, Kelly J, et al. Summary and agreement statement of the first International Conference on Concussion in Sport, Vienna 2001. *Br J Sports Med* 2002;36(1):6–7.
- [2] McCrory P. Summary and agreement statement of the 2nd International Conference on Concussion in Sport, Prague 2004. *Br J Sports Med* 2005;39(Supplement 1):i78–86.
- [3] McCrory P, Meeuwisse W, Johnston K, Dvorak J, Aubry M, Molloy M, et al. Consensus Statement on Concussion in Sport: the 3rd International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2008. *Br J Sports Med* 2009;43(Suppl.1):i76–84.
- [4] McCrory P, Meeuwisse W, Aubry M, Cantu B, Dvorak J, Echemendia R, et al. Consensus statement on Concussion in Sport—The 4th International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2012. *J Sci Med Sport* 2013;16(3):178–89.
- [5] McCrory P, Meeuwisse W, Dvorak J, Aubry M, Bailes J, Broglio S, et al. Consensus statement on concussion in sport—the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *Br J Sports Med* 2017 [bjssports – 2017].
- [6] McCrory PR, Berkovic SF. Concussion. *Neurology* 2001;57(12):2283.

- [7] McCrory P, Meeuwisse WH, Aubry M, Cantu RC, Dvorák J, Echemendia RJ, et al. Consensus Statement on Concussion in Sport—The 4th International Conference on Concussion in Sport Held in Zurich, November 2012. *PM&R* 2013;5(4):255–79.
- [8] Stemper BD, Pintar FA. Biomechanics of Concussion. In: Niranjan A, Lunsford LD, editors. *Progress in Neurological Surgery* [Internet]. Basel: S. KARGER AG. 2014 [cité 11 avr 2018] ; p. 14–27. Disponible sur : <https://www.karger.com/Article/FullText/358748>.
- [9] Biomécanique lésionnelle du cerveau [Internet]. La médecine du sport. [cité 4 juin 2018]. Disponible sur : <https://www.lamedecinedusport.com/dossiers/biomecanique-lesionnelle-du-cerveau/>.
- [10] Giza CC, Hovda DA. The new neurometabolic cascade of concussion. *Neurosurgery* 2014;75:S24–33.
- [11] Hill CS, Coleman MP, Menon DK. Traumatic axonal injury: mechanisms and translational opportunities. *Trends Neurosci* 2016;39(5):311–24.
- [12] Cantu RC. Second-impact syndrome. *Clin Sports Med* 1998;17(1):37–44.
- [13] Wetjen NM, Pichelmann MA, Atkinson JLD. Second impact syndrome: concussion and second injury brain complications. *J Am Coll Surg* 2010;211(4):553–7.
- [14] McLendon LA, Kralik SF, Grayson PA, Golomb MR. The controversial second impact syndrome: a review of the literature. *Pediatr Neurol* 2016;62:9–17.
- [15] Cantu RC, Gean AD. Second-impact syndrome and a small subdural hematoma: an uncommon catastrophic result of repetitive head injury with a characteristic imaging appearance. *J Neurotrauma* 2010;27(9):1557–64.
- [16] Bey T, Ostick B. Second impact syndrome. *West J Emerg Med* 2009;10(1):6–10.
- [17] Chermann J-F. Commotions cérébrales et sport : complications à long terme. *J Readapt Médicale Prat Form En Médecine Phys Readapt* 2014;34(3):118–25.
- [18] Decq P, Gault N, Blandeau M, Kerdran T, Berkal M, ElHelou A, et al. Long-term consequences of recurrent sports concussion. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158(2):289–300.
- [19] Alosco ML, Kasimis AB, Stamm JM, Chua AS, Baugh CM, Dane-shvar DH, et al. Age of first exposure to American football and long-term neuropsychiatric and cognitive outcomes. *Transl Psychiatry* 2017;7(9):e1236.
- [20] Mullally WJ. Concussion. *Am J Med* 2017;130(8):885–92.
- [21] Papa L. Potential blood-based biomarkers for concussion. *Sports Med Arthrosc Rev* 2016;24(3):108–15.
- [22] Lewis LM, Schloemann DT, Papa L, Fucetola RP, Bazarian J, Lind-burg M, et al. Utility of serum biomarkers in the diagnosis and stratification of mild traumatic brain injury. Olson JE, éditeur. *Acad Emerg Med* 2017;24(6):710–20.
- [23] Kiefer AW, Barber Foss K, Reches A, Gadd B, Gordon M, Rushford K, et al. Brain network activation as a novel biomarker for the return-to-play pathway following sport-related brain injury. *Front Neurol* [Internet] 2015;6 [cité 11 avr 2018] ; disponible sur : <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fneur.2015.00243/abstract>.
- [24] Di Battista AP, Churchill N, Schweizer TA, Rhind SG, Richards D, Baker AJ, et al. Blood biomarkers are associated with brain function and blood flow following sport concussion. *J Neuroim-munol* 2018;319:1–8.
- [25] Gruson D. Football, concussions and biomarkers: ready for more touchdowns? *Clin Biochem* 2014;47(13–14):1345–6.
- [26] Papa L, Ramia MM, Edwards D, Johnson BD, Slobounov SM. Systematic review of clinical studies examining biomarkers of brain injury in athletes after sports-related concussion. *J Neu-rotrauma* 2015;32(10):661–73.